

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-75545- -4	FECHA: 2014-07-24 09:33:41
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Asunto: Radicación: 12-75545- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 8916
 Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/055045				
Fecha de Presentación Internacional	02/11/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicación 12-075545-00000	08/Mayo/2012
	Radicación 12-075545-00002	05/Julio/2012
Reivindicaciones:	Radicación 12-075545-00000	08/Mayo/2012
Prioridades:	US 61/260115	11/Noviembre/2009
	US 61/378806	31/Agosto/2010
	US 12/915605	29/Octubre/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

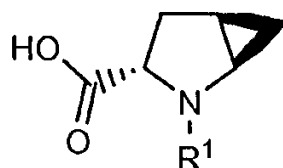
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 del capítulo reivindicatorio.

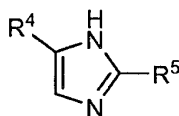
Título de la solicitud: “Inhibidores del virus de hepatitis C”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar compuestos capaces de inhibir selectivamente la replicación viral del VHC, en particular, eficaces en la inhibición de la función de la proteína NS5A.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para preparar compuestos de la Fórmula I que inhiben las polimerasas del ácido nucleico viral, particularmente la ARN polimerasa dependiente de ARN, útiles en el tratamiento de infecciones causadas por virus *Flaviviridae*.



(I);



(III),

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/7064 // 31/661.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no hace referencia al proceso para preparar un compuesto derivado de pirrol de fórmula (I) y derivado de 1,3-diazol de fórmula (III), por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque el preámbulo hace referencia a un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (X), pero el compuesto se designa como (I). Se sugiere a la Solicitante hacer las correcciones de la nomenclatura de los compuestos reclamados.

La reivindicación 7 no es clara porque reclama un proceso que comprende tratar el compuesto de fórmula (I) donde R1 es H con un reactivo protector de nitrógeno para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Se sugiere a la Solicitante modificar la designación de los compuestos de forma que los diferentes intermediarios se indiquen claramente.

La reivindicación 9 no es clara porque el preámbulo hace referencia a un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula (Z), pero el compuesto se designa como (III). Se sugiere a la Solicitante hacer las correcciones de la nomenclatura de los compuestos reclamados.

La reivindicación 9 no es concisa porque las definiciones de R4 y R5 alquilo, arilo, etc., son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 13 no es clara porque hace referencia a un procedimiento de síntesis de un compuesto designado “ejemplo 145” que comprende tratar el “ejemplo 143” con el “ejemplo 144”. Se sugiere a la Solicitante eliminar la referencia a la descripción incorporando la nomenclatura IUPAC de los compuestos reclamados.

La reivindicación 13 no es clara porque hace referencia a una base pero no específica cual es la base empleada en el proceso. Se sugiere a la Solicitante incorporar la descripción de dicho reactivo en la cláusula.

La reivindicación 14 no es clara porque la denominación de un proceso continuo no caracteriza un proceso de síntesis. Se sugiere a la Solicitante incorporar las características esenciales del proceso tales como reactivos, intermediarios, condiciones, etc.

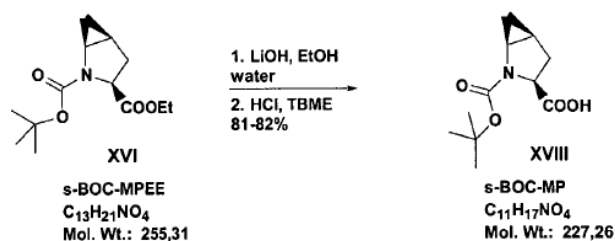
5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: noviembre 11 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de la solicitud.

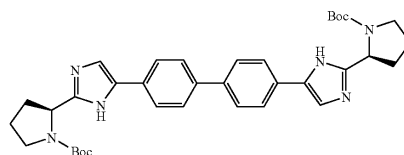
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004052850	“Methods and compounds producing dipeptidyl peptidase iv inhibitors and intermediates thereof”	24/Junio/2004
D2	US2009043107	“Process for Synthesizing Compounds Useful for Treating Hepatitis C”	12/Febrero/2009
D3	Hanessian, S., et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8, (16): 2123–2128	“Probing the importance of spacial and conformational domains in captopril analogs for angiotensin converting enzyme activity”	18/Agosto/1998

El documento D1¹ divulga compuestos de fórmula XVI y XVII (Pág. 25).

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004052850A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20040624&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

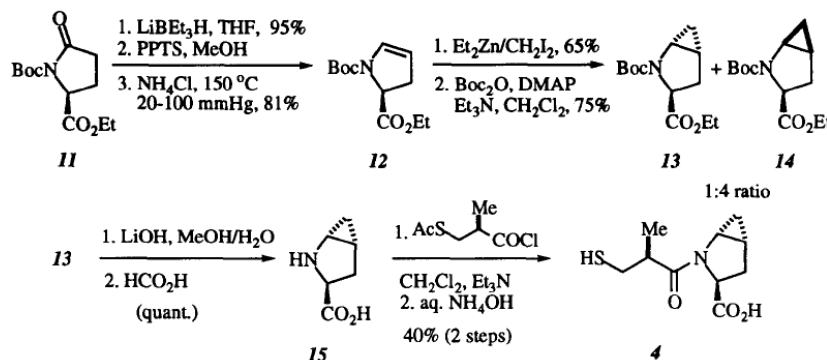


El documento D2² divulga un proceso de síntesis del compuesto de fórmula 6 (Pág. 7, Párr. [0131] a Pág. 8, Párr. [0134]) útil en el tratamiento de la hepatitis C que comprende: (i) tratar el compuesto 3 con el compuesto 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina para producir el compuesto de fórmula 5; (ii) tratar el compuesto de fórmula 5 con acetato de amonio en presencia de una base y (iii) tratar el producto de la etapa (ii) con metanol (Pág. 7, Párr. [0131] a Pág. 8, Párr. [0135]).



El documento D3³ enseña un procedimiento de síntesis de derivados de L-prolina (Pág. 2125, esquema 2)

Scheme 2.



6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D 486)

Reivindicación 1:

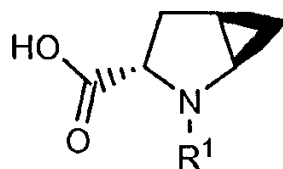
Frente a D1

La reivindicación 1 consiste en un proceso para preparar un compuesto de fórmula (X)

2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009043107A1&](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009043107A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090212&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

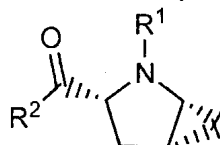
KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090212&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

3 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X98003771>



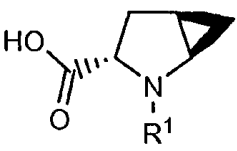
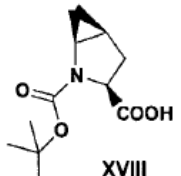
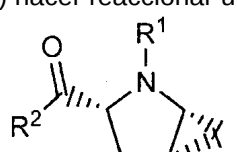
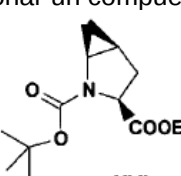
(I);

En donde R1 se selecciona de H y un grupo protector de nitrógeno caracterizado porque comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



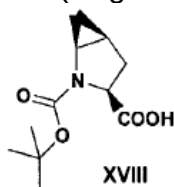
(II);

En donde R1 se selecciona de H y un grupo protector de nitrógeno y R2 se selecciona de amino, alcoxi y arilalcoxi con una base y (ii) tratar el producto obtenido en la etapa (i) con agua.

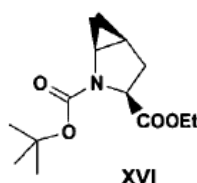
Características esenciales	D1
Proceso para preparar un compuesto de fórmula (X)  (I); En donde R1 se selecciona de H y un grupo protector de nitrógeno caracterizado porque comprende:	Proceso para preparar un compuesto de fórmula XVIII (Pág. 25) que comprende:  XVIII s-BOC-MP C₁₁H₁₇NO₄ Mol. Wt.: 227,26 Donde R1 corresponde a un grupo protector de nitrógeno
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)  (II); En donde R1 se selecciona de H y un grupo protector de nitrógeno y R2 se selecciona de amino, alcoxi y arilalcoxi con una base	(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVI  XVI s-BOC-MPEE C₁₃H₂₁NO₄ Mol. Wt.: 255,31 Donde R1 corresponde a un grupo protector de nitrógeno y R2 corresponde a un grupo alcoxi con una base, preferiblemente, LiOH.
(ii) tratar el producto obtenido en la etapa (i) con agua.	(ii) tratar el producto obtenido en la etapa (i) con agua.

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un proceso para la

síntesis de un compuesto de fórmula XVIII, donde R1 corresponde a un grupo protector de nitrógeno que comprende (Pág. 25):



(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVI

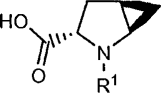
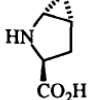
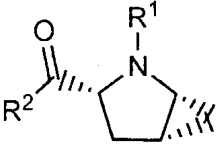
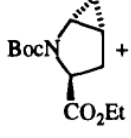


Donde R1 corresponde a un grupo protector de nitrógeno y R2 corresponde a un grupo alcoxi con una base, preferiblemente, LiOH y (ii) tratar el producto obtenido en la etapa (i) con agua.

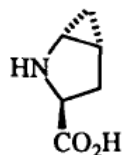
En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que haga nuevo el proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Frente a D3

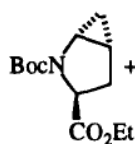
Características esenciales	D3
Proceso para preparar un compuesto de fórmula (X)  (I); En donde R1 se selecciona de H y un grupo protector de nitrógeno caracterizado porque comprende:	Procedimiento de síntesis de derivados de L-prolina de fórmula 15 donde R1 corresponde a hidrógeno (Pág. 2125, esquema 2) que comprende:  15
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)  (II); En donde R1 se selecciona de H y un grupo protector de nitrógeno y R2 se selecciona de amino, alcoxi y arilalcoxi con una base	(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 13  13 Donde R1 corresponde a un grupo protector de nitrógeno y R2 corresponde a un grupo alcoxi con una base, preferiblemente, LiOH.
(ii) tratar el producto obtenido en la etapa (i) con agua.	(ii) tratar el producto obtenido en la etapa (i) con agua.

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 1 habrían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual enseña un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula 15, donde R1 corresponde a hidrógeno (Pág. 2125, esquema 2) que comprende:



15

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 13



13

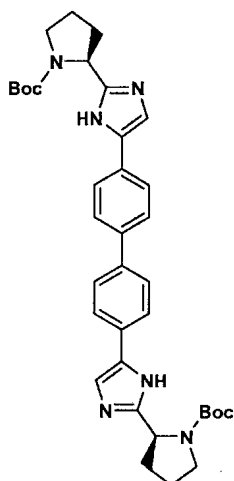
Donde R1 corresponde a un grupo protector de nitrógeno y R2 corresponde a un grupo alcoxi con una base, preferiblemente, LiOH y (ii) tratar el producto obtenido en la etapa (i) con agua.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

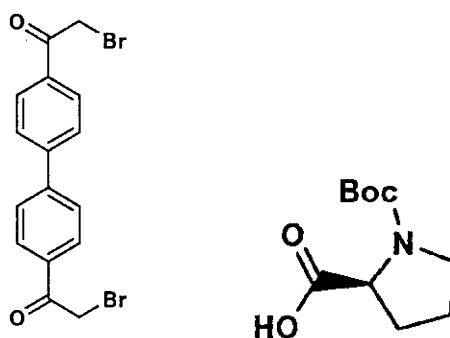
Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que haga nuevo el proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Reivindicación 13

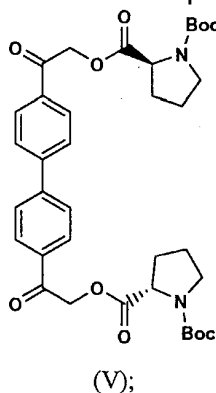
La reivindicación 13 consiste en un proceso para la preparación del compuesto 145 de fórmula:



caracterizado porque comprende: (i) tratar el compuesto 143 con el compuesto 144

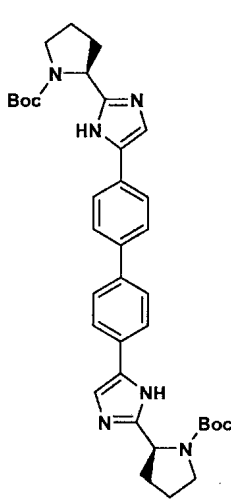
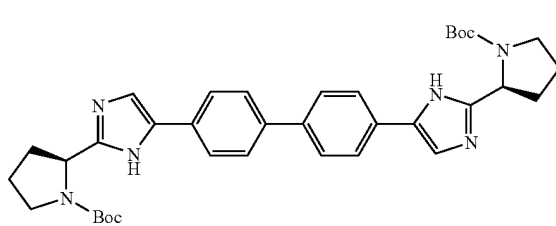


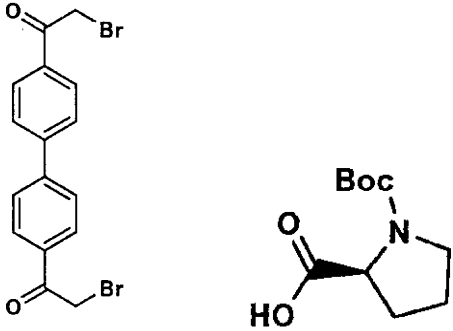
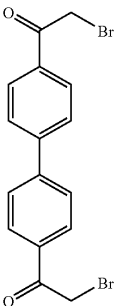
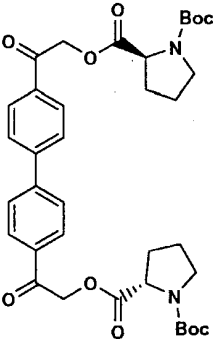
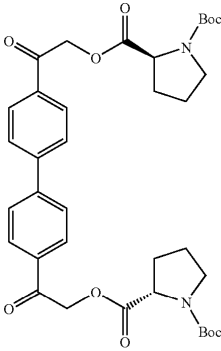
En presencia de una base para producir un compuesto de fórmula V



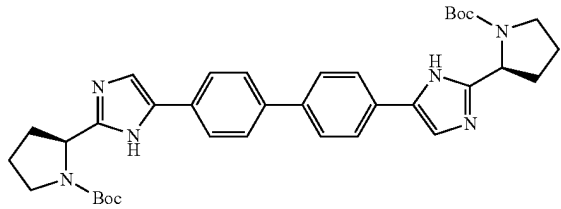
(ii) tratar el compuesto de fórmula (V) con acetato de amonio en presencia de una base y

(iii) tratar el producto de la etapa (ii) con metanol

Características esenciales	D2
Proceso para la preparación del compuesto 145 de fórmula:  caracterizado porque comprende: (i) tratar el compuesto 143 con el compuesto 144 en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula V	Proceso de síntesis del compuesto de fórmula 6 (Pág. 7, Párr. [0131] a Pág. 8, Párr. [0135]) útil en el tratamiento de la hepatitis C que comprende:  (i) Tratar el 50.5 mmol del compuesto 3 (20g) con 105.9 mmol del compuesto 1-(tert-butoxicarbonil)-L-prolina (22.8g) en acetonitrilo para producir el compuesto de fórmula 5

Características esenciales	D2
	
(ii) tratar el compuesto de fórmula (V) con acetato de amonio en presencia de una base  (V);	(ii) tratar el compuesto de fórmula 5 con acetato de amonio en presencia de una base 
(iii) tratar el producto de la etapa (ii) con metanol	(iii) tratar el producto de la etapa (ii) con metanol

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 13 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña un proceso de síntesis del compuesto de fórmula 6 que comprende: (i) tratar el 50.5 mmol del compuesto 3 (20g) con 105.9 mmol del compuesto 1-(tert-butoxycarbonyl)-L-prolina (22.8g) en acetonitrilo para producir el compuesto de fórmula 5; (ii) tratar el compuesto de fórmula 5 con acetato de amonio en presencia de una base y (iii) tratar el producto de la etapa (ii) con metanol (Pág. 7, Párr. [0131] a Pág. 8, Párr. [0135]).



(6)

En consecuencia, la reivindicación 13 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D4.

La reivindicación dependiente 14 no menciona alguna característica que haga nuevo el proceso de la reivindicación 13, por lo cual se considera que no es nueva.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

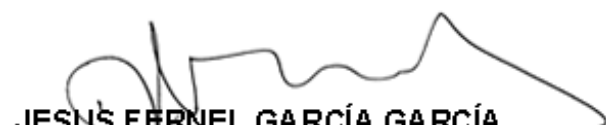
Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004052850	1 a 8	Novedad
D2	US2009043107	13 y 14	Novedad
D3	Hanessian, S., et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8, (16): 2123–2128	1 a 8	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-07-29

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia

PROBING THE IMPORTANCE OF SPACIAL AND CONFORMATIONAL DOMAINS IN CAPTOPRIL ANALOGS FOR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME ACTIVITY

Stephen Hanessian,* Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, and Stephen Claridge

*Department of Chemistry, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-ville,
Montréal, Québec, CANADA, H3C 3J7*

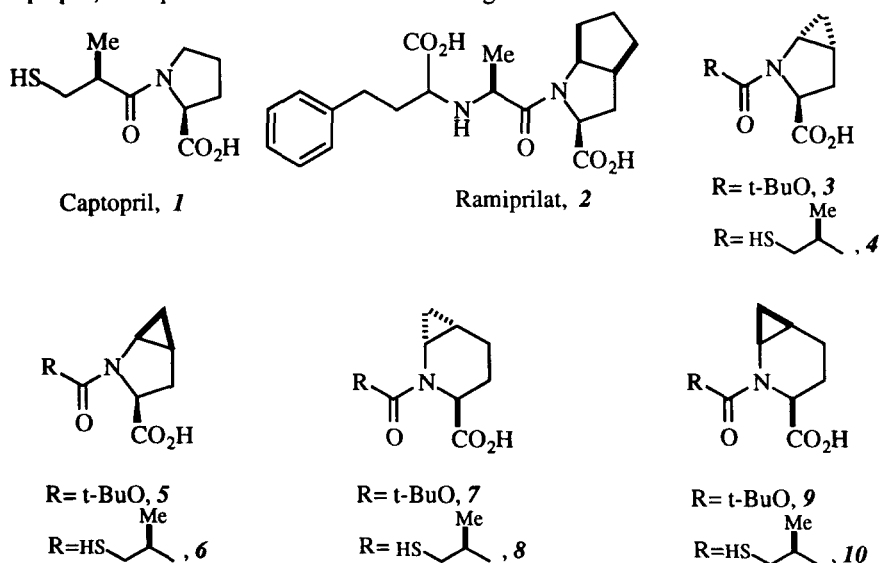
Received 29 April 1998; accepted 9 July 1998

Abstract: A new synthesis of 4,5-methano-L-prolines and the enzymatic activity of the corresponding N-(3-mercapto-2-R-methyl-propionyl) analogs as inhibitors of angiotensin converting enzyme are described.

© 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Target and chemistry-driven drug design based on molecular interactions with enzymes has emerged in recent years as a stimulating area of research endeavor.¹ Although there are a multitude of small-molecule enzyme inhibitors, even at nM concentrations in vitro, the process of their development into a marketable drug is arduous to say the least. One of the remarkably successful attempts at drug design based on molecular interactions with an enzyme is exemplified in captopril,² an inhibitor of angiotensin converting enzyme, and used for the treatment of hypertension (Figure 1).

Figure 1. Captopril, Ramiprilat and new constrained analogs



The discovery of captopril, an exquisitely simple molecule by today's standards of increasing molecular complexity, is a classic example of design based on a knowledge of possible interactions between the drug and

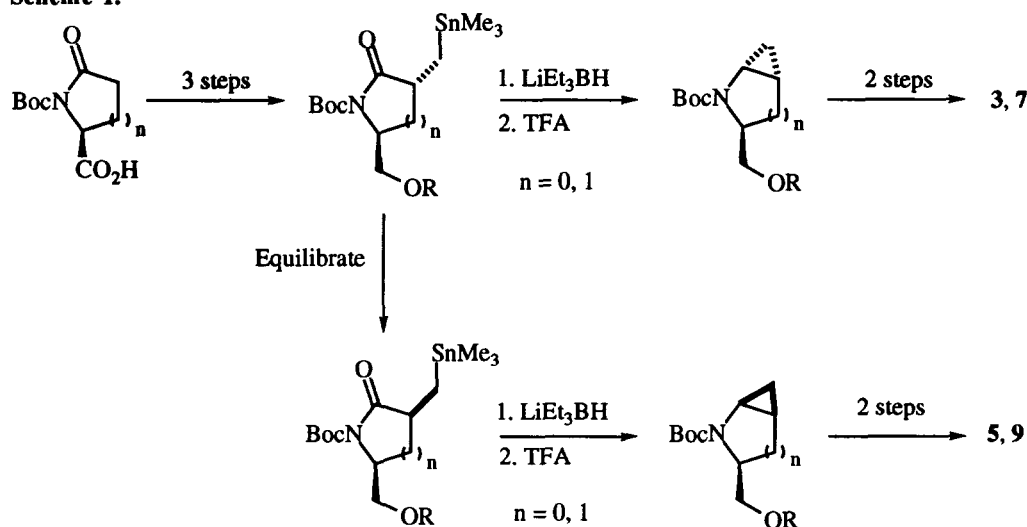
the active site of the enzyme. This was also aided by extensive analog synthesis of proline peptides, which led to the conclusion that captopril appears to offer effective interactions with the functional groups on the surface of the enzyme that involve charge, H-bonding and hydrophobic contact.³

The importance of such multiple interactions has been discussed in detail,² and was the basis of an intense effort directed at the discovery of analogs of captopril,^{2a,b} such as enalapril,^{2c} and of 2. Since the *cis*-orientation of the cyclopentane ring in ramiprilat is important for biological activity,⁴ the relevance of the hydrophobic interaction of that region of the proline moiety with the enzyme can be appreciated.

Our interest in the synthesis of conformationally constrained heterocycles, coupled with the desire to further probe the role of substituents on the enzymatic activity of captopril, instigated the research work reported in this paper.

Previous work in our laboratory^{5,6} (Scheme 1) has described methods for the synthesis of Boc derivatives of *trans*-4,5-methano-L-proline 3, *cis*-4,5-methano-L-proline 5, *trans*-5,6-methano-L-pipecolic acid, 7, and *cis*-5,6-methano-L-pipecolic acid, 9. It was further observed that the proline ring in the N-Boc derivative 3 was virtually flattened (rms, 0.003 Å) compared to 5 (rms, 0.013 Å) and Boc-L-proline (rms, 0.018 Å).⁵ While the reasons for this structural effect were not evident, we anticipated that such constrained proline derivatives should be explored further as surrogates for L-proline in a selected group of medically relevant compounds. We thus set out to prepare the (2*R*)-methyl-3-mercapto N-propionyl amides of the above mentioned ω -methano-L-prolines and L-pipecolic acids as constrained analogs of captopril, and to study their inhibitory activity on ACE (angiotensin converting enzyme).

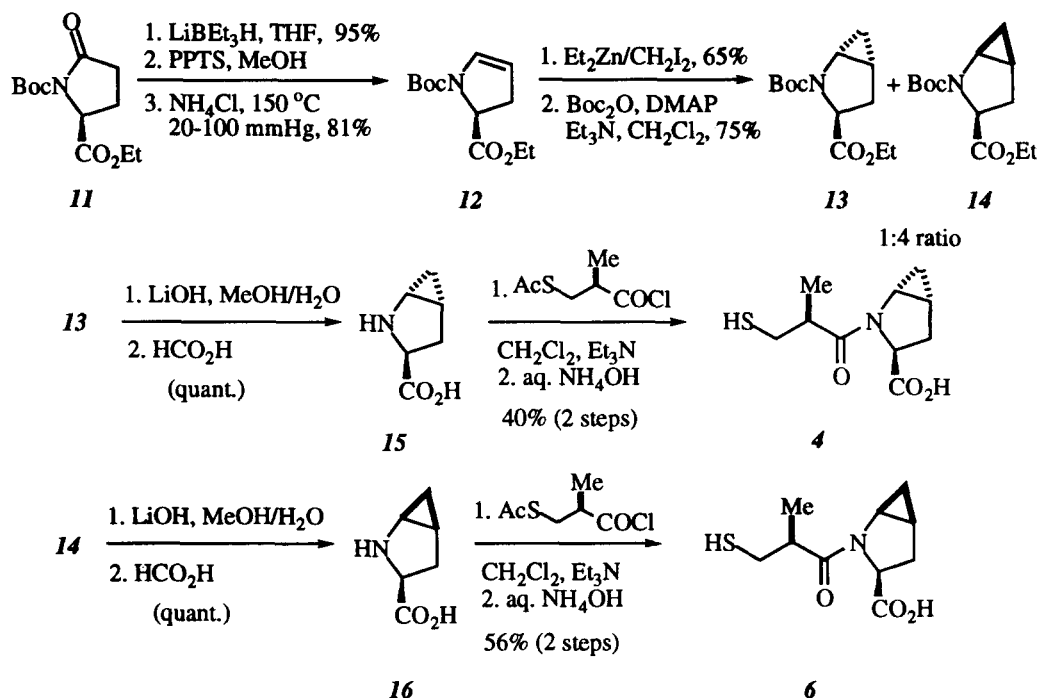
Scheme 1.



2,3-Methano-prolines have been previously reported by a number of groups.⁷ *cis*- and *trans*-3,4-Methano-prolines were described by Witkop and coworkers⁸ in 1971. We were aware of one synthesis of racemic 4,5-methano-proline amides⁹ which was based on a Beckmann rearrangement of *cis*-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one to a δ -lactam followed by chlorination and ring contraction.

Our synthesis of the analogs **3**, **5**, **7**, and **9**, relied on the intramolecular cyclopropanation of α -trimethylstannylmethyl lactams, via the corresponding iminium salts.^{5,6} The *cis*- or *trans*-orientation of the cyclopropane ring could be controlled by the β - or α -disposition of the trimethylstannylmethyl group respectively vis-à-vis the stereocontrolling substituent in the corresponding derivatives (Scheme 1).

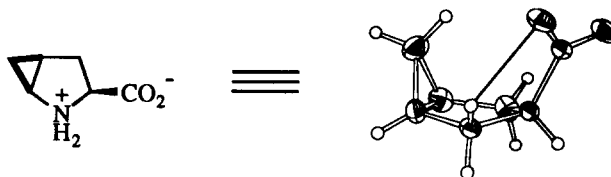
Scheme 2.



We have now devised an expedient route to 4,5-methano-prolines that affords the enantiopure derivatives **3** and **5** in essentially eight steps from commercially available L-pyrroglutamic acid (Scheme 2). Thus reduction of the lactam carbonyl in **11** with lithium triethylborohydride followed by transformation to the methoxy hemiaminal carbamate and elimination of methanol in the presence of ammonium chloride¹⁰ led to the enecarbamate analog **12** in good yield.¹¹ Originally, we had used other published methods¹² to effect the dehydration, but in our hands, yields were modest and reproducibility depended on the scale of the reaction. Application of the modified Simmons–Smith cyclopropanation¹³ reaction to the enecarbamate **12** followed by protection of the amine with Boc anhydride, led to a mixture of the *trans*-4,5-methano-L-proline analog **13** and the corresponding *cis*-4,5-isomer **14** in a ratio of 1:4 in a combined yield of 75%.¹⁴ This expedient method based on a well-known reaction,¹³ proceeds in good overall yield and it is 3 steps shorter than our previous synthesis⁵ which utilized an organotin reagent. It has allowed us to prepare gram quantities of both 4,5-methano-L-prolines which were easily separable by column chromatography as their N-Boc derivatives **13** and **14**. Hydrolysis with LiOH in aq. methanol gave the known respective 4,5-methano-N-Boc-L-prolines⁵ as crystalline solids. Treatment of **13** with aq. base followed by formic acid gave the free acid **15** as a white solid in quantitative yield. Analogous hydrolysis of **14** gave the isomeric free acid **16** as a crystalline solid. The

X-ray structure and solid state conformational characteristics of **16** revealed considerable flattening of the pyrrolidine ring (rms 0.09 Å) compared to L-proline (rms 0.181 Å). A H-bond was evident between the protonated amine and the carboxylate group. (Figure 2).

Figure 2.



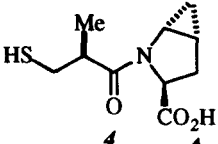
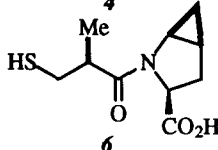
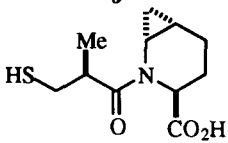
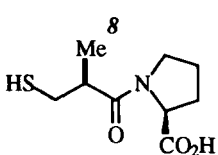
The predominance of the *cis*-4,5-methano isomer **14** in the cyclopropanation reaction is of interest, since the tin-mediated iminium ion cyclization protocol⁵ (Scheme 1) favored the formation of the *trans*-isomer due to steric factors imposed by a bulky resident group. Most probably, the *cis*-cyclopropanation is the result of an anchoring effect of the zinc species with the ester group in **12**, thus delivering the nucleophile from the same side to give **14**.¹⁵

Acylation of the free amino acids with the readily available S-acetyl-2-(*R*)-methyl propionyl chloride and saponification afforded the captopril analogs **4** and **6**. The L-pipecolic acid analog **8** was similarly prepared from the precursor amino acid.⁵

Inhibition of ACE obtained from rabbit lung and partially purified, was studied using hippuryl-His-Leu as a substrate following the procedure of Cushman and Cheung.¹⁶ The results shown in Table 1 indicate that the *cis*- and *trans*-5-methano analogs of L-proline **4,6**, and the *trans*-L-pipecolic acid analog **8** are highly potent inhibitors, even surpassing captopril. The *cis*-4,5-carbocyclic analog of captopril, ramiprilat **2**, is much more active than the corresponding *trans*-isomer. In this respect it is of interest that the *cis*-analog **6** is equally as active as the *trans*-analog **4**. Clearly, this study has shown that small rings can be tolerated at the 4,5-position of captopril with *cis*- or *trans*-orientations. It also appears that the degree of ring flattening in these derivatives relative to captopril is not having an adverse effect on enzyme inhibitory activity, and it could even be an advantage.

Analogs **4, 6**, and **8**, were inactive against neutral endopeptidase 24.11 enzyme at 10 μM as well as against endothelin converting enzyme at 1 μM. The selectivity described herein exhibited by captopril and the methano analogs **4, 6**, and **8** towards ACE is obviously of interest. Future work will focus on the incorporation of 4,5-methano prolines and 5,6-methano pipecolic acids into strategic positions as replacements of the corresponding natural amino acids in pharmacologically relevant molecules.

Table 1 Inhibition Tests on Angiotensin Converting Enzyme (ACE)^a

Compound	IC ₅₀
 4	7.6 (± 0.7 nM)
 6	6.6 (± 0.3 nM)
 8	5.3 (± 0.2 nM)
 1, Captopril	13.0 (± 1.0 nM)

a. For assay method, see ref 16

Acknowledgements. We gratefully acknowledge financial assistance from NSERC under the Medicinal Chemistry Chair program. We are indebted to Dr. Arco Y. Jeng (Novartis, Summit, N.J.) for the enzymatic assays. We thank Dr. Michel Simard of the X-ray crystallography laboratory at the Université de Montréal for structure determinations.

References and Notes.

- For excellent summaries, see Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Wiley-Interscience, N. Y., 1995. Muscate, A.; Kenyon, G. L., p 739; Cannon, J. G., p 783.
- (a) Ondetti, M. A.; Cushman, D. W. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 355; (b) Cushman, D. W.; Ondetti, M. A. *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 41. (c) Patchett, A. A.; Harris, E.; Tristram, E. W.; Wyvratt, M. J.; Wu, M. T.; Taub, D.; Peterson, E. R.; Ikeler, T. J.; ten Broeke, J.; Payne, L. G.; Ondeyka, D. L.; Thorsett, E. D.; Greenlee, W. J.; Lohr, N. S.; Hoffsommer, R. D.; Joshua, H.; Ruyle, W. V.; Rothrock, J. W.; Aster, S. D.; Maycock, A. L.; Robinson, F. M.; Hirschmann, R.; Sweet, C. S.; Ulm, E. H.; Gross, D. M.; Vassil, T. C.; Stone, C. A. *Nature* **1980**, *288*, 280.
- Ondetti, M. A.; Rubin, B.; Cushman, D. W. *Science* **1977**, *196*, 441; Cushman, D. W.; Cheung, H. S.; Sabo, F. C.; Ondetti, M. A. *Biochemistry* **1977**, *16*, 5484.
- Urbach, H.; Henning, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1839; Henning, R.; Urbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5339; Teetz, V.; Geiger, R.; Henning, R.; Urbach, H. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **1984**, *34*, 1399.

5. Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1881.
6. Hanessian, S.; Reinhold, U.; Ninkovic, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8967; 8971.
7. For the synthesis of racemic and enantiopure 2,3-methano proline, see (a) Hercouet, A.; Bessi res, B.; Le Corre, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1267. (b) Switzer, F. L.; van Halbeek, H.; Holt, E. M.; Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6091. For recent accounts on 2,3-methano amino acids, see: Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231; Burgess, K.; Ho, K. K.; Moyl-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575; Burgess, K.; Ke, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8627. Jim nez, J. M.; Ortuno, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3203, and references cited therein.
8. For the synthesis of *cis*- and *trans*- 3,4-methano prolines, see (a) Fujimoto, Y.; Irrever re, F.; Karle, J. M.; Karle, I. L.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3471; for a recent discussion of cyclopropyl pyrrolidines, see Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2268; Brighty, K. E.; Castaldi, M. *J. Synlett* **1996**, 1097.
9. For the synthesis of racemic 4,5-methano proline amides, see a) H. Urbach, R. Henning, R. Becker, Ger. Offen. DE 3,324,263 (Cl. C07D209/2); *Chem. Abstr.* **1985**, 103: P 54461q; for a related example involving mixtures of diastereomers, see also R. Pellicciari, L. Arenare, P. De Caprariis, B. Natalin, M. Marinozzi, A. Galli, *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1995**, 1251.
10. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S. I.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697.
11. Typical procedure: A mixture containing N-Boc-5-methoxy-(2*S*)-pyrrolidine-1-carboxylic acid ethyl ester (1.2 g, 4.4 mmol) and ammonium chloride (0.044 g, 0.15 equiv) was heated under reduced pressure (20–100 mm Hg) in a flask equipped with a reflux condenser. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and the resultant oil was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes-ethyl acetate, 9:1) to afford the product **12** (0.854 g, 81%) as a colorless oil.
12. Dieter, R.K.; Sharma, R.R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180; Cossy, J.; Cases, M.; Pardo, D.G. *Syn. Commun.* **1997**, *27*, 2769.
13. Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53.
14. Typical procedure: To a cooled solution of **12** (0.5708 g, 2.366 mmol) in dry 1,2-dichloroethane under nitrogen was added dropwise 1.1 equiv of diethyl zinc (Et₂Zn, 1.0M solution in hexane, 2.603 mmol, 2.6 mL) and 1.5 equiv. of diiodomethane (3.55 mmol, 0.29 mL) at 0  C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0  C then 6 h at room temperature and quenched with dilute NaHCO₃ (7 mL). Water was added (40 mL), and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (4 x 50 mL) and processed as usual. The residue after evaporation was purified by flash chromatography (methanol-hexanes-ethyl acetate, 1:5:13) to afford the isomeric mixture of products (0.332 g, 65%) as a pale-yellow oil that was transformed into the N-Boc derivatives (Boc₂O, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂), and separated by chromatography to give **13** and **14** (75% yield, 1:4 ratio).
15. For related examples of directed cyclopropanations see, Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197; For examples of proximity effects, see Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.
16. Cushman, D. W.; Cheung, H. S. *Biochem. Pharmacol.* **1971**, *20*, 1637.