

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165101-00000-0000

Fecha: 2011-11-30 16:58:17 Dep: 2020 DIR.NUEVASCH
Tra: 11 PATENTE/II Evo: 378 FASENACIONAL:
Act: 411 PRESENTACION Folios: 364

Act: 411 PRESENTACION Folios: 405



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS AMINO-PROPIÓNICOS SUSTITUIDOS COMO
INHIBIDORES DE NEPRILISINA.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de noviembre de 2011

P2011/000208



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000208

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/057247

Fecha Mayo 26, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/136493

Fecha Diciembre 02, 2010

6

Título (54) DERIVADOS AMINO-PROPIÓNICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA.

Clasificación Internacional (51) C07D 213/82, C07D 239/36, C07D 261/18, C07D 271/06, C07C 233/47, A61K 31/21, A61K 31/435.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

Mayo 28, 2009

61/181,756

US

Noviembre 20, 2009

61/263,145

US

Abril 16, 2010

61/324,943

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Noviembre de 2011

excreción fraccionaria de sodio, en la velocidad del flujo urinario, y en el índice de filtración glomerular [véase *J Clin Pharmacol*, Volumen 27, página 927 (1987)]. Sin embargo, el péptido natriurético auricular (ANP) tiene una corta vida media en la circulación, y se ha
5 demostrado que la endopeptidasa neutra (NEP) en las membranas de la corteza renal es la principal enzima responsable de la degradación de este péptido [véase *Peptides*, Volumen 9, página 173 (1988)]. Por consiguiente, los inhibidores de NEP (inhibidores de endopeptidasa neutra, NEPi) deben aumentar los niveles en plasma del péptido
10 natriurético auricular (ANP) y, por consiguiente, se espera que induzcan los efectos natriuréticos y diuréticos.

Esta enzima está involucrada en la descomposición de varios oligopéptidos bioactivos, disociando los enlaces peptídicos sobre el
lado de amino de los residuos de aminoácidos hidrofóbicos. Los
15 péptidos metabolizados incluyen los péptidos natriuréticos auriculares (ANP), bombesina, bradiquinina, péptido relacionado con el gen de calcitonina, endotelinas, encefalinas, neurotensina, sustancia P, y péptido intestinal vasoactivo. Algunos de estos
péptidos tienen potentes funciones vasodilatadoras y de neuro-
20 hormonas, actividad diurética y natriurética, o median los efectos del comportamiento.

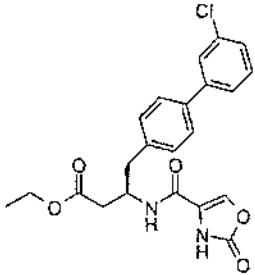
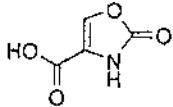
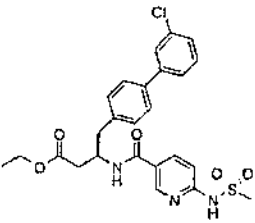
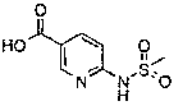
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION:

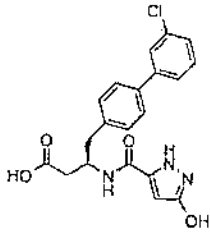
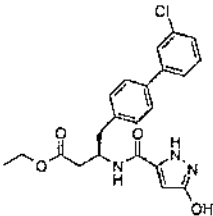
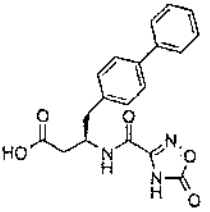
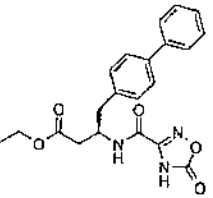
El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de la
25 endopeptidasa neutra, por ejemplo, como inhibidores de la enzima

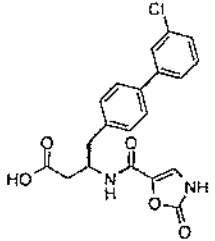
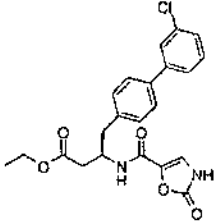
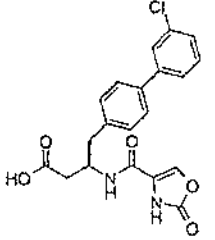
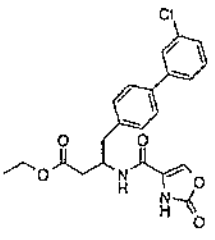
degradante del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, para prolongar y potenciar las propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras del factor natriurético auricular (ANF) en los mamíferos, mediante la inhibición de la degradación de los mismos hasta metabolitos menos activos.

Los compuestos de esta invención, por consiguiente, son particularmente útiles para el tratamiento de las condiciones y los trastornos que respondan a la inhibición de la endopeptidasa neutra (NEP) EC 3.4.24.11.

Por consiguiente, los compuestos de la invención, mediante la inhibición de la endopeptidasa neutra EC.3.4.24.11, pueden potenciar los efectos biológicos de los péptidos bioactivos. Por consiguiente, en particular los compuestos tienen utilidad en el tratamiento de un número de trastornos, incluyendo hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica aislada, hipertensión resistente, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia de ventrículo izquierdo, angina, insuficiencia renal (diabética o no diabética), falla renal (incluyendo edema y retención de sal), nefropatía diabética, nefropatía no diabética, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, esclerodermia, esclerosis glomerular, proteinuria de enfermedad renal primaria, hipertensión vascular renal, retinopatía diabética y enfermedad renal en etapa final (ESRD), disfunción endotelial, disfunción diastólica, cardiomiopatía hipertrófica, miopatía cardíaca diabética, arritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación

Ejemplo #	Producto	Reactivo	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
5	carboxamido)- butanoato de (R)- etilo	HATU		
10 Ejemplo 4-11	 4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-3-(2-oxo-2,3- dihidro-oxazol-4- carboxamido)- butanoato de (R)- etilo	 Intermediario 19 EDCI y HOAt usados en lugar de HATU	1.79 min (D)	429.1
20 Ejemplo 4-12	 4-(3'-cloro-bifenil-4- il)-3-(6-(metil-	 Intermediario 15	1.81 minutos. (D)	516.2
25	il)-3-(6-(metil-			

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidrólisis	LCMS-RT (condición)	MS (M+1)
5	hidroxi-isoxazol-5-carboxamido)-butanoico				
10					
15	Ejemplo 5-56  ácido R-4-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-carboxamido)-butanoico		NaOH acuoso, MeOH, rt	1.52 minutos. (D)	400.2
20					
25	Ejemplo 5-57  ácido R-4-(bifenil-4-il)-3-(5-oxo-4,5-		NaOH acuoso, MeOH, rt	1.77 minutos. (D)	368.2

Ejemplo #	Producto	Material de partida	Condición de Hidró- lisis	LCMS-RT (condi- ción)	MS (M+1)
5	3-(3-hidroxi- isotiazol-5- carboxamido)- butanoico				
Ejemplo 5-69	 ácido R-4-(3'- cloro-bifenil-4-il)- 3-(2-oxo-2,3- dihidro-oxazol-5- carboxamido)- butanoico		NaOH acuoso, MeOH, rt	1.79 minutos. (D)	401.2
Ejemplo 5-70			NaOH acuoso, MeOH, rt	1.62 minutos. (D)	401.1