

Q1F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-18270

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE NITROOXI DE LOSARTAN, VALSARTAN, CANDESARTAN, TELMISARTAN, EPROSARTAN Y OLMESARTAN COMO BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4178, 31/4184, 31/41, C07D 403/10, 257/09, 403/04, 409/06, A61P 9/09, 9/12

71. SOLICITANTE NISOK S.A.

DOMICILIO ANTIPOLIS, FRANCIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 23 FEB 2006

PETITORIO



SE-INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 06018270 00000000 Folios: 221
 Fecha (OIR): 2005-02-23 17:00:53
 Trámite: 011 PCI-PATEN: 379 FASE NAC: 411 PRESENMI:
 Dependencia: 2029 DEVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-02-2006

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: **NICOX S.A.**

Dirección: 2455 Route des Dolines, Espace
 Gala II-Batiment, I, F-06906 Sophia Antipolis
 Francia.

Nacionalidad o Domicilio: Antipolis, Francia.
 Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
 (72)**

Nombre: **ALMIRANTE, Nicoletta; DEL SOLDATO, Piero y ONGINI, Ennio**

Dirección: Via Caracciolo 26, I-20155 Milano; Via E. Toti, 22, I-20052
 Monza y Via Fratelli Cervi, Residenza Sorgente, I-20090 Segrate.

Nacionalidad o Domicilio: Italia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/051550**

Fecha: **20/07/04**

Publicación Internacional No. **WO 2005/011846 A3**

Fecha: **10/02/05**

⑥

Título(54) DERIVADOS DE NITROOXI DE LOSARTAN, VALSARTAN, CANDESARTAN, TELMISARTAN,
 EPROSARTAN Y OLMESARTAN COMO BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE
 ANGIOTENSINA II PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4178, 31/4184, 31/41, C07D 403/10, 253/4, 403/04, 409/06, A61 P9/00, 9/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

31/07/03

(31) Número de Solicitud.

03102379.9

⑨

Comprobante de Pago No. 08-3,972

Fecha: Enero 19 de 2006

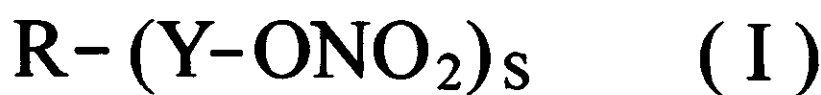
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Representación Legal
- ☐ 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,)
- ☒ Copia del Reporte Examen Preliminar Internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del Reporte Examen Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

[Handwritten Signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,972
FECHA : ENERO 19 DE 2006

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 86418278 00000000
Fecha (AMD) : 2006-02-23 17:08:53
Tramite : 011 PC1-PATENT 379 FASE MARC 411 PRESENIA:
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES
Folios: 2/2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309441	19/01/2006	7,892,200.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Expediente No		No de Folio
06018270		
No de unidades		✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
6	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA x	1
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:
 Contiene ante final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/051550	
A. CLASIFICACION DE MATERIA			
IPC7 A61K31/4178 A61K31/4184 A61K31/41 C07D403/10 C07D257/04 C07D403/04 C07D409/06			
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI			
B. CAMPOS BUSCADOS			
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)			
IPC7 A61K C07D			
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados			
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)			
RPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS			
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES			
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.	
X	WO 00/61537 A (NICOX SA (FR)) 19 de octubre de 2000 (2000-10-19) página 2, parágrafo 2 página 3, parágrafo 3 página 6, parágrafo 2: losartan página 7, fórmula (I) página 38, parágrafo 1 ejemplo 12	1-14	
Y	WO 03/013499 A (NICOX SA (FR)) 20 de febrero de 2003 (2003-02-20) página 1, parágrafo 1-parágrafo 2 fórmula (I) compuesto (V)-(IX)	1-14	
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.			
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.			
* Categorías especiales de documentos citados:			
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención	
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo	
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica	
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios			
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		'&' documento miembro de la misma familia de patentes	
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
17 de Enero de 2005		22/02/2005	
Nombre y dirección de correo de ISA		Funcionario autorizado	
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2230 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Cortés, J	

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/051550

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	MCINTYRE ET AL.: "Losartan, un Antagonista del Receptor de Angiotensina (AT1) Activo Oralmente: Reseña de su Eficacia y Seguridad en Hipertensión esencial" PHARMACOL. THER., vol. 74, no. 2, 1997, páginas 181-194, XP002262197 documento completo	1-14
A	EP 0 955 294 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP (UK)) 10 de noviembre de 1999 (1999-11-10) página 1, parágrafo 1 ejemplos 44,56,57,69,88 reivindicaciones	1-14
A	HEDNER T ET AL: "COMPARACIÓN DE ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II VALSARTAN Y LOSARTAN EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ESENCIAL " AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, NEW YORK, NY, US, vol. 12, no.4, abril de 1999 (1999-04), páginas 414-417, XP000866169 documento completo	1-14
A	EP 1 312 379 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD (JP)) 21 de mayo de 2003 (2003-05-21) documento completo	1-14
A	"TELMISARTAN" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 22, no. 10, 1997, páginas 1112-1116, XP009008343 ISSN:0377-8282 documento completo	1-14
A	"OLMESARTAN MEDOXOMIL CS-866 BENEVAS ANTAGONISTA AT DE ANGIOTENSINA ANTIHIPERTENSIVO" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 25, no. 11, Noviembre 2000 (2000-11), páginas 1217-1218, XP009030725 ISSN: 0377-8282 documento completo	1-14
A	HEDNER T "PERFIL CLÍNICO DEL EPROSARTAN BLOQUEADOR DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II" JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 20, no. Supl 5, 2002, páginas S33-S38, XP008011504 ISSN:0263-6352 documento completo	1-8

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/051550

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Cañilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Cañilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:
ver hoja adicional

como resultado de la revisión anterior bajo la regla 40.2 (e) PCT,
todo los derechos adicionales deben ser reembolsados

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☒ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Continuación de información de PCT/ISA/210

Esta Autoridad de la Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. reivindicaciones: 1-14 (parcialmente)

compuestos donde R es (II) y R1 es (IIa) (compuestos relacionados con losartan)

2. reivindicaciones: 1-14 (parcialmente)

compuestos donde R es (II) y R1 es (IIb) (compuestos relacionados con valsartan)

3. reivindicaciones: 1-14 (parcialmente)

compuestos donde R es (II) y R1 es (IIc) (compuestos relacionados con cardesartan)

4. reivindicaciones: 1-14 (parcialmente)

compuestos donde R es (II) y R1 es (IIc) (compuestos relacionados con telmisartan)

5. reivindicaciones: 1-14 (parcialmente)

compuestos donde R es (II) y R1 es (IIe) (compuestos relacionados con olmesartan)

6. reivindicaciones: 1-14 (parcialmente)

compuestos donde R es (III) (compuestos relacionados con eprosartan)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/051550

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0061537	A	19-10-2000	IT	MI990753 A1	13-10-2000
			AU	4400100 A	14-11-2000
			BR	0009702 A	08-01-2002
			CA	2370412 A1	19-10-2000
			CN	1354740 T	19-06-2002
			WO	0061537 A2	19-10-2000
			EP	1169294 A2	09-01-2002
			HU	0203378 A2	28-01-2003
			JP	2002541233 T	03-12-2002
			MX	PA01010210 A	18-09-2002
			NO	20014927 A	13-12-2001
			NZ	514267 A	25-06-2004
			PL	350777 A1	10-02-2003
			RU	2237667 C2	10-10-2004
			ZA	200108127 A	03-01-2003
WO 03013499	A	20-02-2003	IT	MI20011744 A1	10-02-2003
			WO	03013499 A2	20-02-2003
EP 0955294	A	10-11-1999	EP	0955294 A2	10-11-1999
			AT	190051 T	15-03-2000
			AT	250587 T	15-10-2003
			AU	633322 B2	28-01-1993
			AU	5690190 A	10-01-1991
			CA	2018438 A1	14-12-1990
			CN	1048038 A ,B	26-12-1990
			CN	1079649 A ,B	22-12-1993
			CY	2232 A	18-04-2003
			DE	10075018 I1	21-09-2000
			DE	69033469 D1	06-04-2000
			DE	69033469 T2	07-09-2000
			DE	69034103 D1	30-10-2003
			DE	69034103 T2	15-07-2004
			DK	403159 T3	14-08-2000
			DK	955294 T3	02-02-2004
			EP	0403159 A2	19-12-1990
			ES	2142789 T3	01-05-2000
			ES	2207091 T3	16-05-2004
			FI	102610 B1	15-01-1999
			GR	3033452 T3	29-09-2000
			HK	1025315 A1	23-07-2004
			HK	1012384 A1	24-11-2000
			HU	55011 A2	29-04-1991
			IE	20000297 A1	13-12-2000
			IE	902140 A1	02-01-1991
			IL	94698 A	31-07-1994
			JP	2036046 C	28-03-1996
			JP	3115278 A	16-05-1991
			JP	7068223 B	26-07-1995
			KR	165837 B1	18-02-1999
			LU	90562 A9	05-06-2000
			MA	21896 A1	01-04-1991
			MX	21109 A	31-01-1994
			NL	300006 I1	03-07-2000
			NO	902632 A ,B,	17-12-1990
			NZ	233997 A	26-04-1991
			PH	27592 A	31-08-1993
			PL	285591 A1	25-03-1991

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/051550

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0955294 . A		PL 166669 B1 .. 30-06-1995 PL 166722 B1 . 30-06-1995 PT 94377 A ,B 20-03-1991 SG 52330 A1 28-09-1998 US 5418250 A 23-05-1995 US 5185351 A 09-02-1993 ZA 9004579 A 26-06-1991 ZW 9490 A1 31-10-1990	
EP 1312379 A	21-05-2003	AU 8013501 A 04-03-2002 CA 2420055 A1 31-01-2003 EP 1312379 A1 21-05-2003 WO 0215935 A1 28-02-2002 JP 2002138054 A 14-05-2002 US 2003187038 A1 02-10-2003	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/051550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4178 A61K31/4184 A61K31/41 C07D403/10 C07D257/04 C07D403/04 C07D409/06				
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 C07D				
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, MPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims No.		
X	WO 00/51537 A (NICOX SA (FR)) 19 October 2000 (2000-10-19) page 2, paragraph 2 page 3, paragraph 3 page 6, paragraph 2: losartan page 7, formula (I) page 38, paragraph 1 example 12	1-14		
Y	WO 03/013499 A (NICOX SA (FR)) 20 February 2003 (2003-02-20) page 1, paragraph 1 - paragraph 2 formula (I) compounds (V)-(IX)	1-14		
-/-				
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.				
☒ Patent family members are listed in annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "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 relating 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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "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. "Z" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"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 relating 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. "Z" document member of the same patent family
"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 relating 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. "Z" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the International search 17 January 2005		Date of mailing of the International search report 22.02.2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 881 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Cortés, J		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/051650

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MCINTYRE ET AL.: "Losartan, an Orally Active Angiotensin (AT1) Receptor Antagonist: A Review of Its Efficacy and Safety in Essential Hypertension" PHARMACOL. THER., vol. 74, no. 2, 1997, pages 181-194, XP002262197 the whole document	1-14
A	EP 0 955 294 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP (UK)) 10 November 1999 (1999-11-10) page 1, paragraph 1 examples 44,56,57,69,88 claims	1-14
A	HEDNER T ET AL: "A COMPARISON OF THE ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS VALSARTAN AND LOSARTAN IN THE TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION" AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, NEW YORK, NY, US, vol. 12, no. 4, April 1999 (1999-04), pages 414-417, XP000866169 the whole document	1-14
A	EP 1 312 379 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD (JP)) 21 May 2003 (2003-05-21) the whole document	1-14
A	"TELMISARTAN" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 22, no. 10, 1997, pages 1112-1116, XP009008343 ISSN: 0377-8282 the whole document	1-14
A	"OLMESARTAN MEDOXOMIL CS-866 BENEVAS ANTIHYPERTENSIVE ANGIOTENSIN AT ANTAGONIST" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 25, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 1217-1218, XP009030725 ISSN: 0377-8282 the whole document	1-14
A	HEDNER T: "THE CLINICAL PROFILE OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER EPROSARTAN" JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 20, no. SUPPL 5, 2002, pages S33-S38, XP008011504 ISSN: 0263-6352 the whole document	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/051550

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

As a result of the prior review under R. 40.2(e) PCT,
all additional fees are to be refunded.

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

Remark on Protest

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

16

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-14 (partly)

compounds wherein R is (II) and R1 is (IIa) (losartan related compounds)

2. claims: 1-14 (partly)

compounds wherein R is (II) and R1 is (IIb) (valsartan related compounds)

3. claims: 1-14 (partly)

compounds wherein R is (II) and R1 is (IIc) (candesartan related compounds)

4. claims: 1-14 (partly)

compounds wherein R is (II) and R1 is (IId) (telmisartan related compounds)

5. claims: 1-14 (partly)

compounds wherein R is (II) and R1 is (IIe) (olmesartan related compounds)

6. claims: 1-14 (partly)

compounds wherein R is (III) (eprosartan related compounds)

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/051550

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0061537 A	19-10-2000	IT MI990753 A1	13-10-2000
		AU 4400100 A	14-11-2000
		BR 0009702 A	08-01-2002
		CA 2370412 A1	19-10-2000
		CN 1354740 T	19-06-2002
		WO 0061537 A2	19-10-2000
		EP 1169294 A2	09-01-2002
		HU 0203378 A2	28-01-2003
		JP 2002541233 T	03-12-2002
		MX PA01010210 A	18-09-2002
		NO 20014927 A	13-12-2001
		NZ 514267 A	25-06-2004
		PL 350777 A1	10-02-2003
		RU 2237657 C2	10-10-2004
		ZA 200108127 A	03-01-2003
WO 03013499 A	20-02-2003	IT MI20011744 A1	10-02-2003
		WO 03013499 A2	20-02-2003
EP 0955294 A	10-11-1999	EP 0955294 A2	10-11-1999
		AT 190051 T	15-03-2000
		AT 250587 T	15-10-2003
		AU 633322 B2	28-01-1993
		AU 5690190 A	10-01-1991
		CA 2018438 A1	14-12-1990
		CN 1048038 A ,B	26-12-1990
		CN 1079649 A ,B	22-12-1993
		CY 2232 A	18-04-2003
		DE 10075018 I1	21-09-2000
		DE 69033469 D1	06-04-2000
		DE 69033469 T2	07-09-2000
		DE 69034103 D1	30-10-2003
		DE 69034103 T2	15-07-2004
		DK 403159 T3	14-08-2000
		DK 955294 T3	02-02-2004
		EP 0403159 A2	19-12-1990
		ES 2142789 T3	01-05-2000
		ES 2207091 T3	16-05-2004
		FI 102610 B1	15-01-1999
		GR 3033452 T3	29-09-2000
		HK 1025315 A1	23-07-2004
		HK 1012384 A1	24-11-2000
		HU 55011 A2	29-04-1991
		IE 20000297 A1	13-12-2000
		IE 902140 A1	02-01-1991
		IL 94698 A	31-07-1994
		JP 2036046 C	28-03-1996
		JP 3115278 A	16-05-1991
		JP 7068223 B	26-07-1995
		KR 165837 B1	18-02-1999
		LU 90562 A9	05-06-2000
		MA 21896 A1	01-04-1991
		MX 21109 A	31-01-1994
		NL 300006 I1	03-07-2000
		NO 902632 A ,B,	17-12-1990
		NZ 233997 A	26-04-1991
		PH 27592 A	31-08-1993
		PL 285591 A1	25-03-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/051550

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0955294 A		PL 166669 B1	30-06-1995
		PL 166722 B1	30-06-1995
		PT 94377 A , B	20-03-1991
		SG 52330 A1	28-09-1998
		US 5418250 A	23-05-1995
		US 5185351 A	09-02-1993
		ZA 9004579 A	26-06-1991
		ZW 9490 A1	31-10-1990
EP 1312379 A	21-05-2003	AU 8013501 A	04-03-2002
		CA 2420055 A1	31-01-2003
		EP 1312379 A1	21-05-2003
		WO 0215935 A1	28-02-2002
		JP 2002138054 A	14-05-2002
		US 2003187038 A1	02-10-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de Febrero de 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/011646 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/4178, 31/4184, 31/41, C07D 403/10, 257/04, 403/04, 409/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/051550

(22) Fecha de Registro Internacional: 20 de Julio de 2004 (20.07.2004)

(23) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 03102379.9 / 31 de julio de 2003 (31.07.2003) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos): NICOX S.A. [FR/FR]; 2455 Route des Dolines, Espace Gaia II-Batiment I, F-06906 Sophia Antipolis (FR).

(72) Inventor, e

(73) Inventor/solicitante: (para US solamente): ALMIRANTE, Nisioletta [IT/IT]; Via Caracciolo 26, I-20155 Milano (IT). DEL SOLDATO, Piero [IT/IT]; Via E. Toti, 22, I-20052 Monza (IT). ONGINI, Eraldo [IT/IT]; Via Fratelli Cervi, Residenza Sorgente, I-20090 Segrate (IT).

(74)Agente: BARCHIELLI, Giovanna; Nicox Research Institute Srl, Via L. Ariosto 21, I-20091 Breasò (IT).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibir modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional
21 de abril de 2005

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gules sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54)Título: DERIVADOS DE NITROOXI DE LOSARTAN, VALSARTAN, CANDESARTAN, TELMISARTAN, EPROSARTAN Y OLMESARTAN COMO BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

(57) Resumen: Derivados de nitrooxi de los bloqueadores del receptor de angiotensina II losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, eprosartan y olmesartan y compuestos relacionados de la fórmula (I): R-(Y-ONO₂)_n en donde R es de la fórmula (II) ó (III): R₀ es p. ej., y R₁ es: (IIa), (IIb), (IIc), (IId) ó (IIe).

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/011646 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4178,
31/4184, 31/41, C07D 403/10, 257/04, 403/04, 409/06

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/051550

(22) International Filing Date: 20 July 2004 (20.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03102379.9 31 July 2003 (31.07.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NICOX
S.A. [FR/FR]; 2455 Route des Dollines, Espace Gais II -
Batiment I, F-06906 Sophia Antipolis (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALMIRANTE,
Nicoletta [IT/IT]; Via Caracciolo 26, I-20155 Milano (IT).
DEL SOLDATO, Piero [IT/IT]; Via E. Toti, 22, I-20052
Monza (IT). ONGINI, Eraldo [IT/IT]; Via Fratelli Cervi,
Residenza Sorgente, I-20090 Segrate (IT).

(74) Agent: BARCHIELLI, Giovanna; Nicox Research Insti-
tute Srl, Via L. Ariosto 21, I-20091 Bresso (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AR, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
21 April 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NITROOXY DERIVATIVES OF LOSARTAN, VALSARTAN, CANDESARTAN, TELMISARTAN, EPROSARTAN
AND OLMESARTAN AS ANGIOTENSIN-II RECEPTOR BLOCKERS FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR
DISEASES

(57) Abstract: Nitrooxy derivatives of the angiotensin-II receptor blockers losartan valsartan, candesartan, telmisartan, eprosartan
and olmesartan and related compounds of formula (I): R-(Y-ONO₂), wherein R is of formula (II) or (III); R₀ is e.g. and R₁ is: (IIa),
(IIb), (IIc), (IId) or (IIf).



WO 2005/011646 A3

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I) o una sal o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

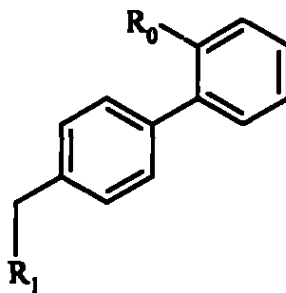


en donde:

s es un entero igual a 1 ó 2;

R es seleccionado de los residuos de bloqueadores del receptor de angiotensina II de la fórmula (II) ó (III) siguientes:

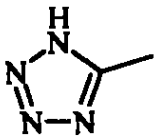
10



(II)

en donde:

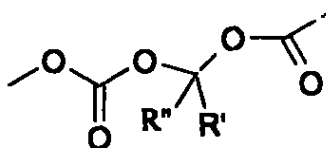
R₀ es



15

o -N₀ el cual es un grupo capaz de enlazarse a Y, que tiene uno de los siguientes significados:

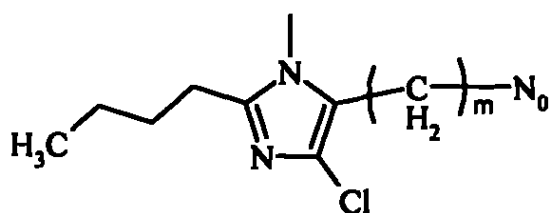
-COO-, -O-, -CONH-, -OCO-, -OCOO- ó



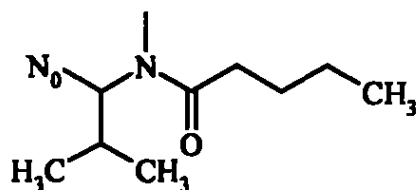
en donde R' y R'' son los mismos o diferentes, y son H ó alquilo C₁-C₄ recto o ramificado;

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de:

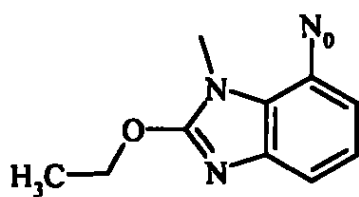
5



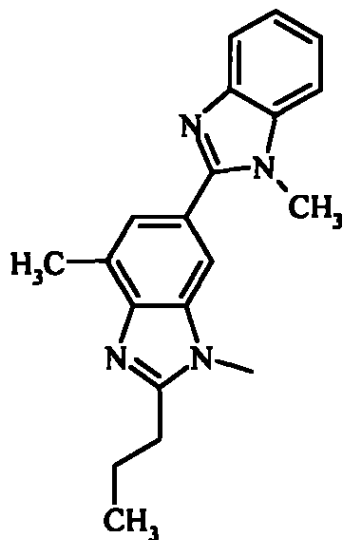
(IIa)



(IIb)

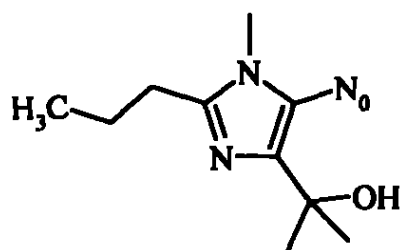


(IIc)



δ

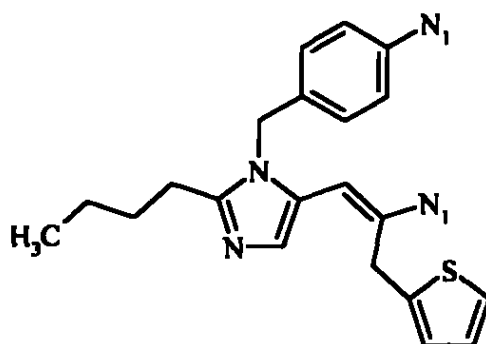
(IIId)



(IIe)

10

en donde m es un entero igual a 0 ó 1 y N₀ es como se definió anteriormente;



(III)

en donde N_1 tiene el mismo significado como N_0 o es igual a $-\text{COOH}$; con la condición de que al menos uno de los grupos N_1 es igual a $-\text{COO}-$ ó $-\text{CONH}-$,
 5 es decir es un grupo capaz de enlazarse a Y;

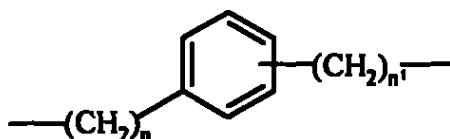
Y es un radical bivalente que tiene el siguiente significado:

a)

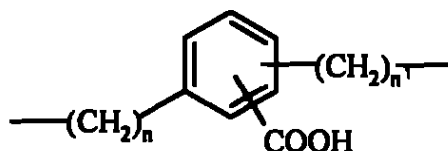
- alquileno $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ recto o ramificado, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, que está
 sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del
 10 grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxilo, $-\text{ONO}_2$ ó T_0 , en donde T_0
 es $-\text{OC(O)}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})-\text{ONO}_2$ ó $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})-\text{ONO}_2$;

- cicloalquileno con 5 a 7 átomos de carbono dentro del anillo de cicloalquileno,
 siendo el anillo opcionalmente sustituido con cadenas laterales T, en donde T
 es un alquilo recto o ramificado con desde 1 a 10 átomos de carbono,
 15 preferiblemente CH_3 ;

b)

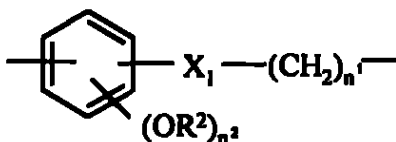


c)



en donde n es un entero desde 0 a 20, y n^1 es un entero desde 1 a 20;

d)

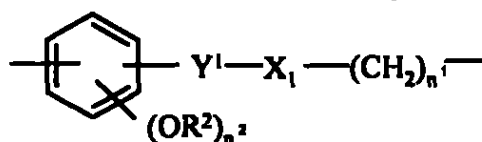


5 en donde:

n^1 es como se definió anteriormente y n^2 es un entero desde 0 a 2;

$X_1 = -OCO-$ ó $-COO-$ y R^2 es H ó CH_3 ;

e)

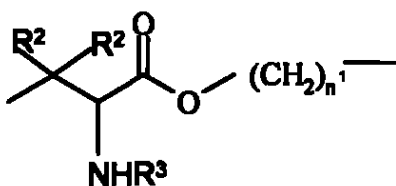


10 en donde:

n^1 , n^2 , R^2 y X_1 son como se definieron anteriormente;

Y^1 es $-CH_2-CH_2-$ ó $-CH=CH-(CH_2)n^2-$;

f)

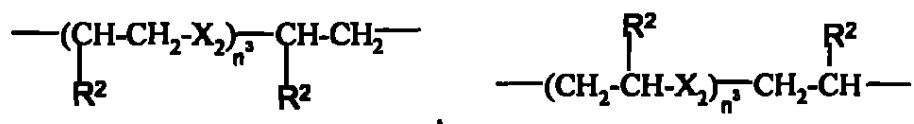


15 en donde:

n^1 y R^2 son como se definieron anteriormente, R^3 es H ó $-COCH_3$;

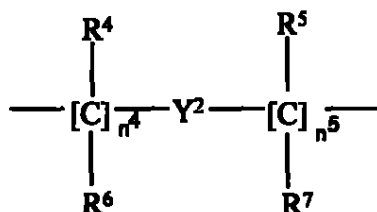
con la condición de que cuando Y es seleccionado de los radicales bivalentes mencionados bajo b) -f), el grupo $-ONO_2$ está enlazado a un grupo $-(CH_2)n^1$;

g)



en donde X_2 es $-\text{O}-$ ó $-\text{S}-$, n^3 es un entero desde 1 a 6, preferiblemente desde 1 a 4, R^2 es como se definió anteriormente;

5 h)



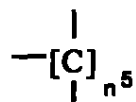
en donde:

n^4 es un entero desde 0 a 10;

n^5 es un entero desde 1 a 10;

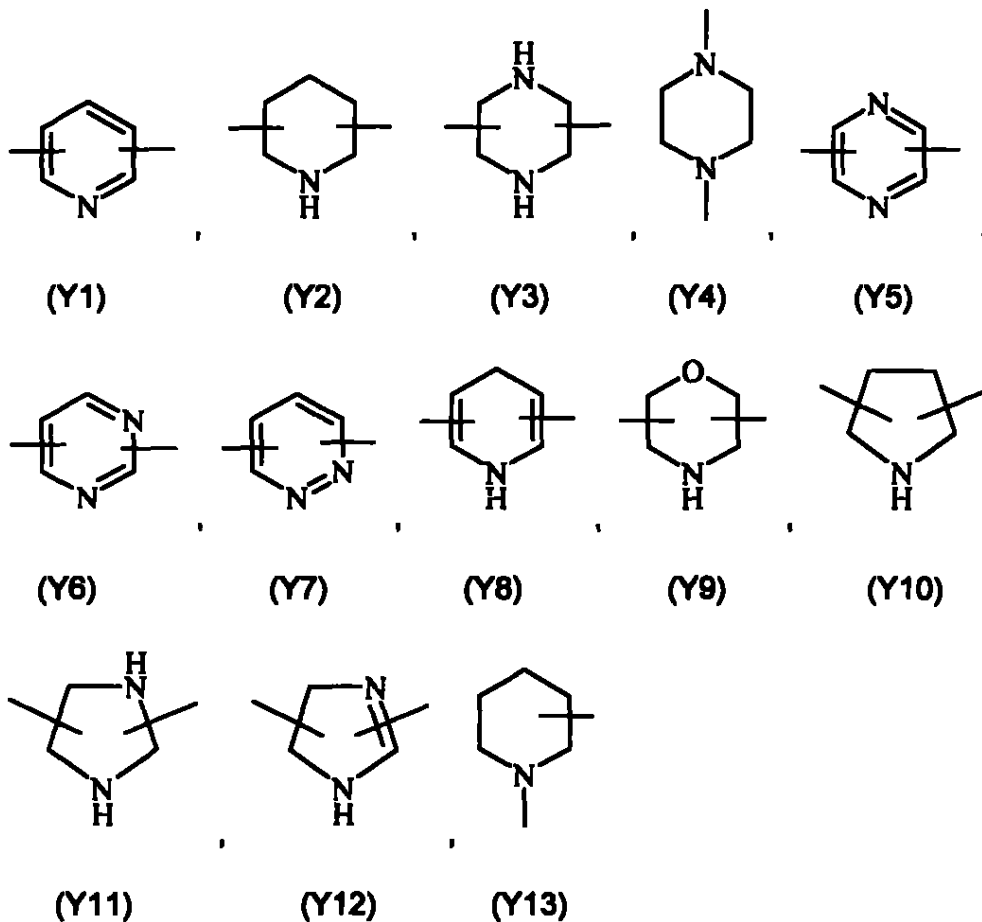
10 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 son los mismos o diferentes, y son H ó alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ recto o ramificado, preferiblemente R^4 , R^5 , R^6 , R^7 son H;

en donde el grupo $-\text{ONO}_2$ está enlazado a



en donde n^5 es como se definió anteriormente;

15 Y^2 es un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre,
y es seleccionado de

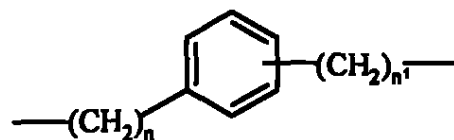


5

10

2. Un compuesto de la fórmula general (I) o una sal o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y es un radical bivalente del siguiente significado:

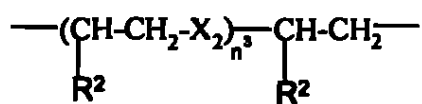
- a) alquileno C_1-C_{10} recto o ramificado, que está sustituido opcionalmente con T_0 , en donde T_0 es como se definió anteriormente;
- b)



15

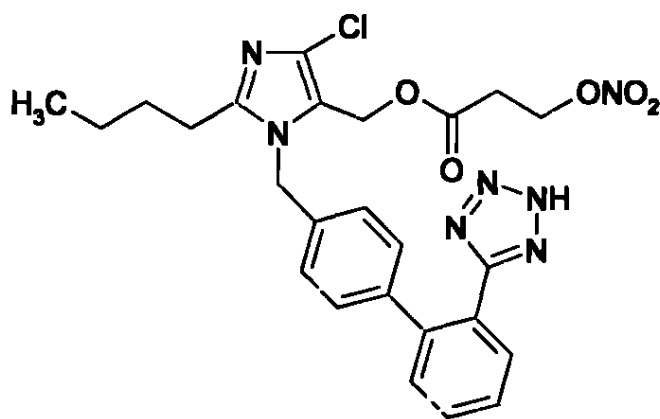
en donde n es un entero igual a 0 ó 1, y n^1 es un entero igual a 1; con la condición que el grupo $-ONO_2$ está enlazado a un grupo $-(CH_2)_n^1$;

g)

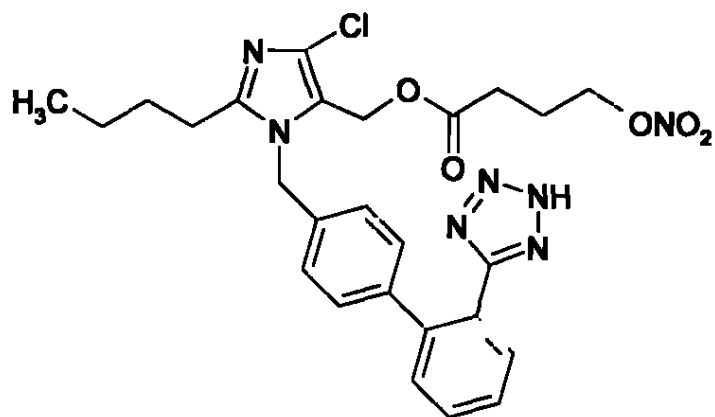


en donde X_2 es ---O--- ó ---S--- , n^3 es un entero igual a 1 y R^2 es H.

- 5 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 2, seleccionado del grupo que consiste de:

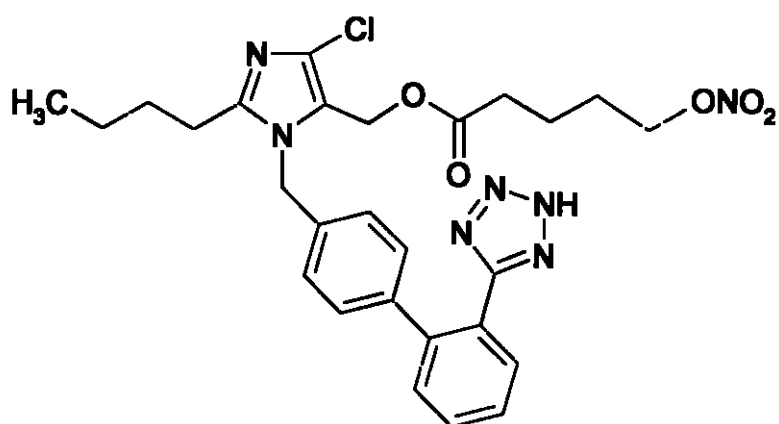


(1)

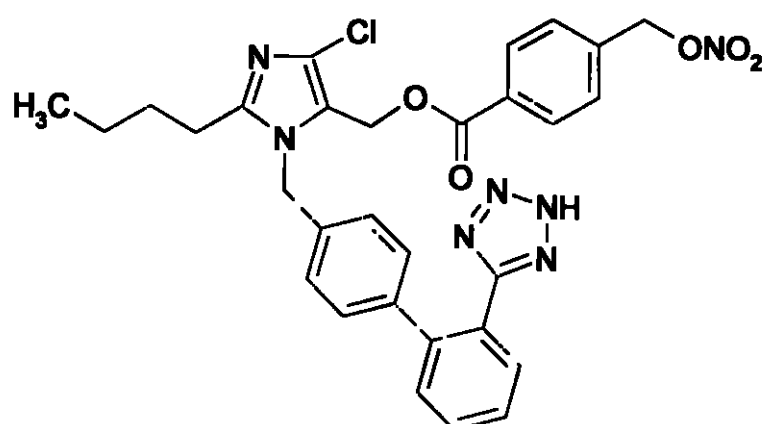


(2)

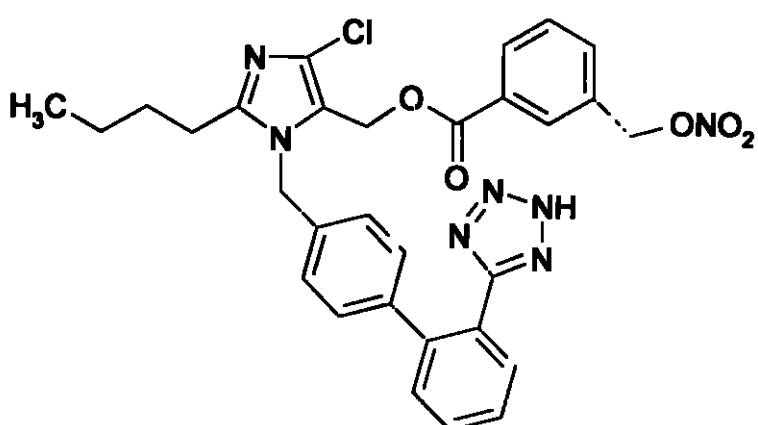
83



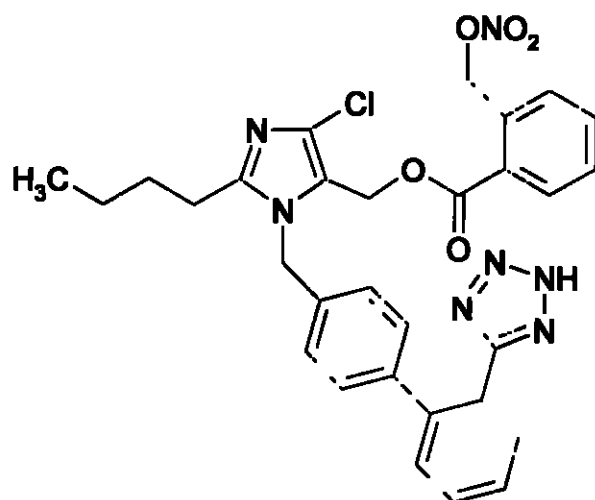
(3)



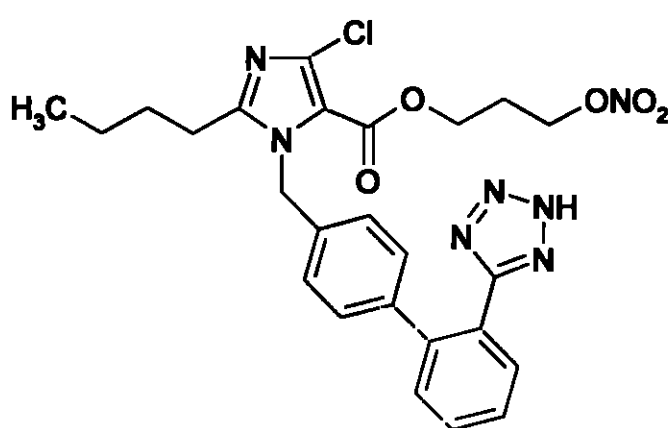
(4)



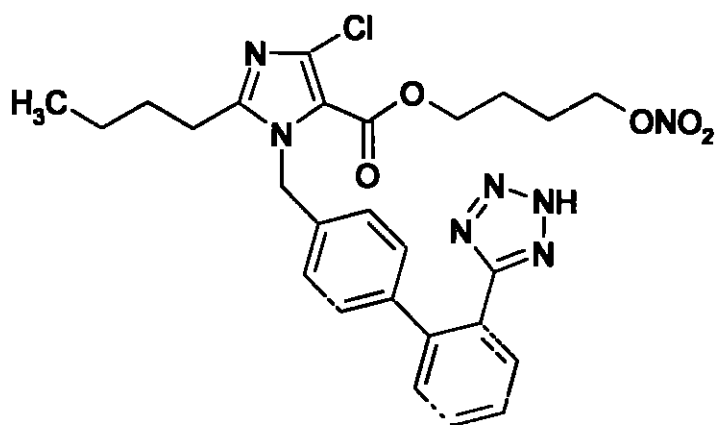
(5)



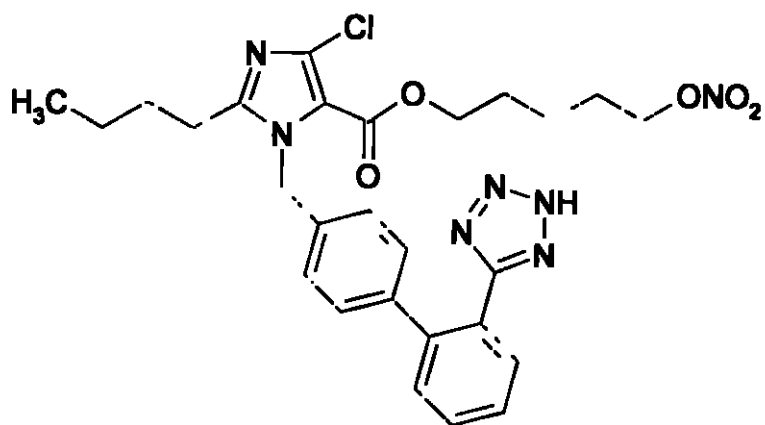
(6)



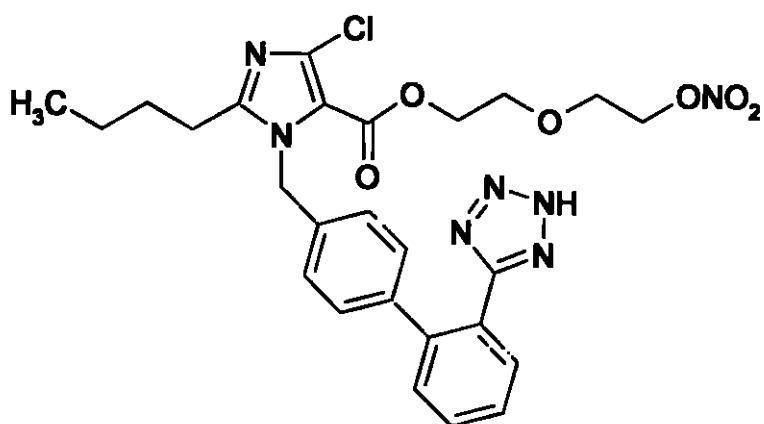
(7)



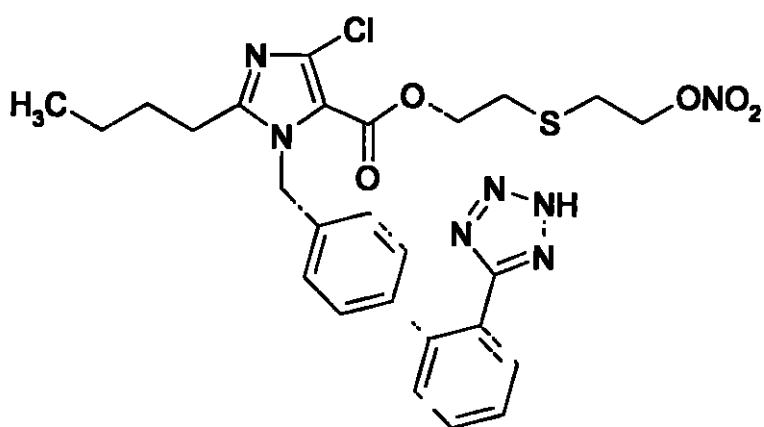
(8)



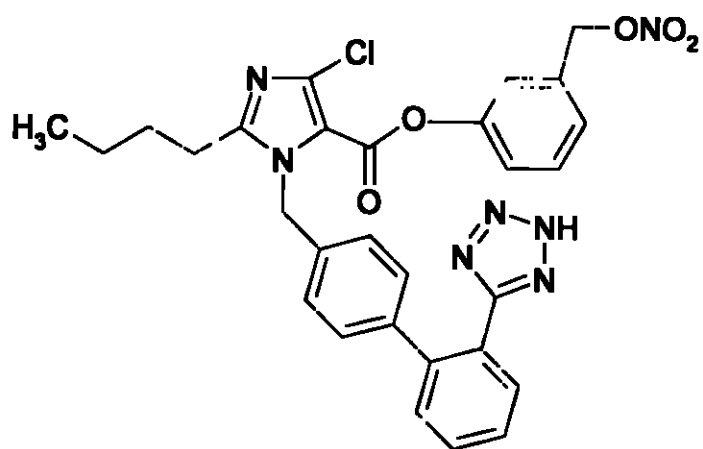
(9)



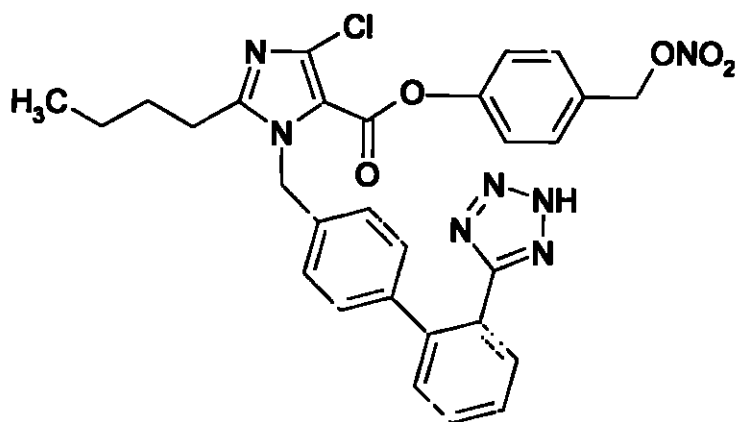
(10)



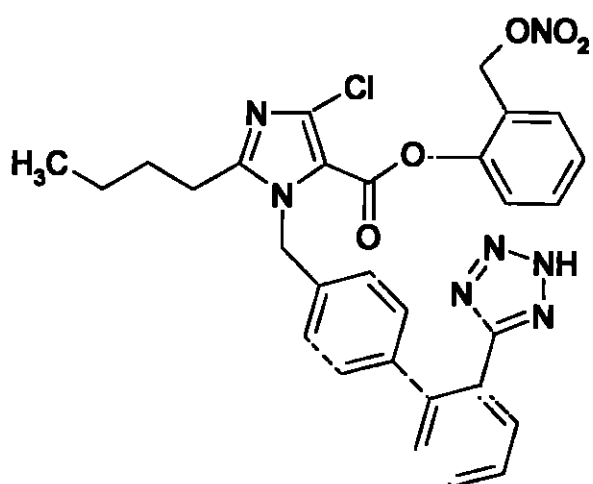
(11)



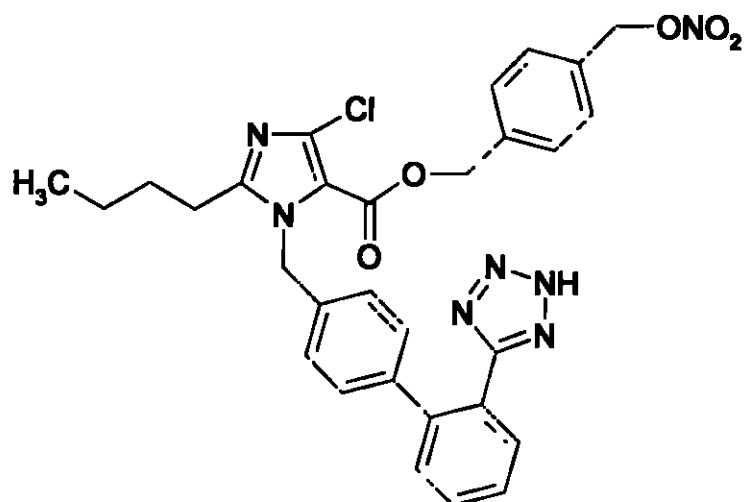
(12)



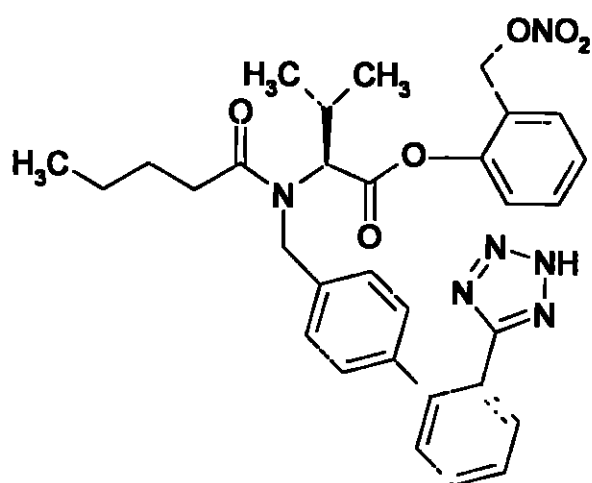
(13)



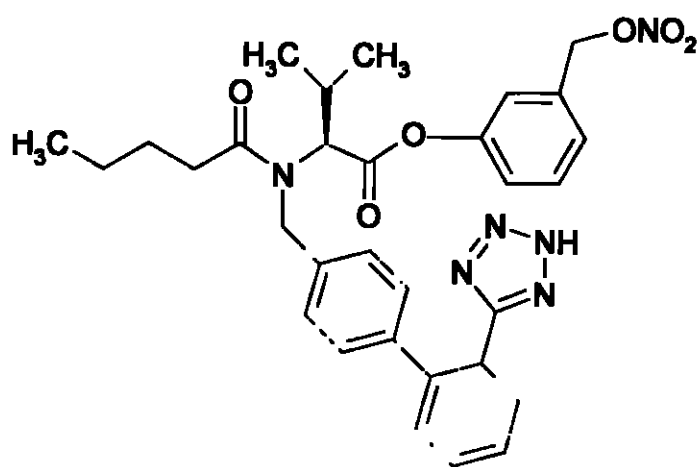
(14)



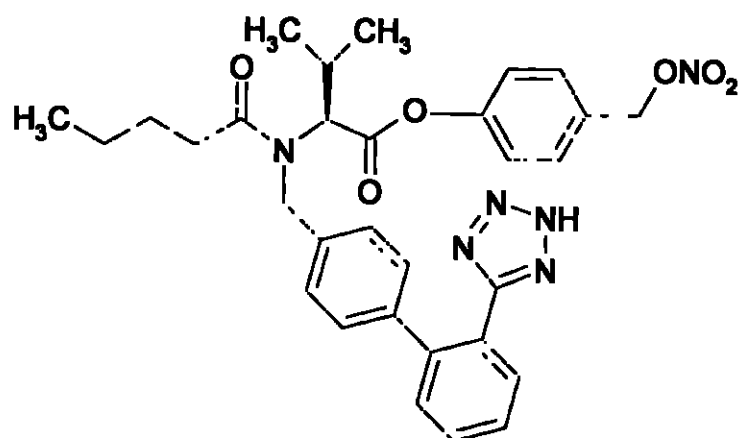
(17)



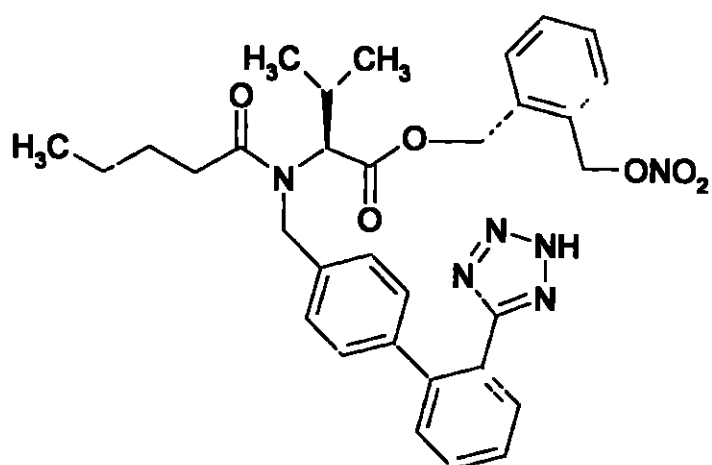
(18)



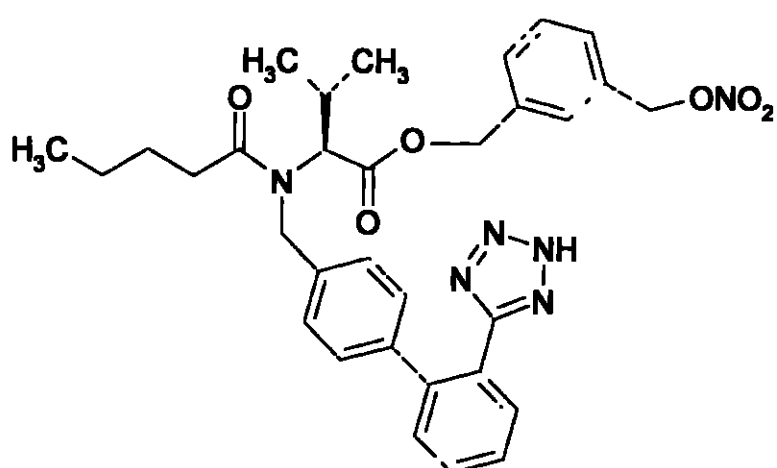
(19)



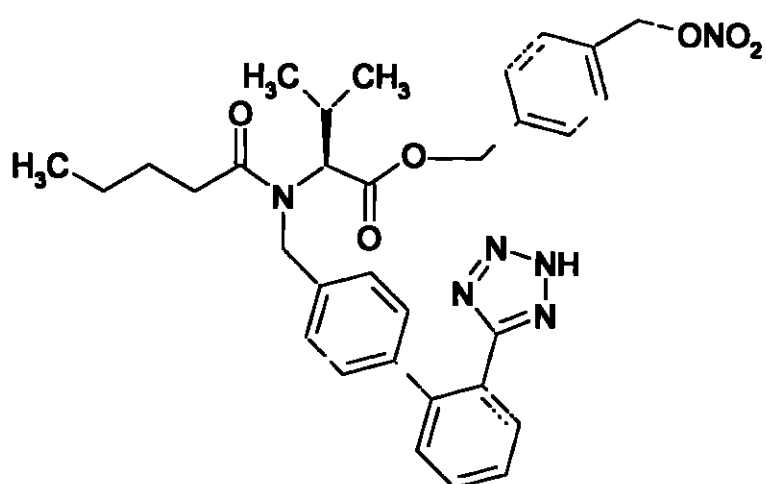
(20)



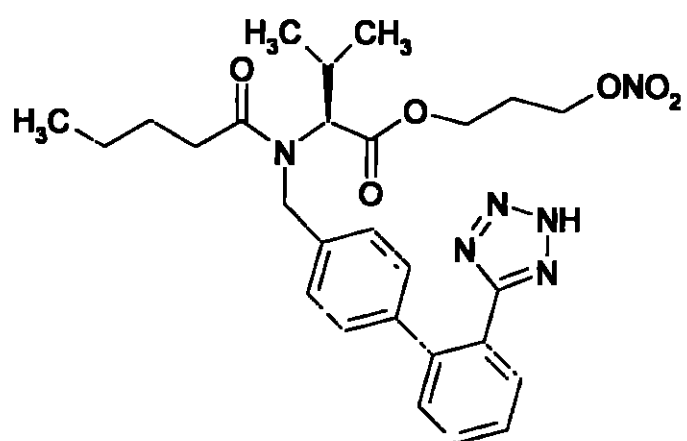
(21)



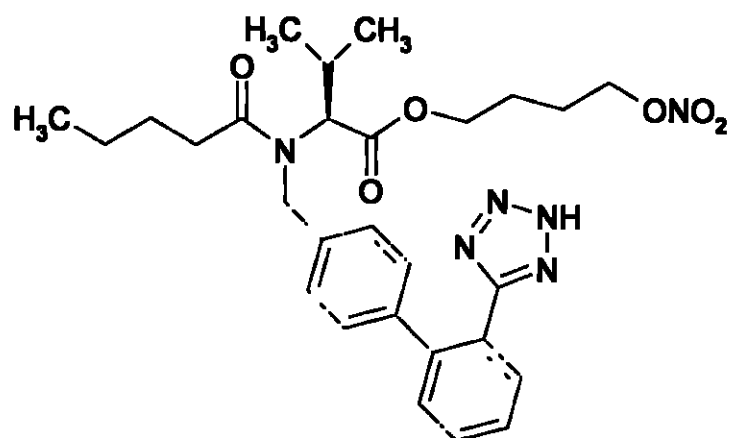
(22)



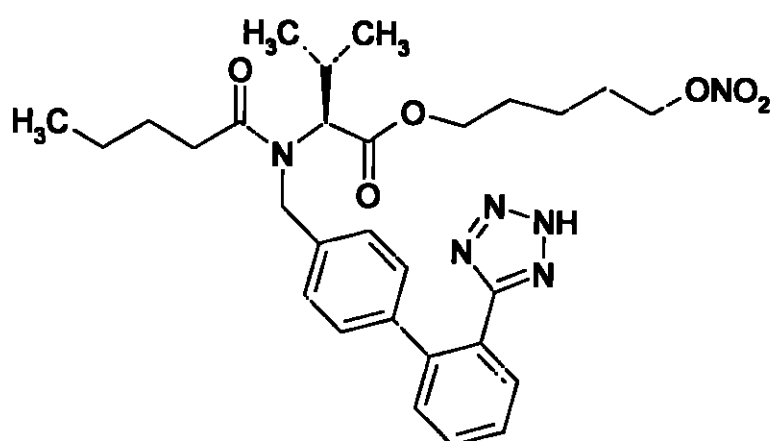
(23)



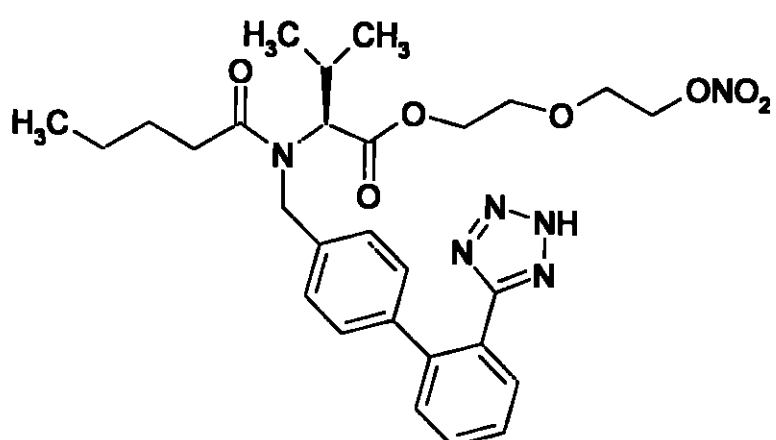
(24)



(25)

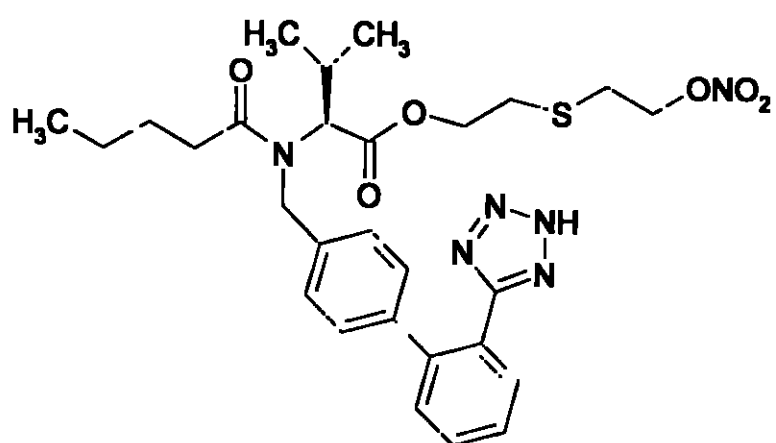


(26)



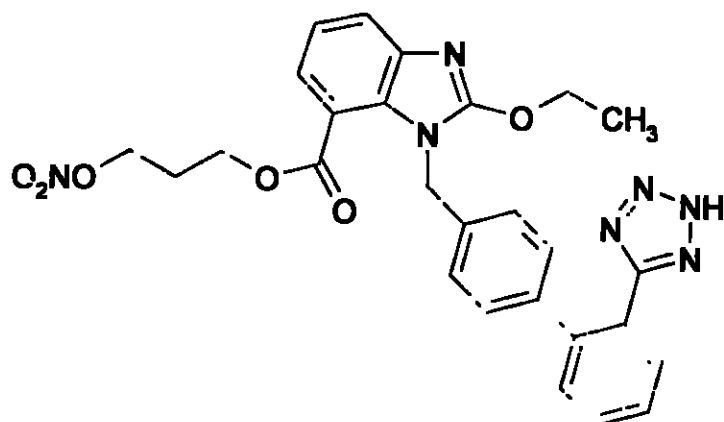
5

(27)

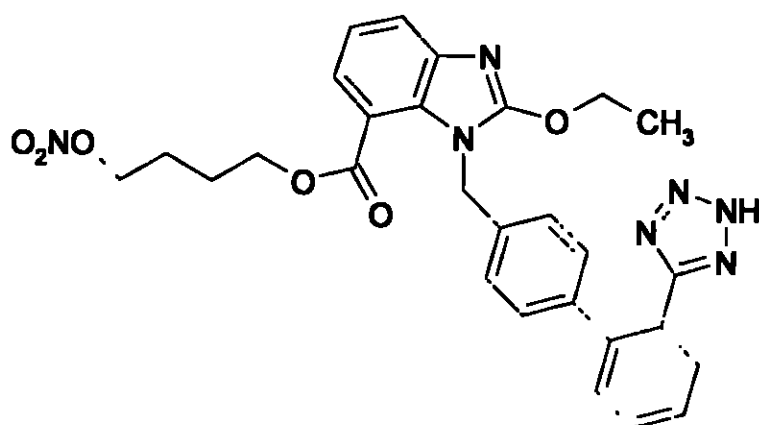


(28)

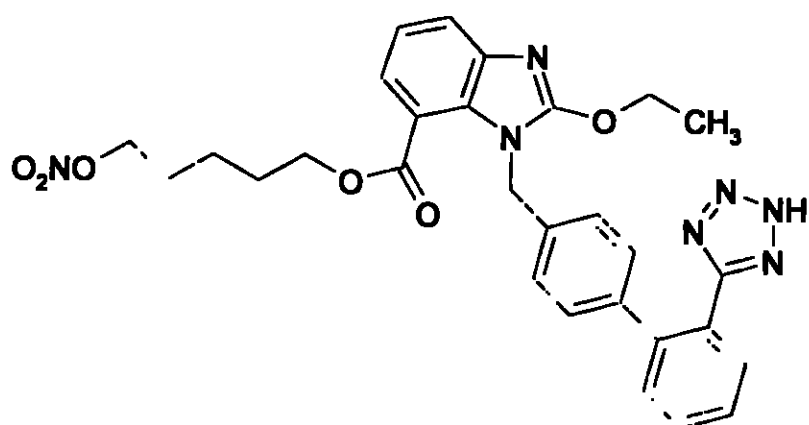
92



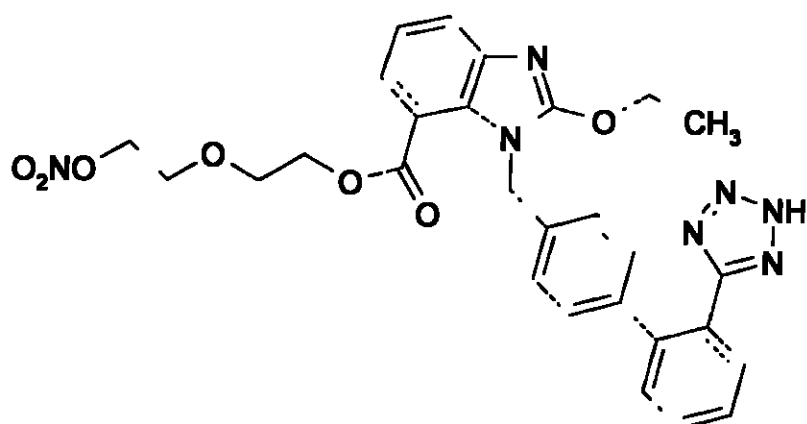
(29)



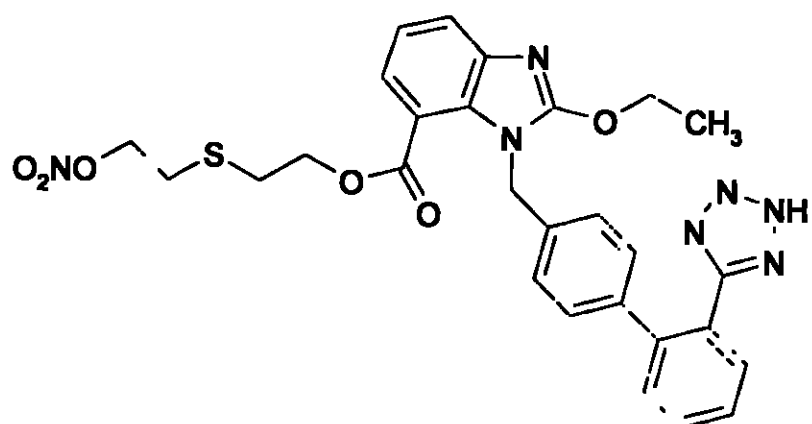
(30)



(31)

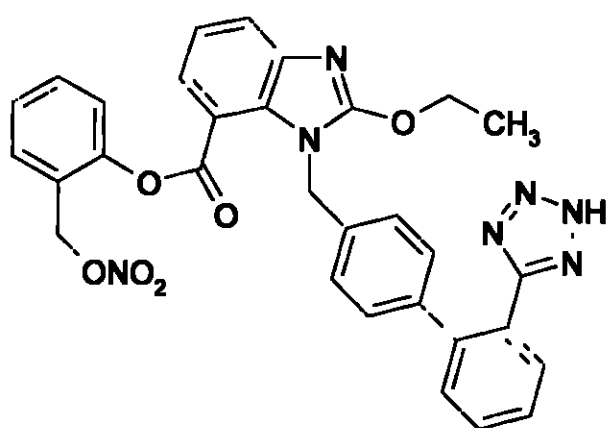


(32)

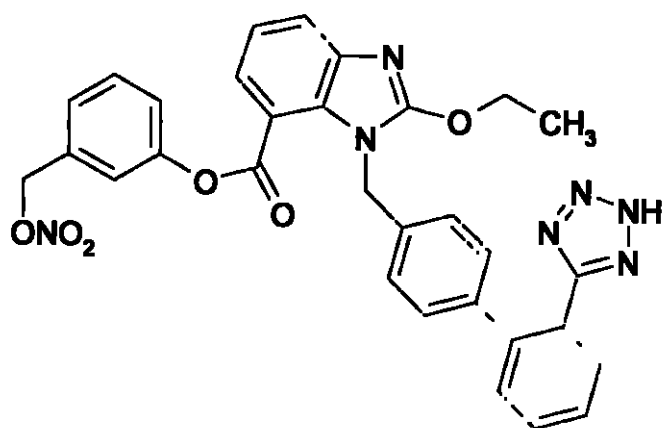


(33)

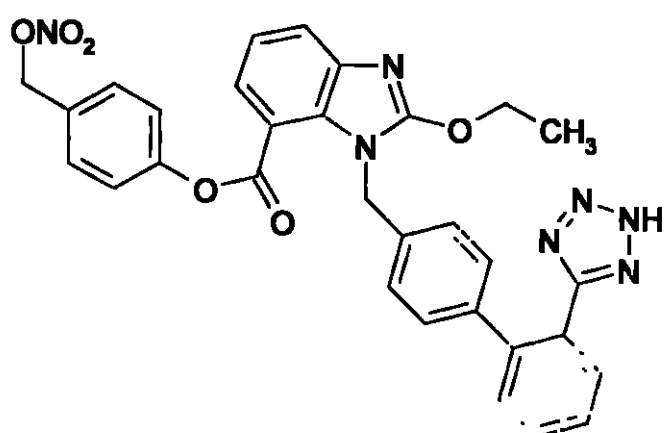
5



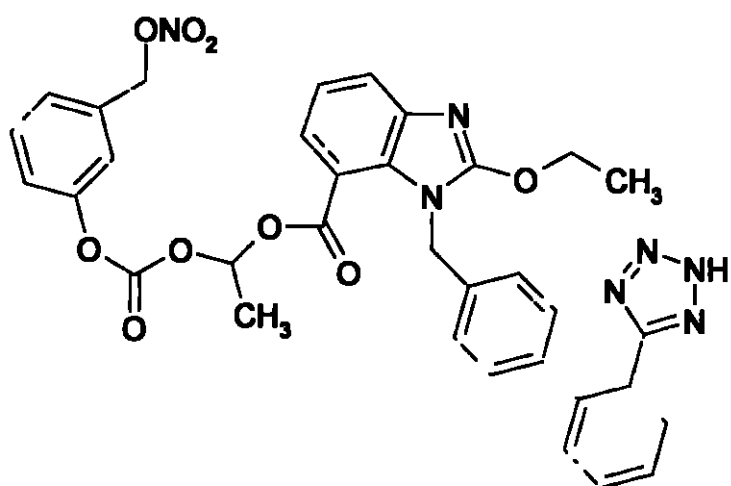
(34)



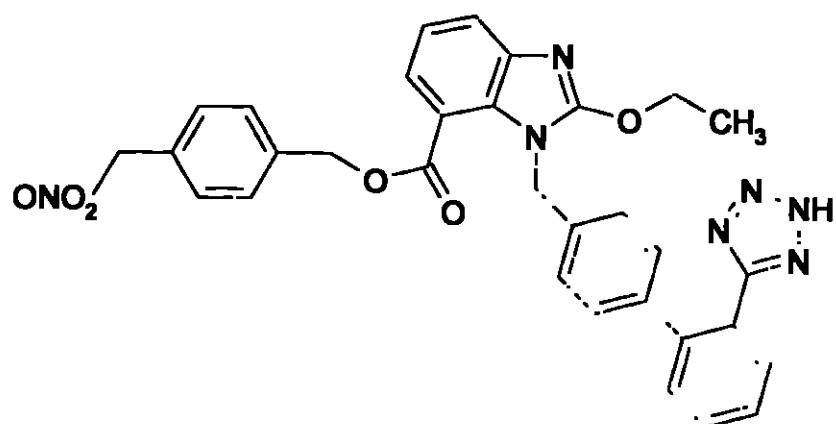
(35)



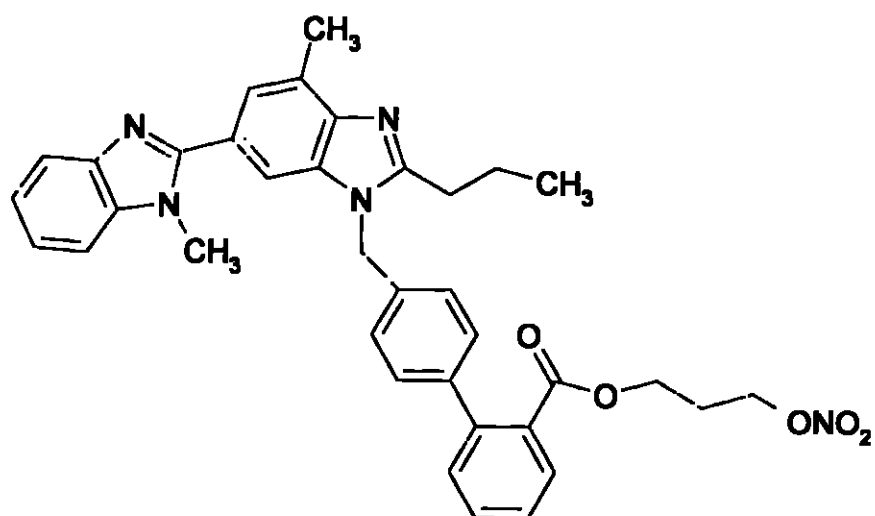
(36)



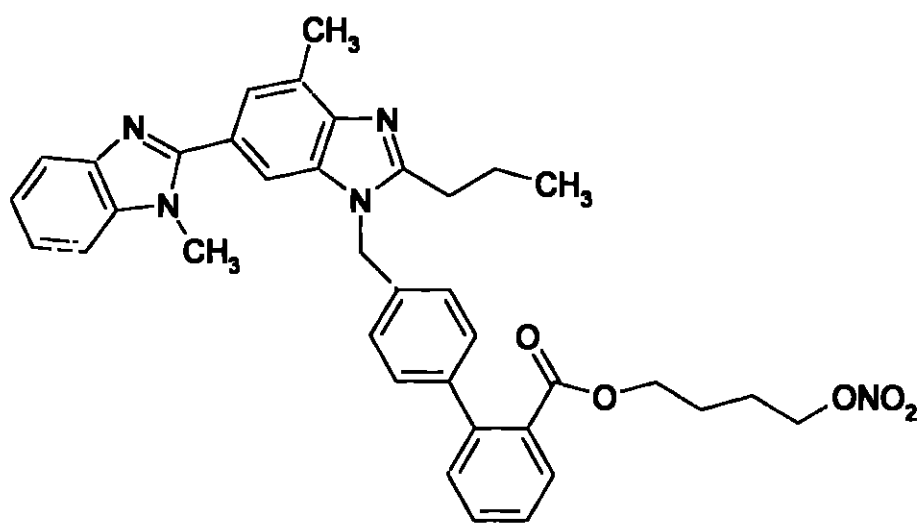
(37)



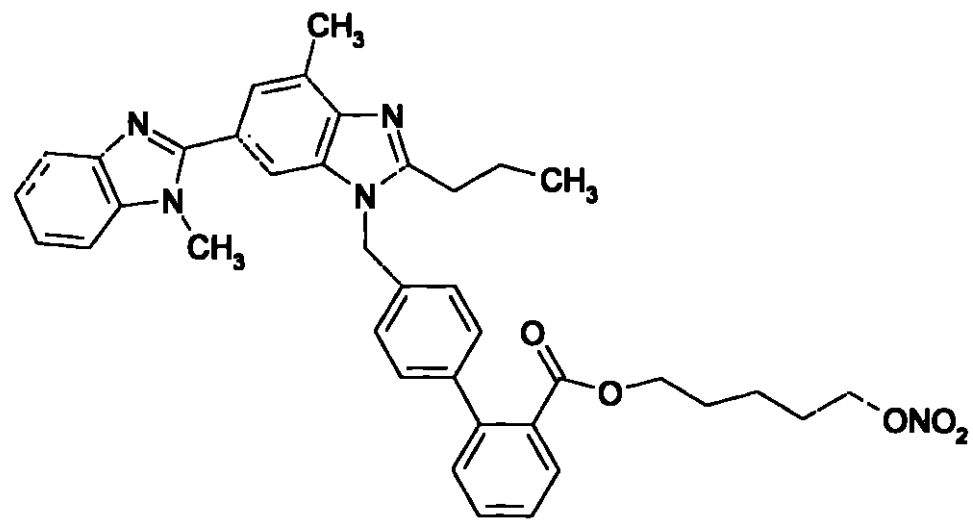
(41)



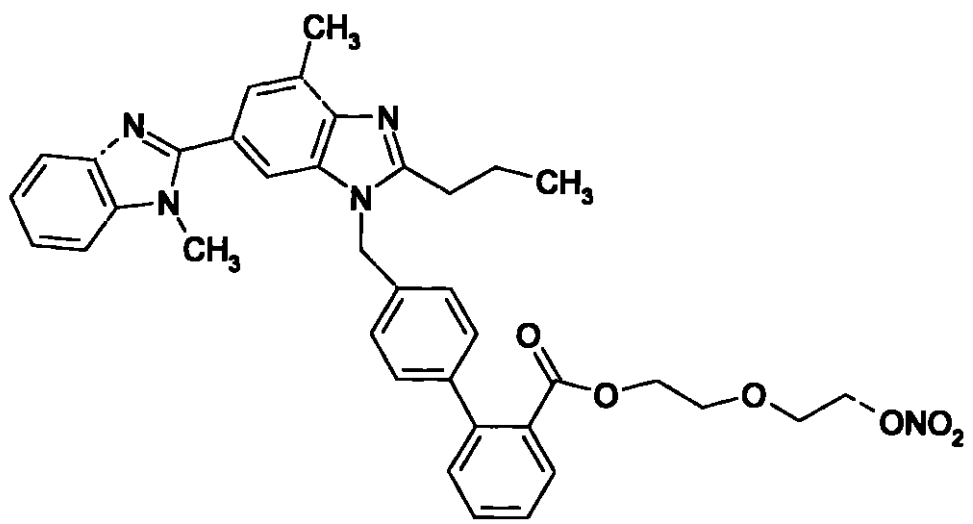
(42)



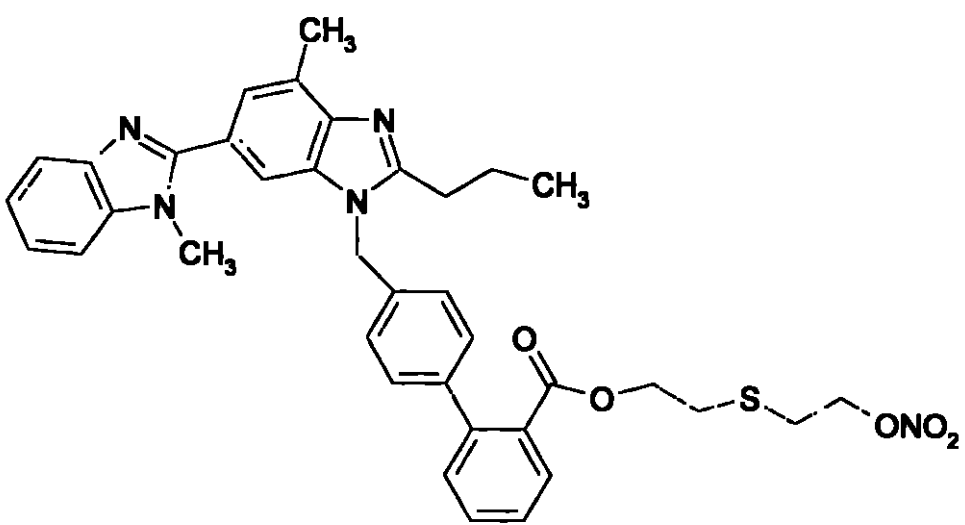
(43)



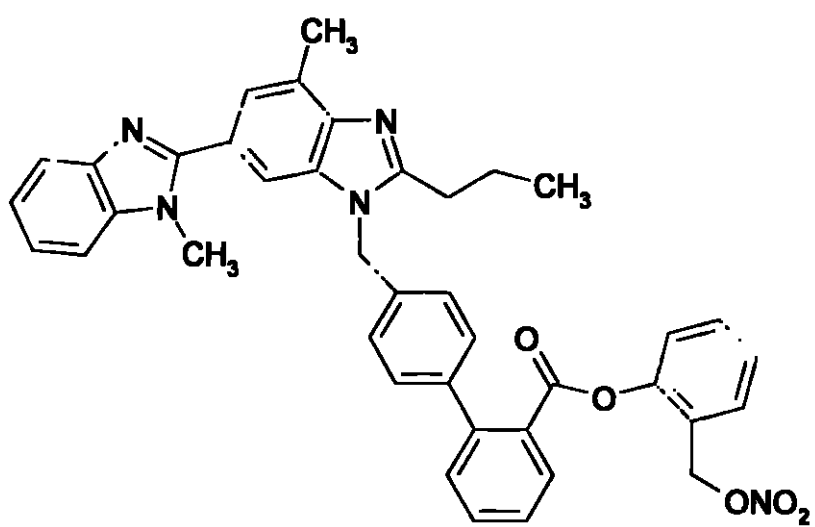
(44)



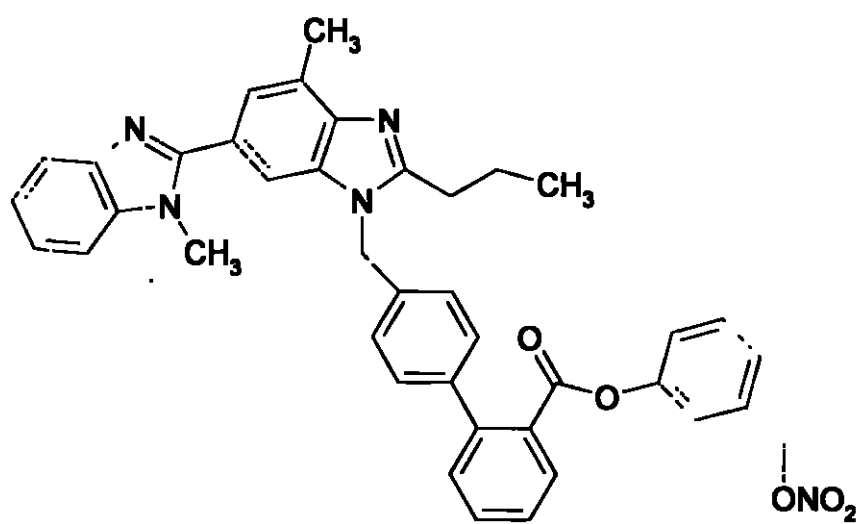
(45)



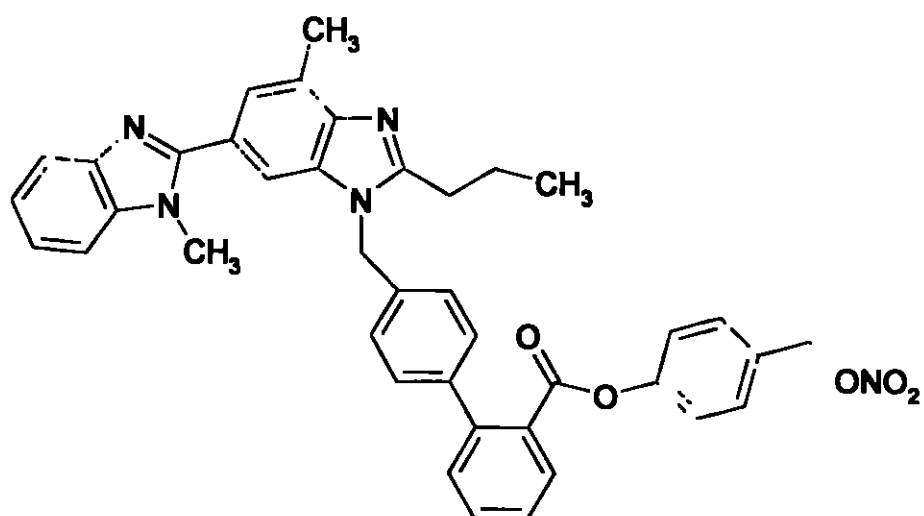
(46)



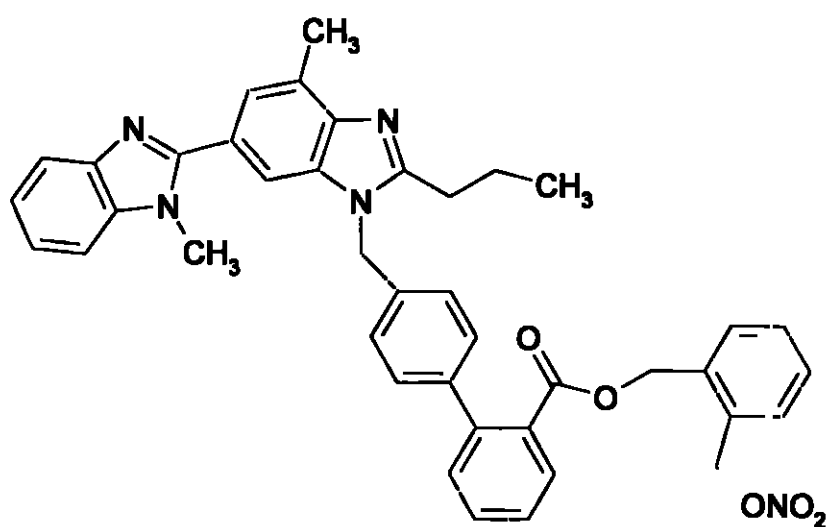
(47)



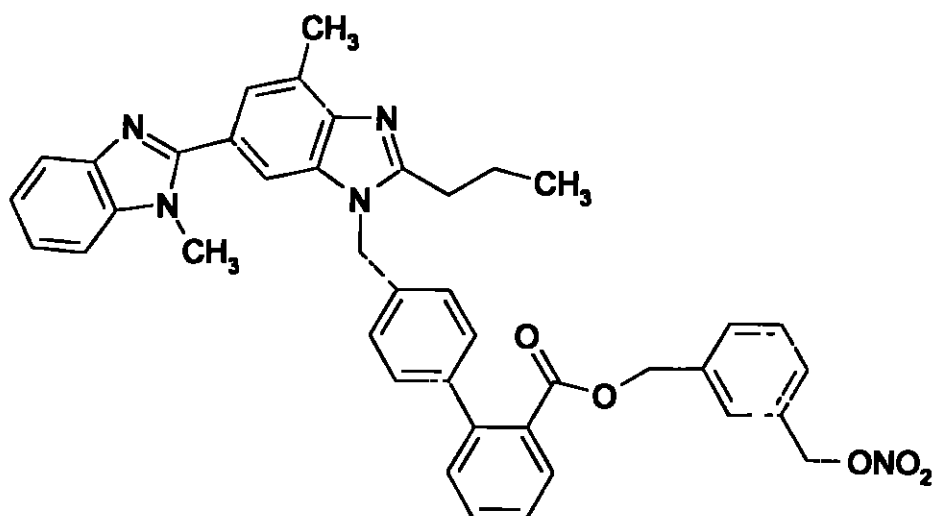
(48)



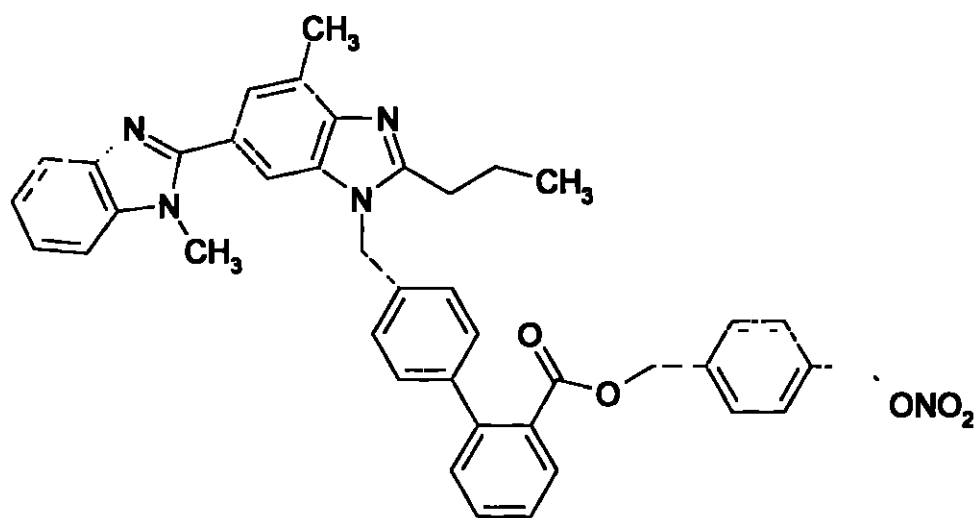
(49)



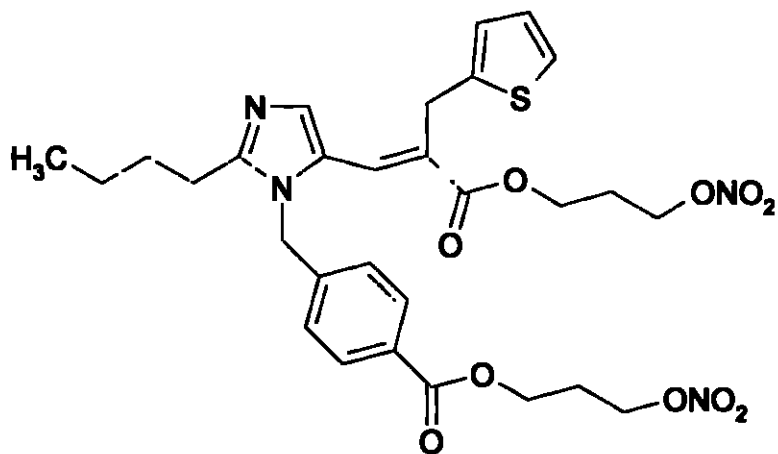
(50)



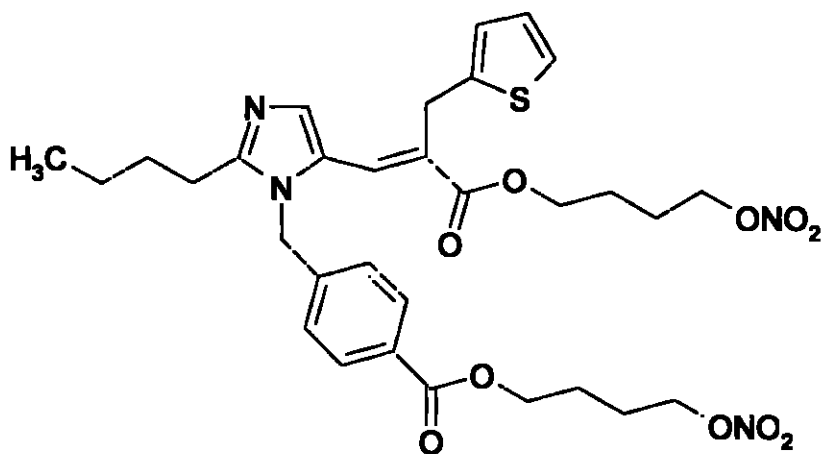
(51)



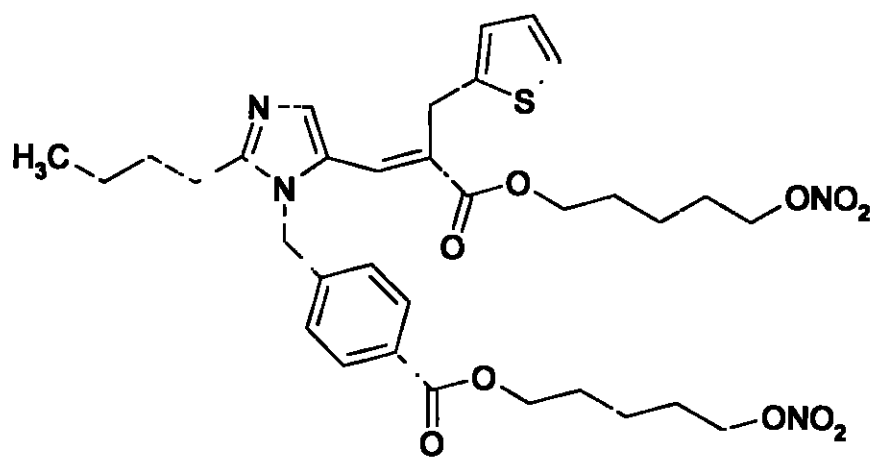
(52)



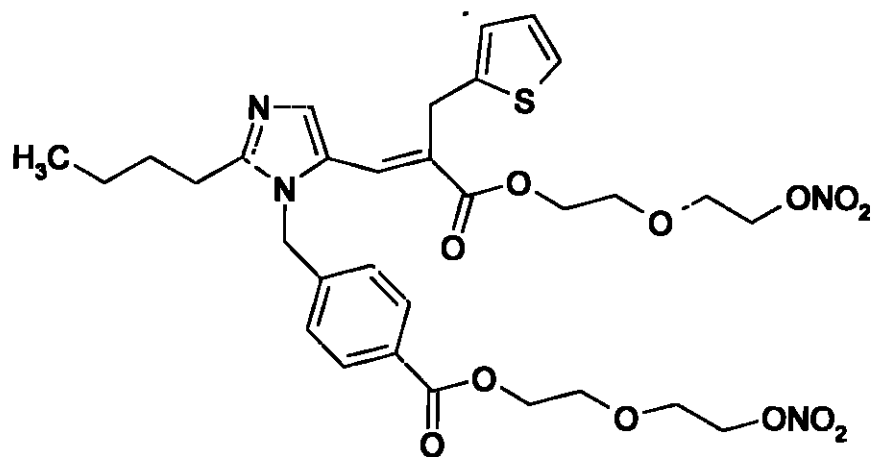
(53)



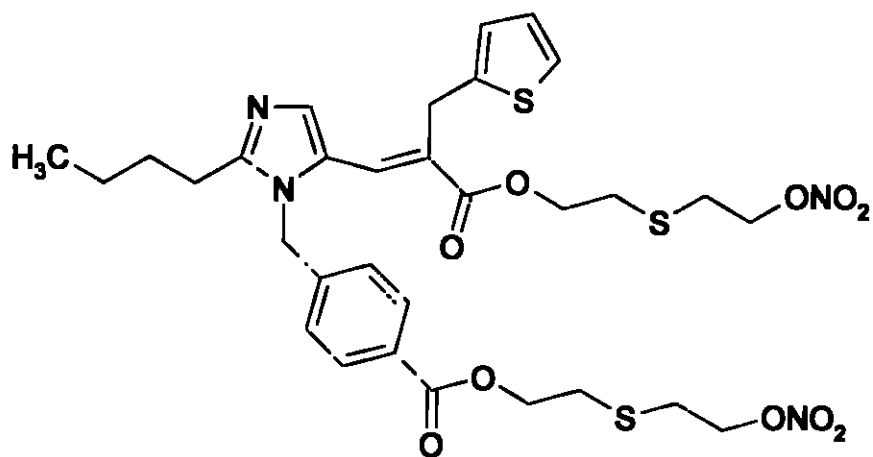
(54)



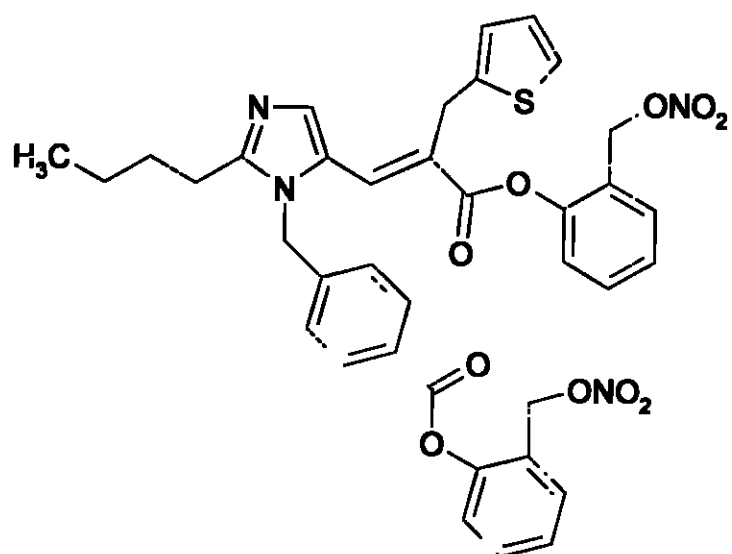
(55)



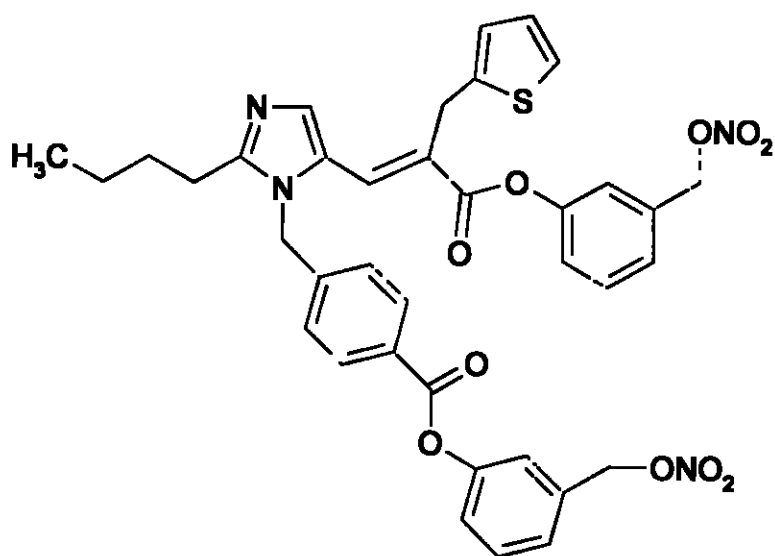
(56)



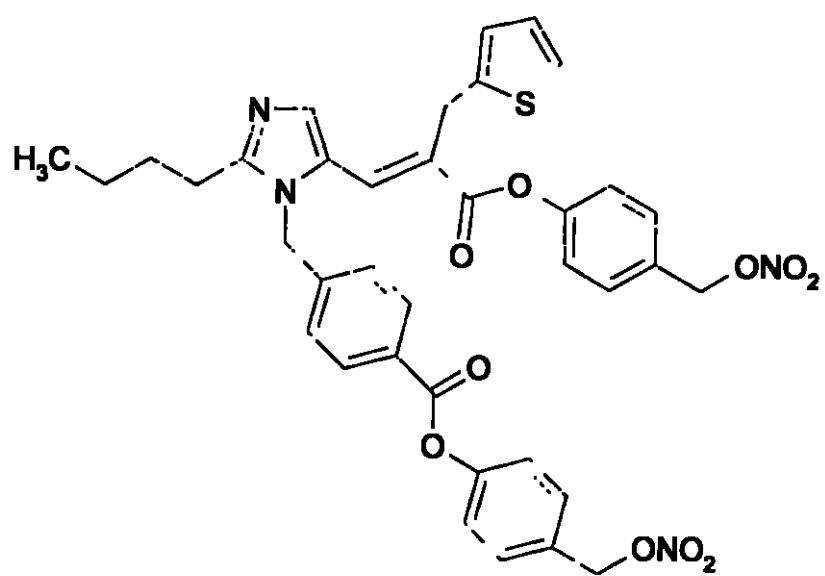
(57)



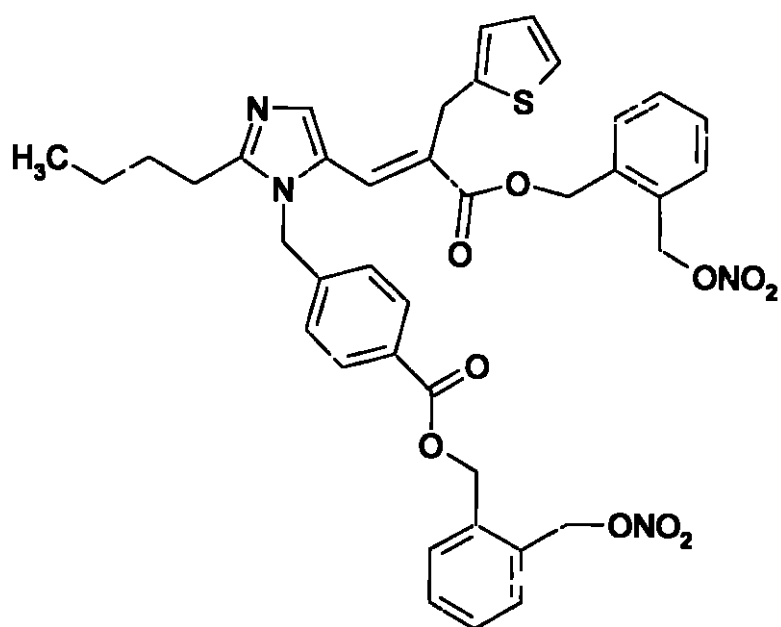
(58)



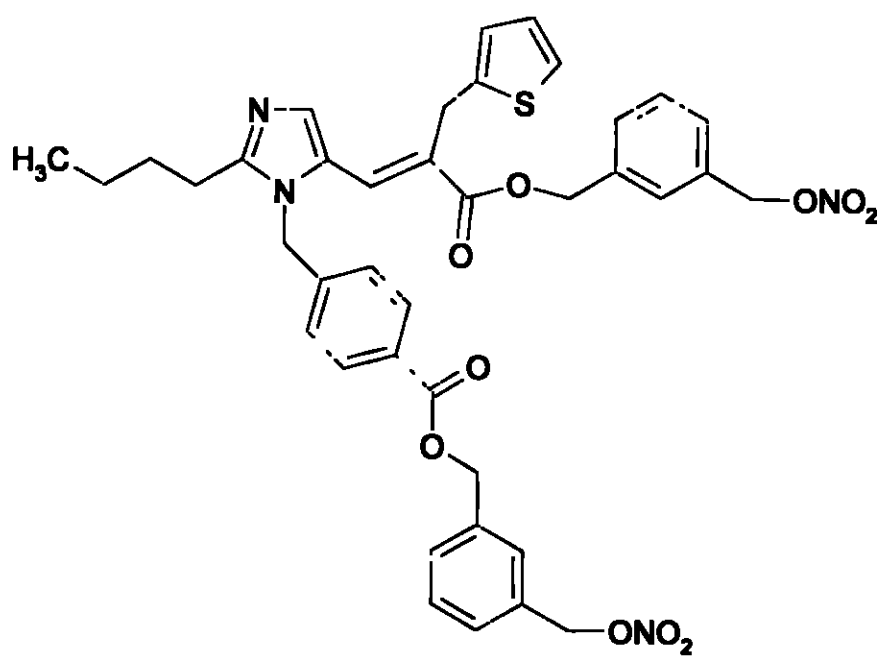
(59)



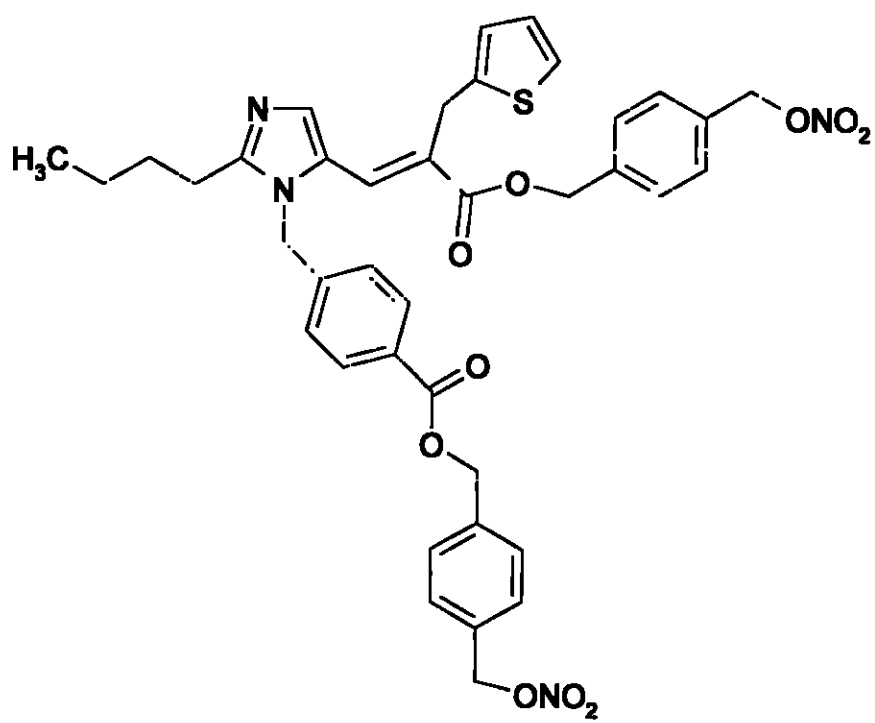
(60)



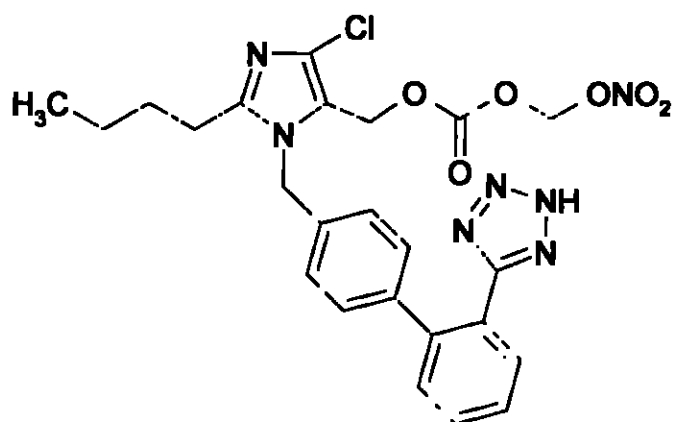
(61)



(62)

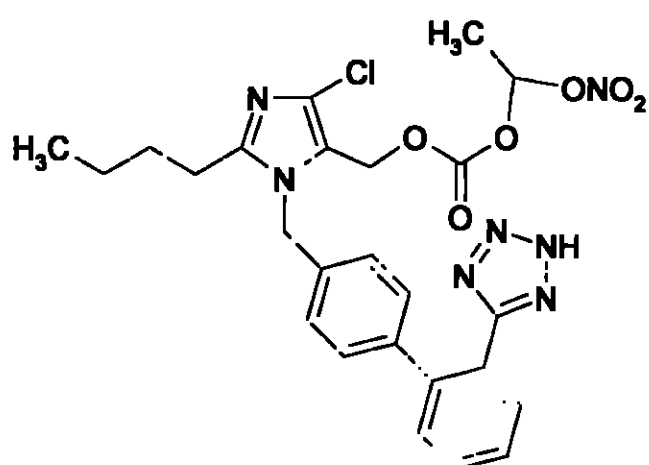


(63)

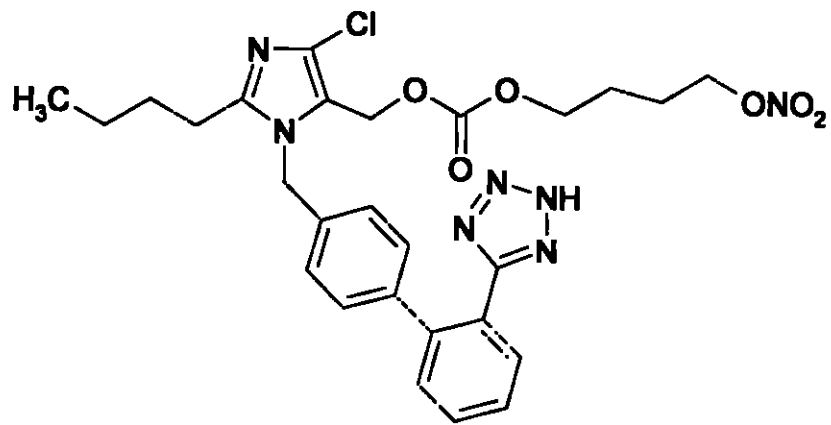


(64)

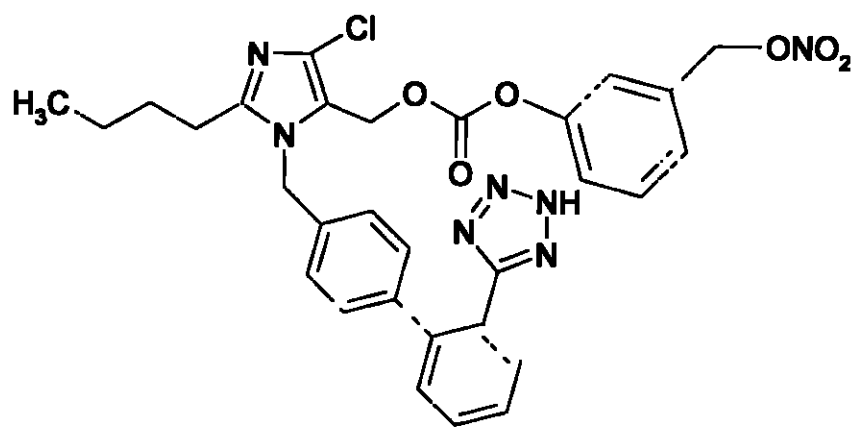
5



(65)

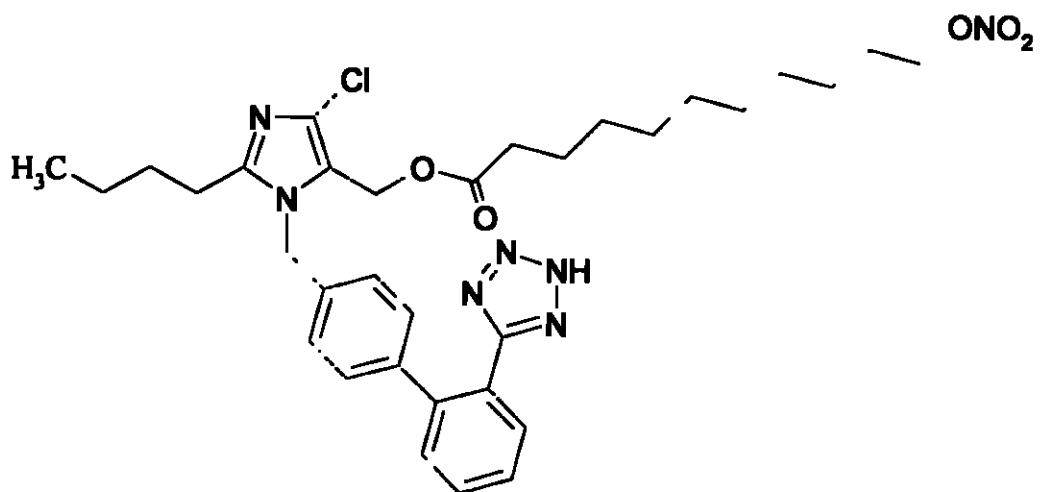


(66)

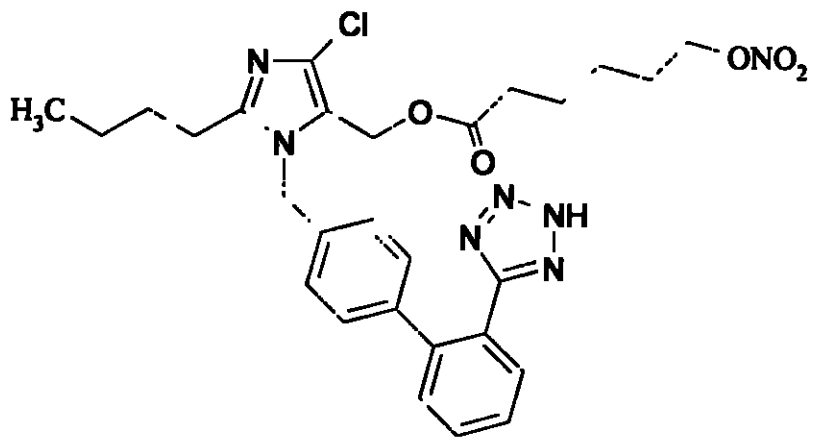


(67)

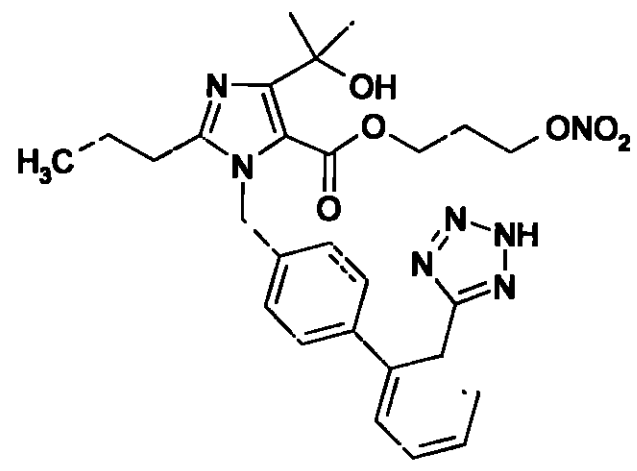
5



(68)

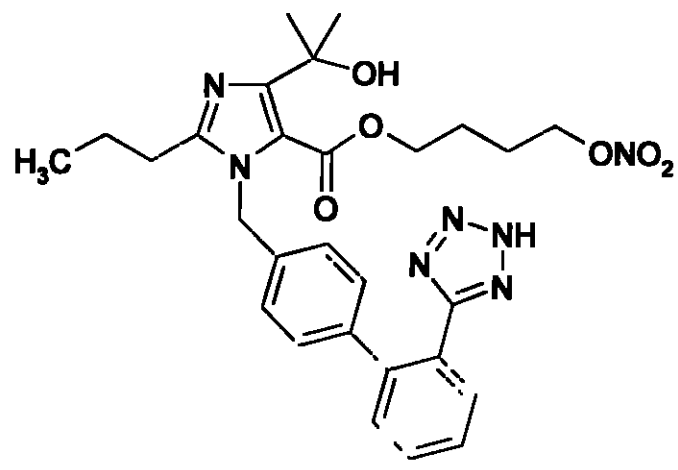


(69)

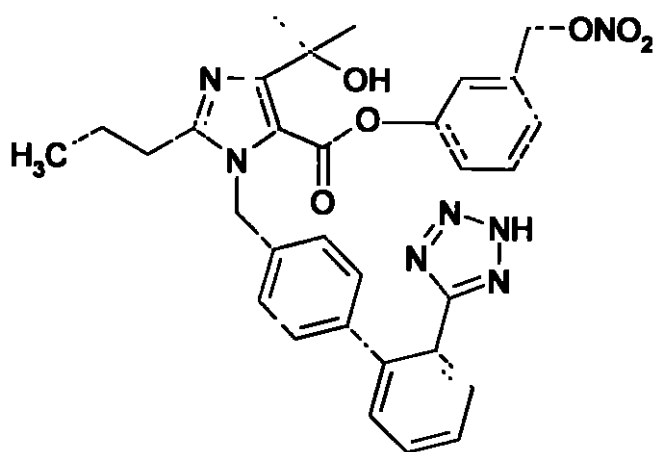


(70)

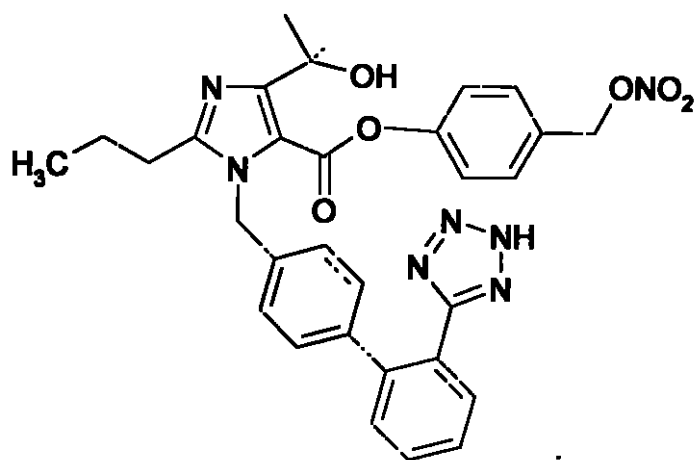
5



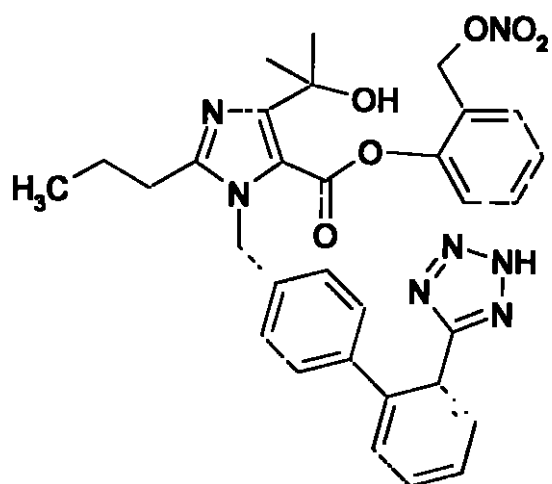
(71)



(75)

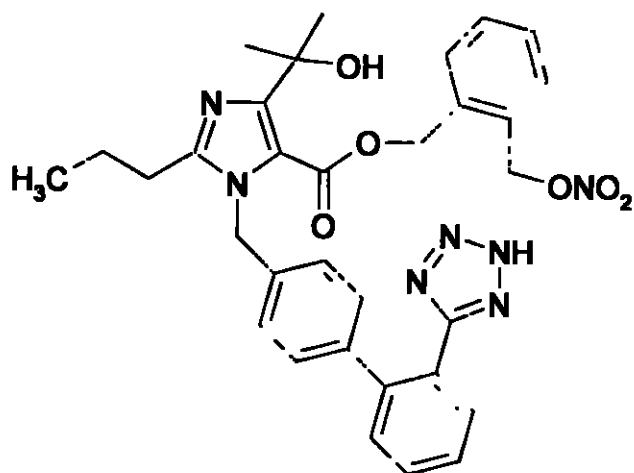


(76)

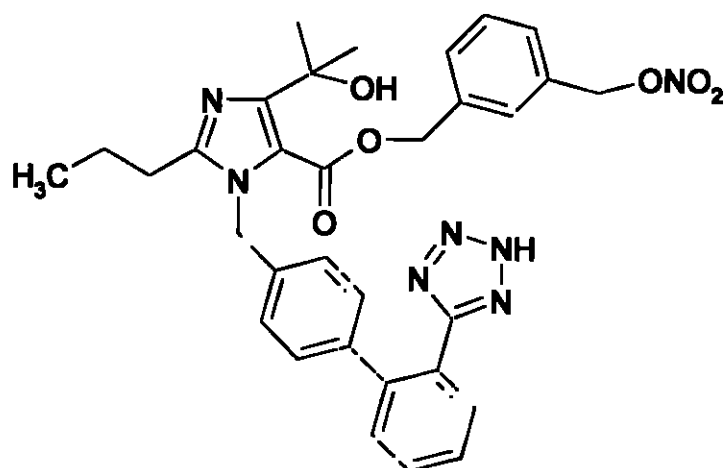


(77)

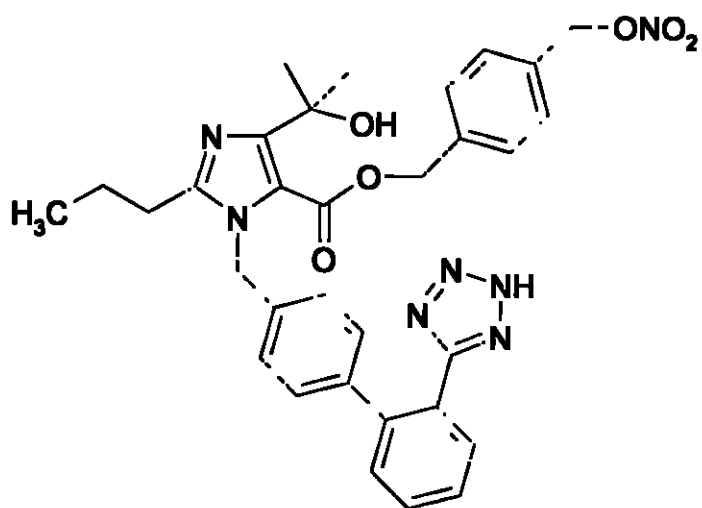
110



(78)



(79)



(80)

4. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3 para su uso como un medicamento.

5 5. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3 para la preparación de un fármaco que tiene actividad anti-inflamatoria, antitrombótica y antiplaquetaria.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3, para
10 la preparación de un fármaco que puede ser empleado en el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, renal enfermedades crónicas hepáticas, procesos inflamatorios y síndromes metabólicos.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, para la
15 preparación de un fármaco que puede ser empleado en el tratamiento o profilaxis de fallo cardíaco, infarto del miocardio, apoplejía isquémica, arterosclerosis, hipertensión ocular y pulmonar, hipertensión, hipertensión, neuropatía diabética, enfermedades vasculares periféricas, disfunción ventricular izquierda e hipertrofia, fibrosis hepática e hipertensión portal.

20

8. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula general (I) o una sal o esteroisómero del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3.

25

~~10~~

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en una forma adecuada para la administración oral, parenteral, rectal, tópica y transdérmica, por inhalación en spray o aerosol o dispositivos de iontoforesis.

5 10. La composición farmacéutica líquida o sólida para la administración oral, parenteral, rectal, tópica y transdérmica o de inhalación en la forma de tabletas, cápsulas y pastillas eventualmente con recubrimiento entérico, polvos, gránulos, geles, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, formas inyectables, supositorios, en parches transdérmicos o liposomas, que
10 contienen un compuesto de la fórmula (I) o una sal o esteroisómero del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
15 fórmula general (I), al menos un compuesto empleado para tratar una enfermedad cardiovascular y un portador farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto empleado para tratar la enfermedad cardiovascular es
20 seleccionado del grupo que consiste de: inhibidores ACE, inhibidores de reductasa HMGC_oA, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, antitrombóticos tal como aspirina, inhibidores ACE nitrados, inhibidores de reductasa HMGC_oA nitrados, bloqueadores beta-adrenérgicos nitrados, aspirina nitrada y diuréticos nitrados.

13. Un kit farmacéutico que comprende un compuesto de la formula general (I) como se definió en la reivindicación 1, un compuesto empleado para tratar una enfermedad cardiovascular como preparación combinada para empleo simultáneo, separado, secuencial para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

14. Un kit farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el compuesto empleado para tratar una enfermedad cardiovascular, es seleccionado del grupo que consiste de: inhibidores ACE, inhibidores de reductasa HMGC_oA, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, antitrombóticos tal como aspirina, inhibidores ACE nitrados, inhibidores de reductasa HMGC_oA nitrados, bloqueadores beta-adrenérgicos nitrados, aspirina nitrada y diuréticos nitrados.

CLAIMS

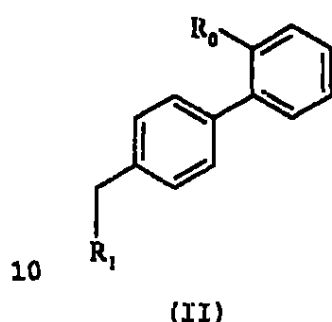
1. A compound of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof:



wherein:

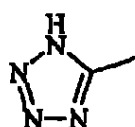
s is an integer equal to 1 or 2;

R is selected from the following Angiotensin II Receptor Blocker residues of formula (II) or (III):



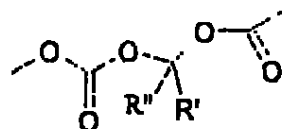
wherein:

R₀ is



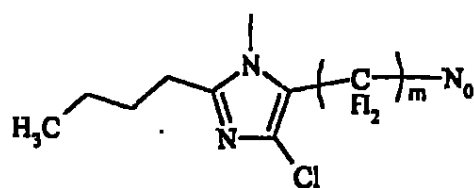
15 or -N₀ which is a group capable to bind to Y, having one of the following meaning:

-COO-, -O-, -CONH-, -OCO-, -OCOO- or

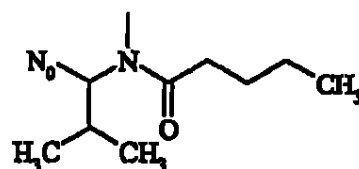


20 wherein R' and R'' are the same or different, and are H or straight or branched C₁-C₄ alkyl;

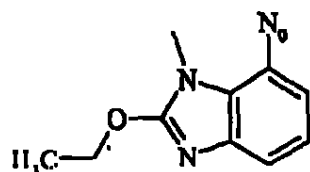
R₁ is selected from the group consisting of:



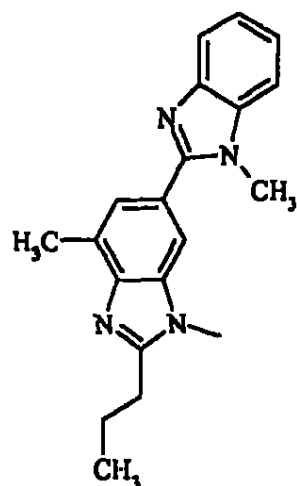
(IIa)



(IIb)

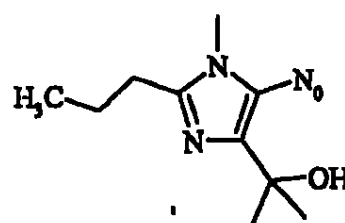


(IIc)



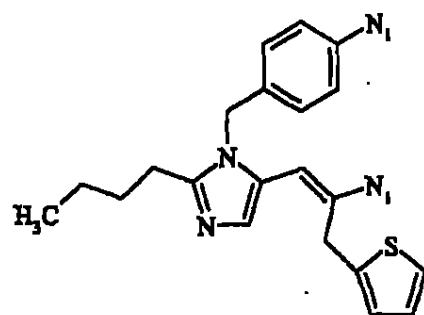
(IIId)

or



(IIe)

wherein m is an integer equal to 0 or 1 and N₀ is as above defined;



(III)

wherein N_1 has the same meaning as N_0 or is equal to $-\text{COOH}$; with the proviso that at least one of the groups N_1 is equal to $-\text{COO}-$ or $-\text{CONH}-$, i.e. it is a group capable to bind to Y;

5 Y is a bivalent radical having the following meaning:

a)

- straight or branched $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alkylene, preferably $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, being optionally substituted with one or more of the substituents selected from the group consisting of: halogen

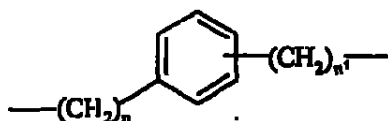
10 atoms, hydroxy, $-\text{ONO}_2$ or T_0 , wherein T_0 is

$-\text{OC}(\text{O}) (\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkyl}) - \text{ONO}_2$ or $-\text{O} (\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkyl}) - \text{ONO}_2$;

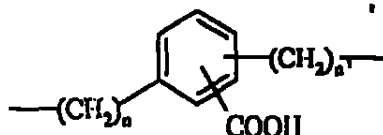
- cycloalkylene with 5 to 7 carbon atoms into cycloalkylene ring, the ring being optionally substituted with side chains T, wherein T is straight or branched alkyl with from

15 1 to 10 carbon atoms, preferably CH_3 ;

b)

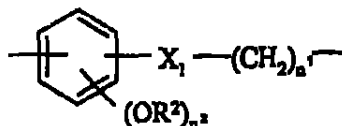


c)



20 wherein n is an integer from 0 to 20, and n^1 is an integer from 1 to 20;

d)

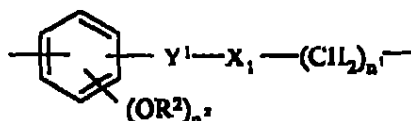


wherein:

25 n^1 is as defined above and n^2 is an integer from 0 to 2;

$\text{X}_1 = -\text{OCO}-$ or $-\text{COO}-$ and R^2 is H or CH_3 ;

e)

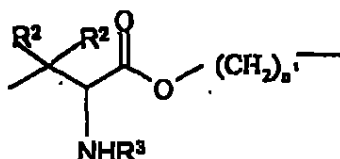


wherein:

n¹, n², R² and X₁ are as defined above;

Y¹ is -CH₂-CH₂- or -CH=CH-(CH₂)_{n²}-;

5 f)



wherein:

n¹ and R² are as defined above, R³ is H or -COCH₃;

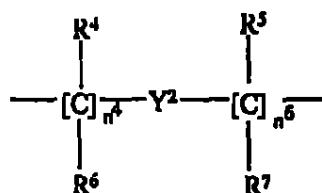
with the proviso that when Y is selected from the bivalent
10 radicals mentioned under b)-f), the -ONO₂ group is linked
to a -(CH₂)_{n¹} group;

g)



wherein X₂ is -O- or -S-, n³ is an integer from 1 to 6,
15 preferably from 1 to 4, R² is as defined above;

h)



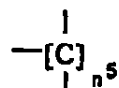
wherein:

n⁴ is an integer from 0 to 10;

20 n⁵ is an integer from 1 to 10;

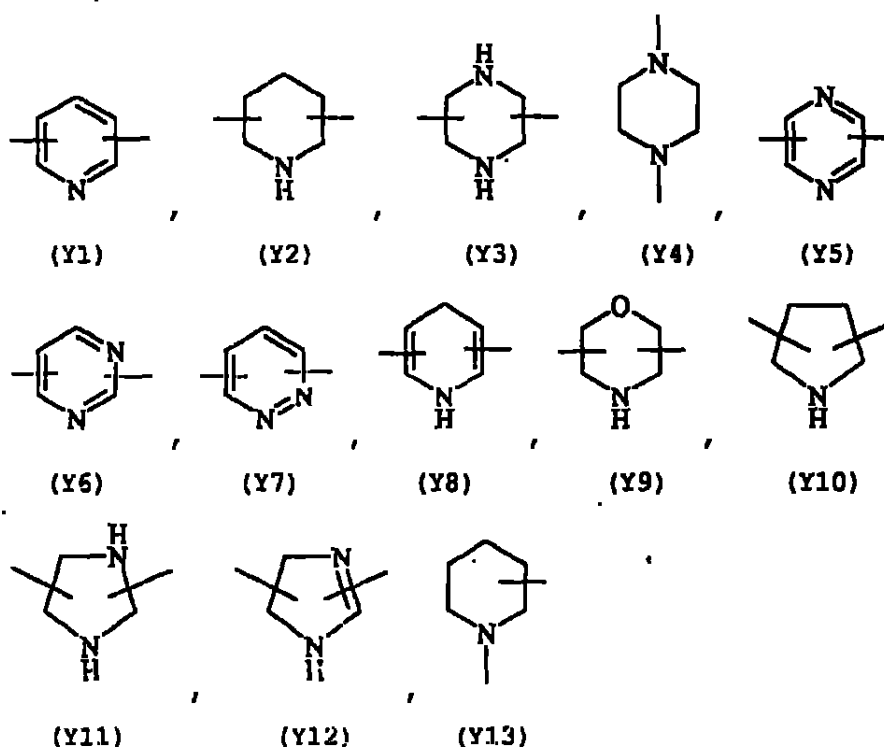
R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ are the same or different, and are H or
straight or branched C₁-C₄ alkyl, preferably R⁴, R⁵, R⁶, R⁷
are H;

wherein the $-\text{ONO}_2$ group is linked to



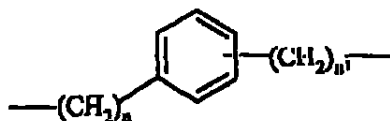
wherein n^5 is as defined above;

Y^2 is an heterocyclic saturated, unsaturated or aromatic 5 or 6 members ring, containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulfur, and is selected from



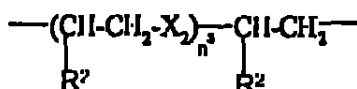
2. A compound of general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof according to claim 1 wherein Y is a bivalent radical having the following meaning:

- a) straight or branched $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkylene, being optionally substituted with T_0 , wherein T_0 is as above defined;
- b)



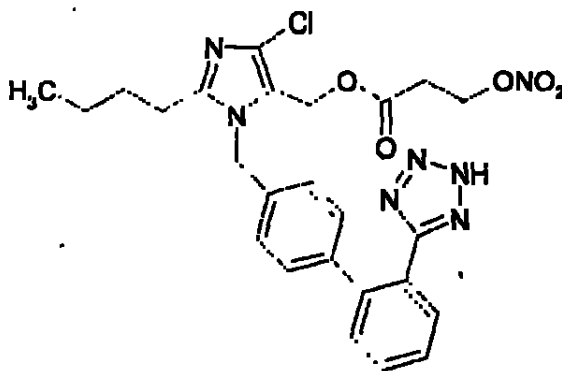
wherein n is an integer equal to 0 or 1, and n¹ is an integer equal to 1; with the proviso the -ONO₂ group is linked to a -(CH₂)_{n¹} group;

.5 g)

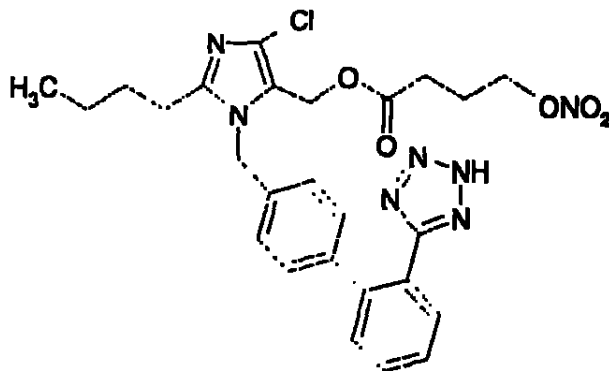


wherein X_2 is -O- or -S-, n^3 is an integer equal to 1 and R^2 is H.

10 3. A compound according to claims 1-2, selected from the
group consisting of:

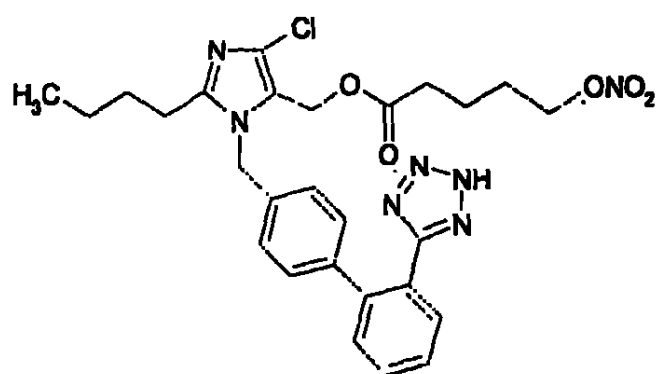


(1)

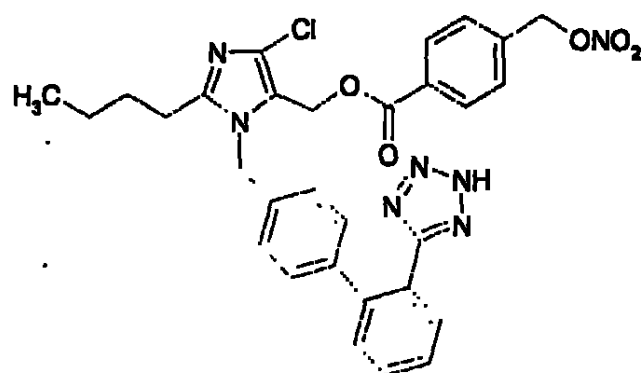


(2)

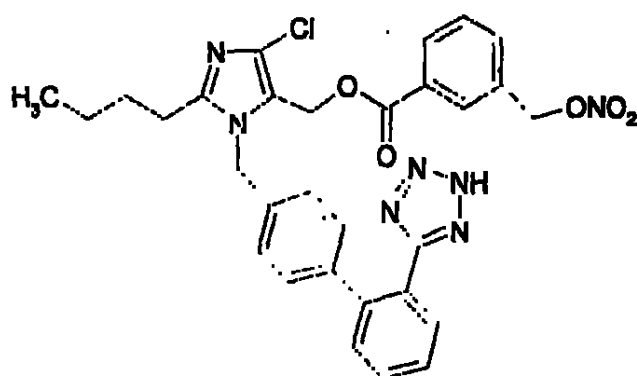
.15



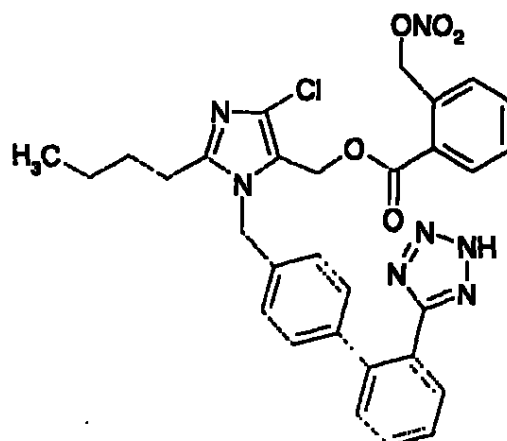
(3)



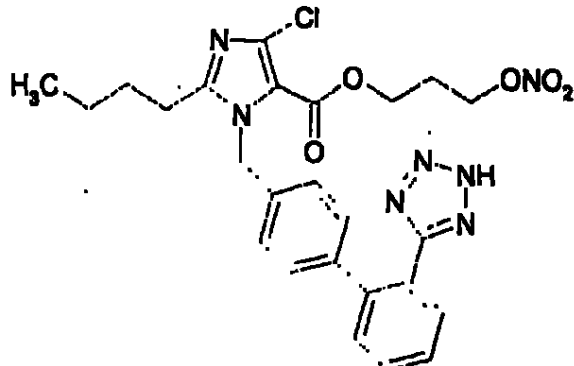
(4)



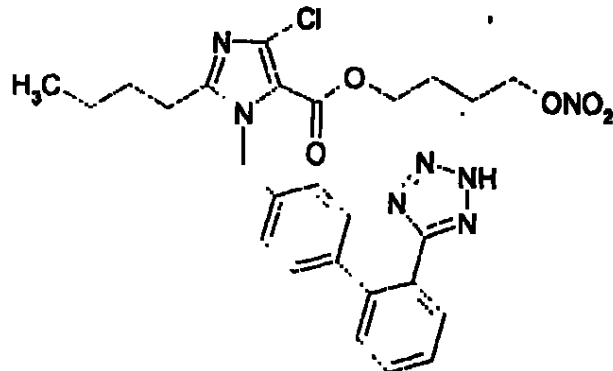
(5)



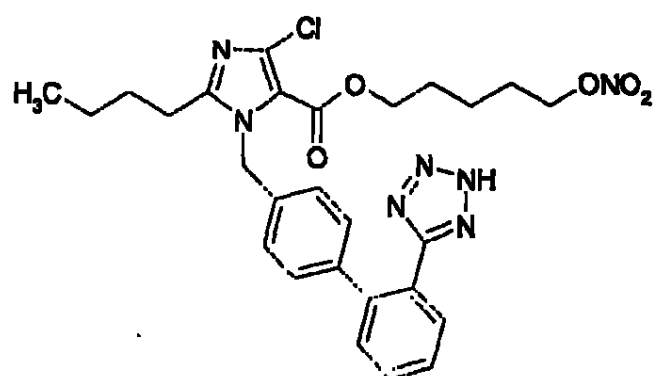
(6)



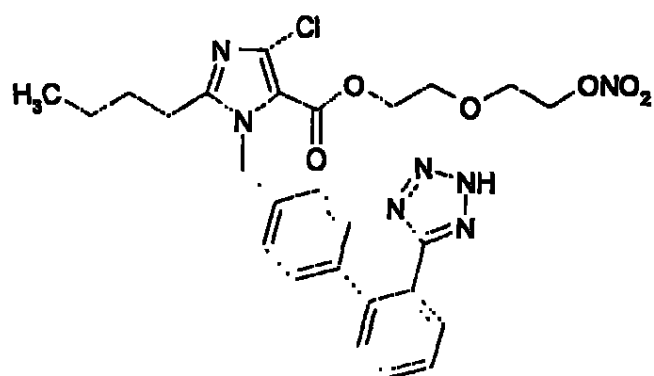
(7)



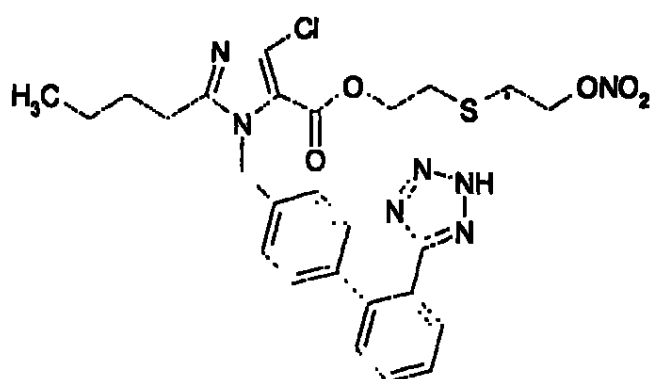
(8)



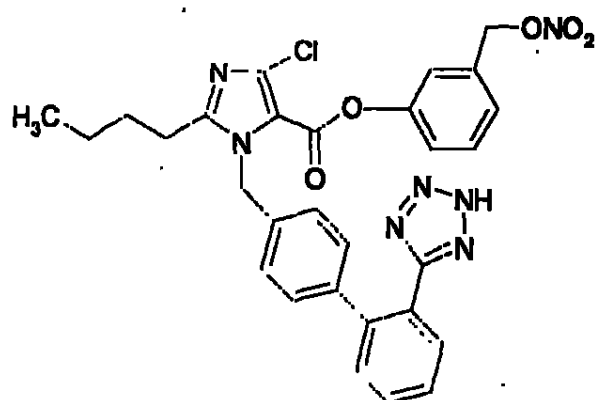
(9)



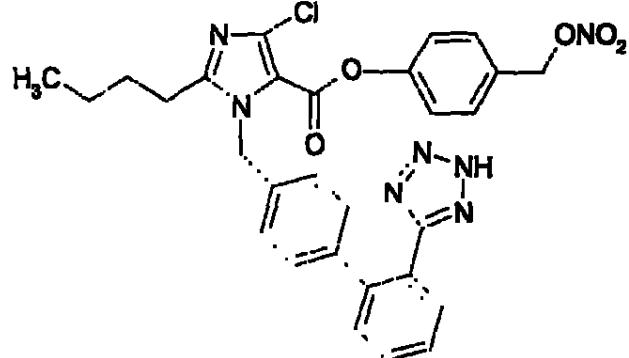
(10)



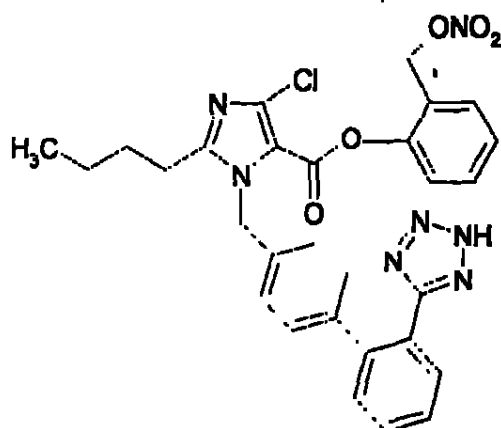
(11)



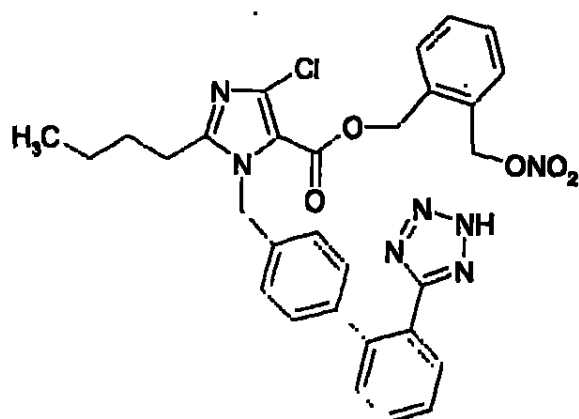
(12)



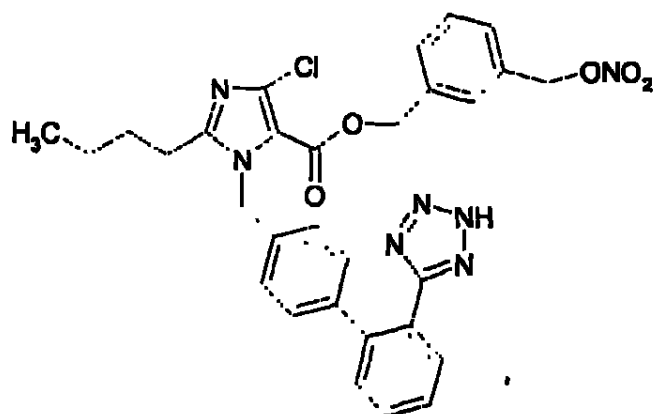
(13)



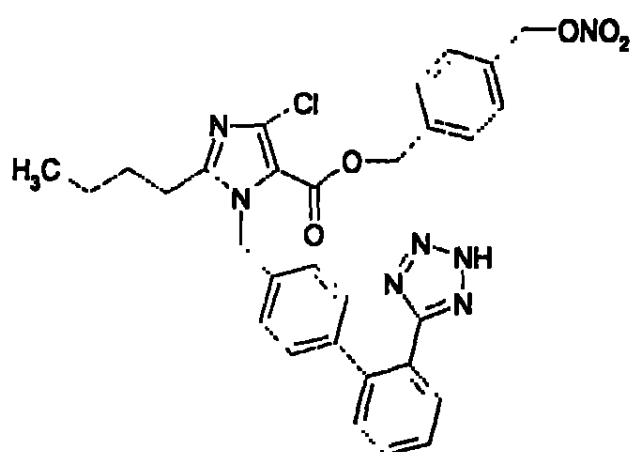
(14)



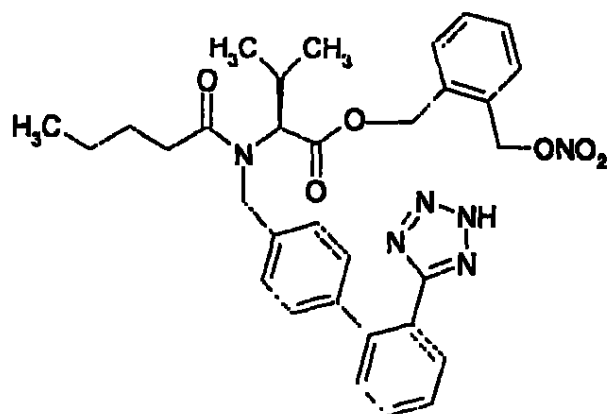
(15)



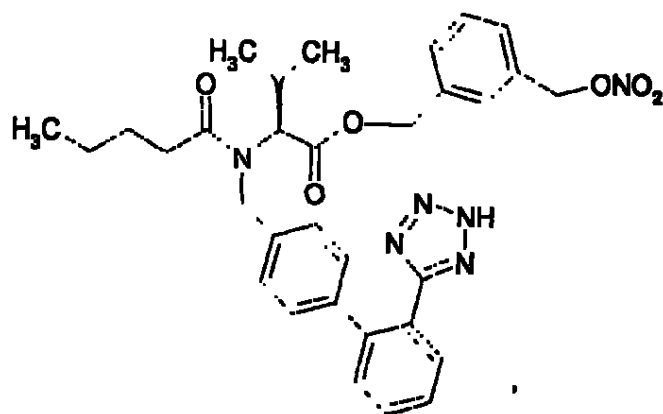
(16)



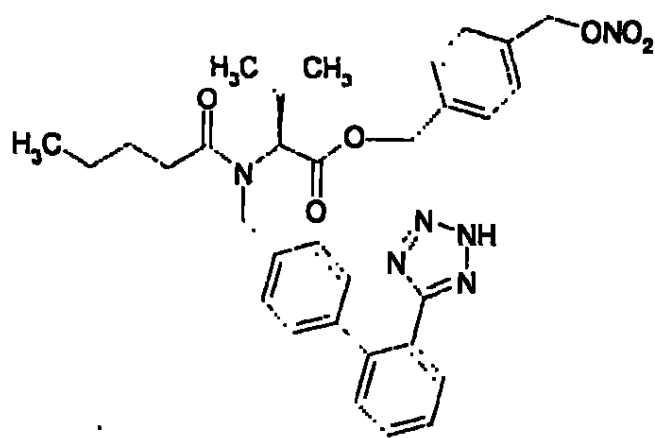
(17)



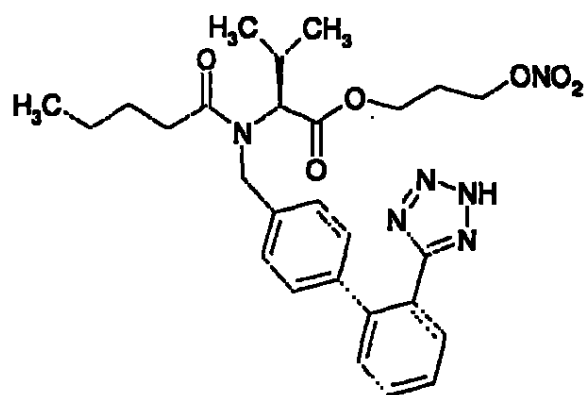
(21)



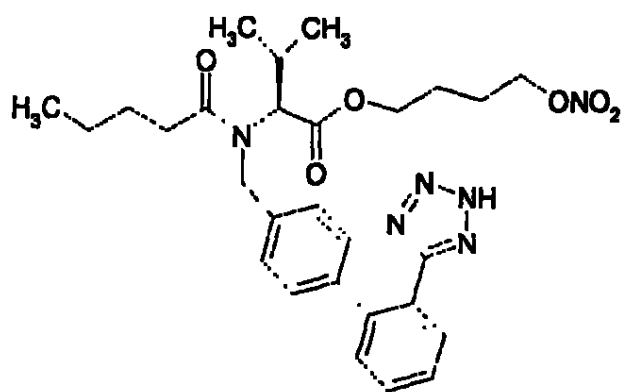
(22)



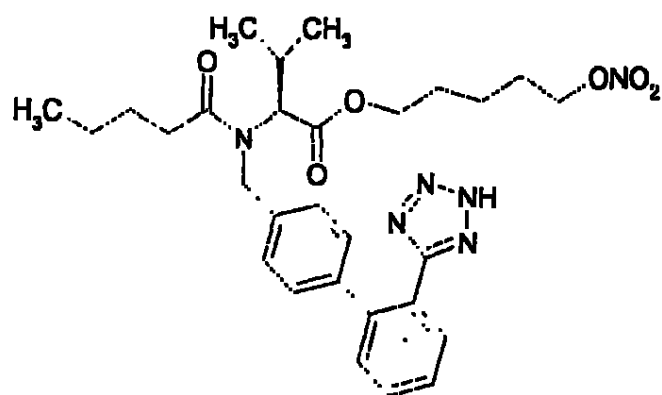
(23)



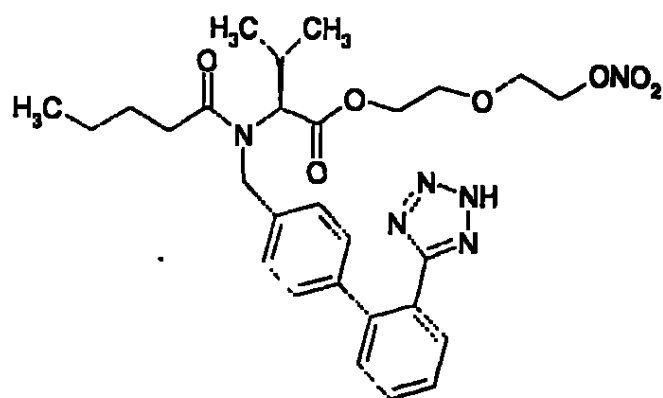
(24)



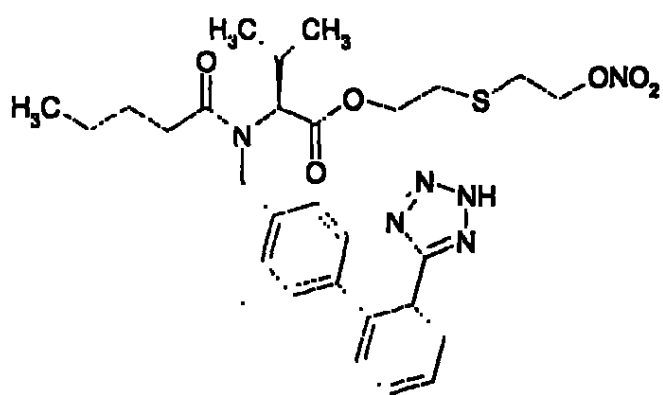
(25)



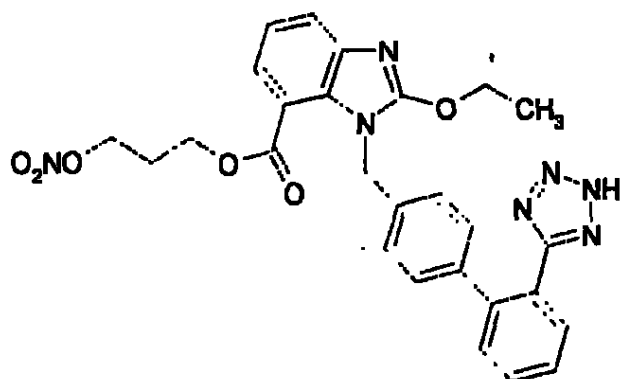
(26)



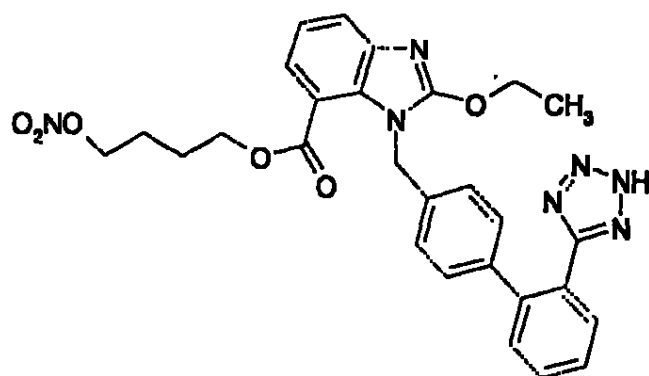
(27)



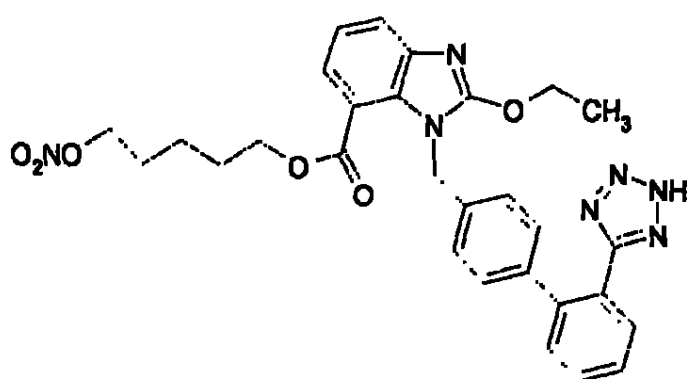
(28)



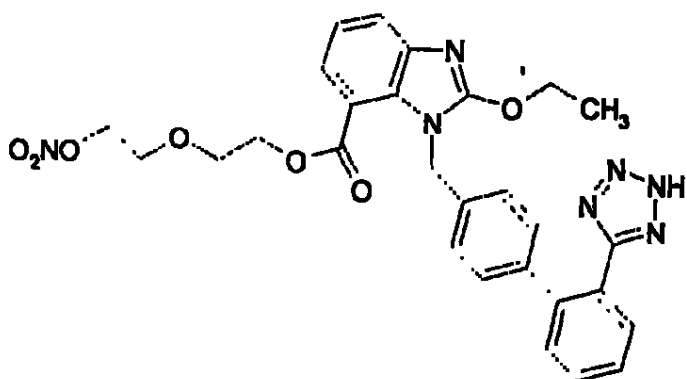
(29)



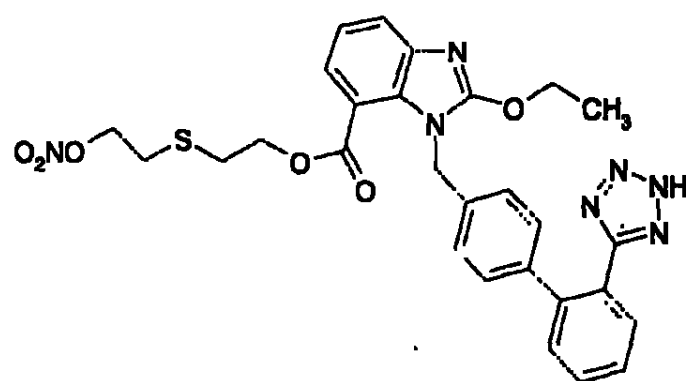
(30)



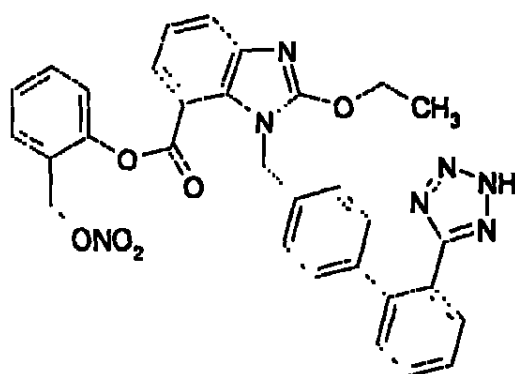
(31)



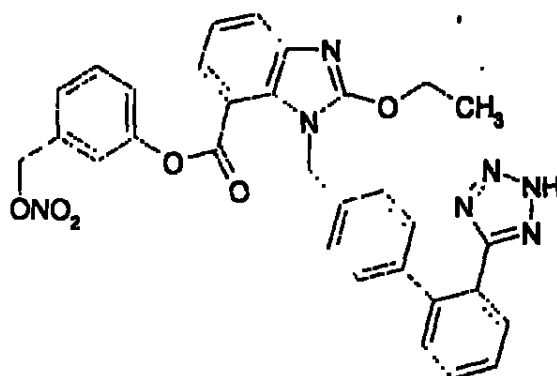
(32)



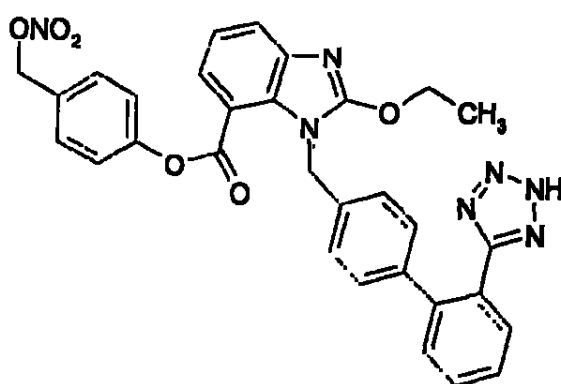
(33)



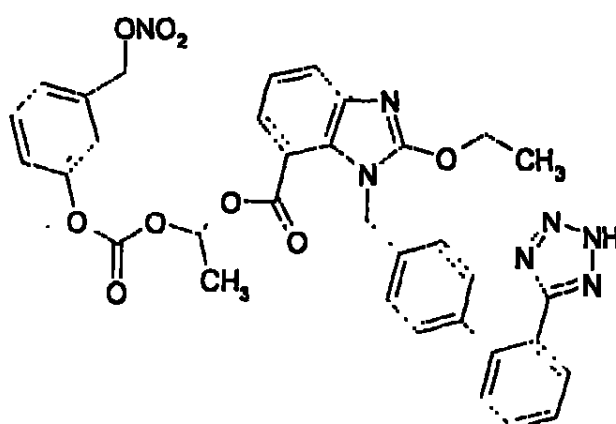
(34)



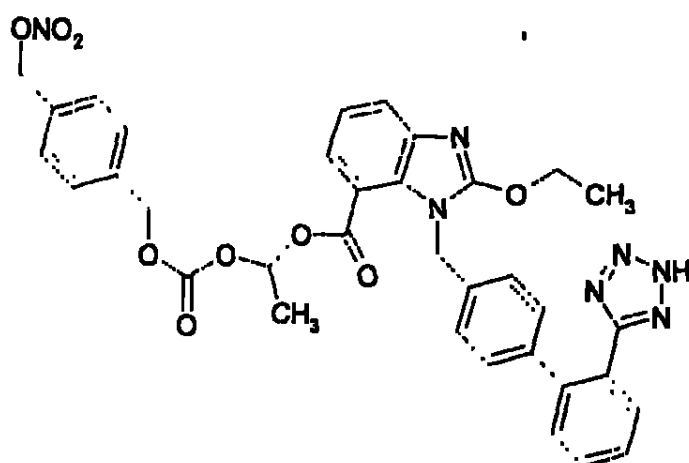
(35)



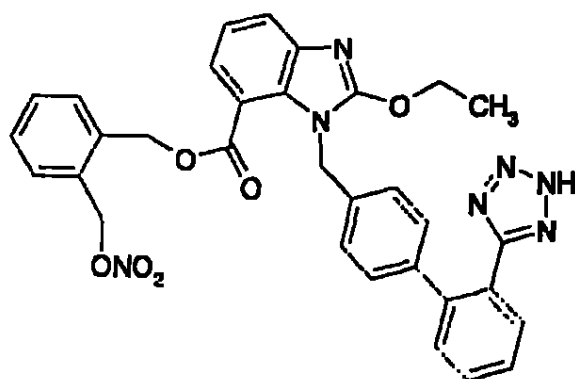
(36)



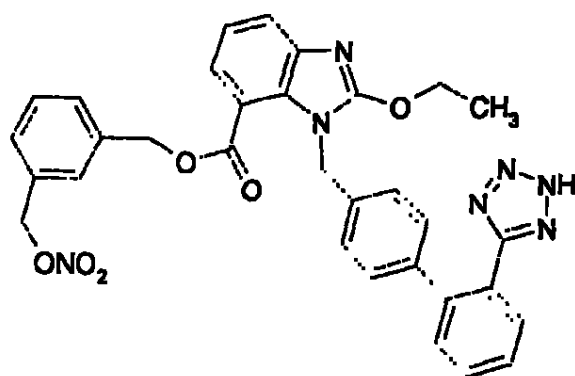
(37)



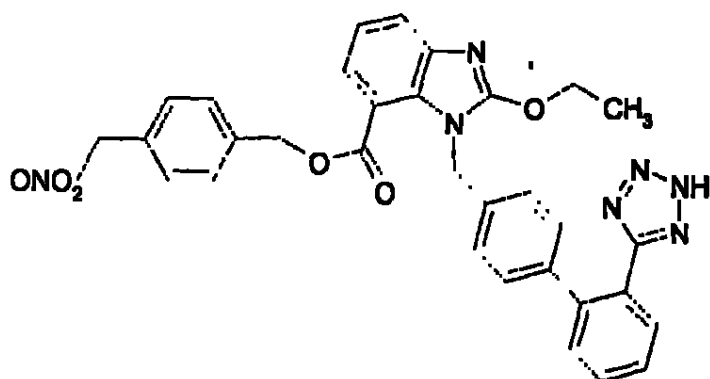
(38)



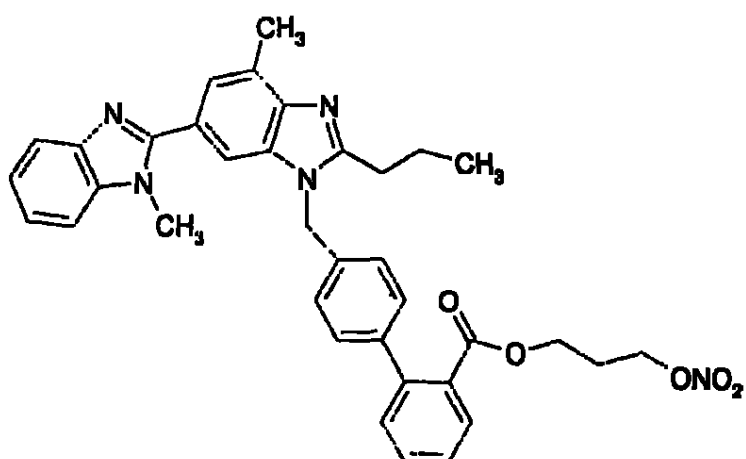
(39)



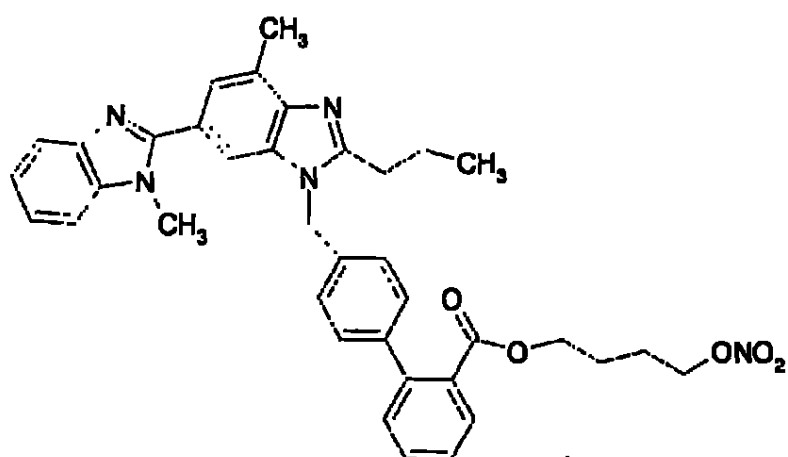
(40)



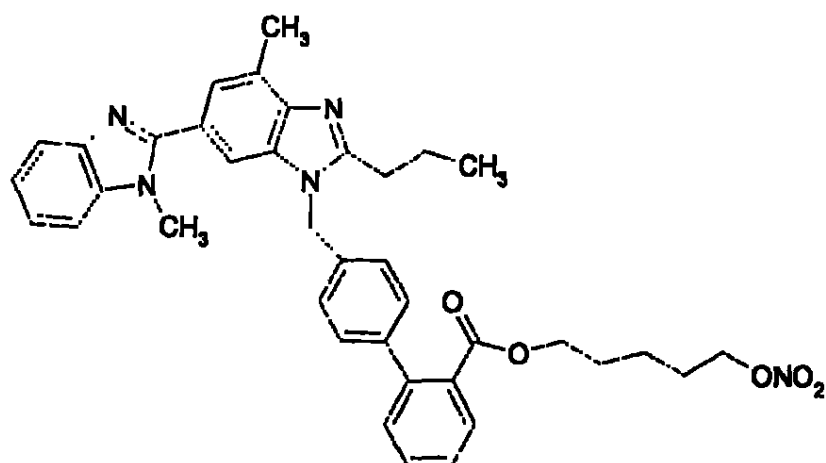
(41)



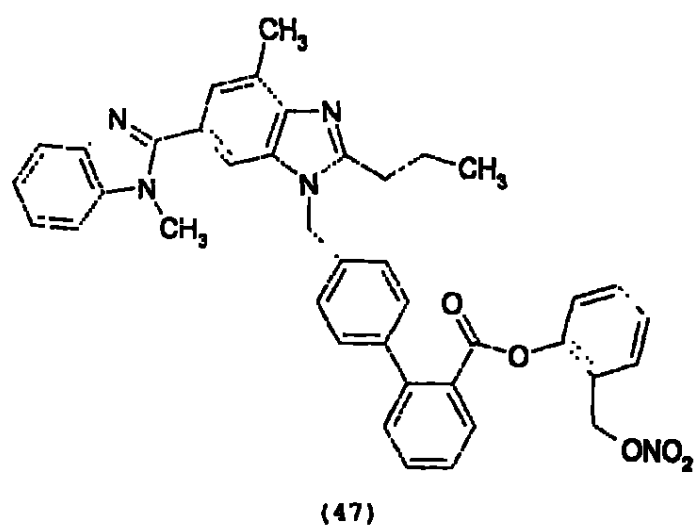
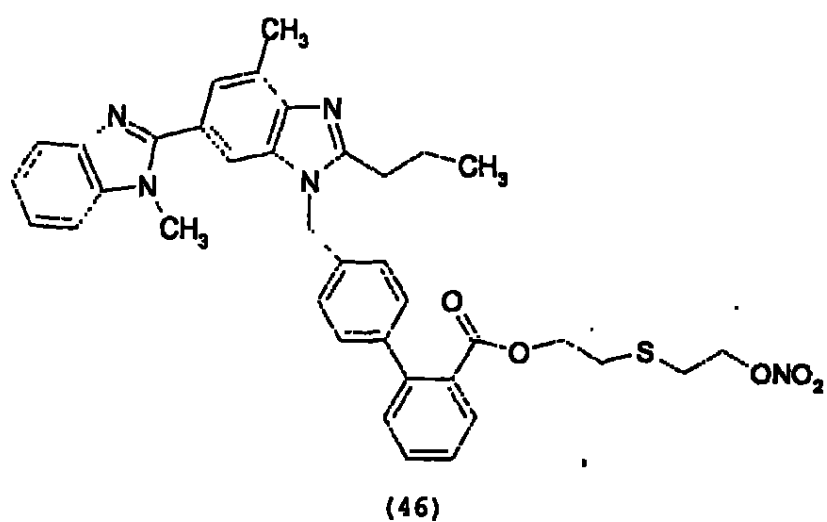
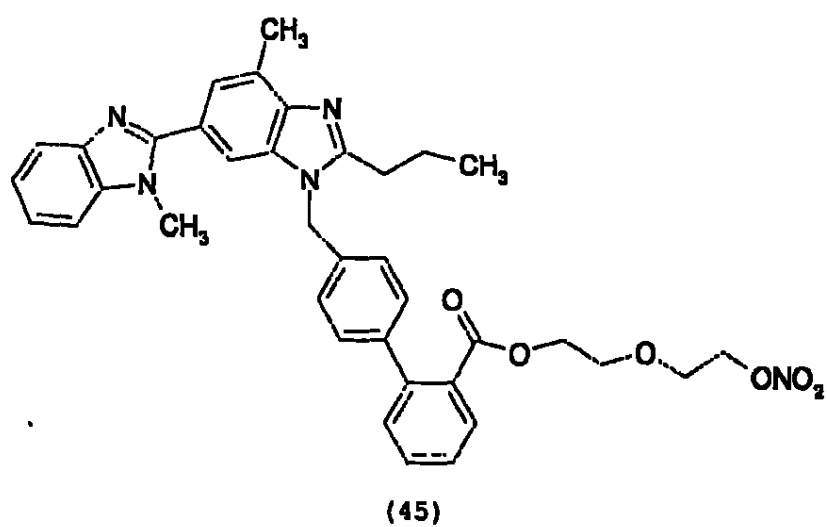
(42)

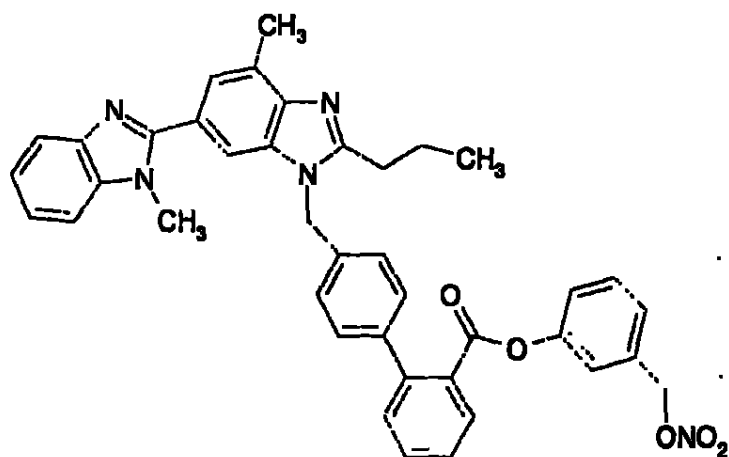


(43)

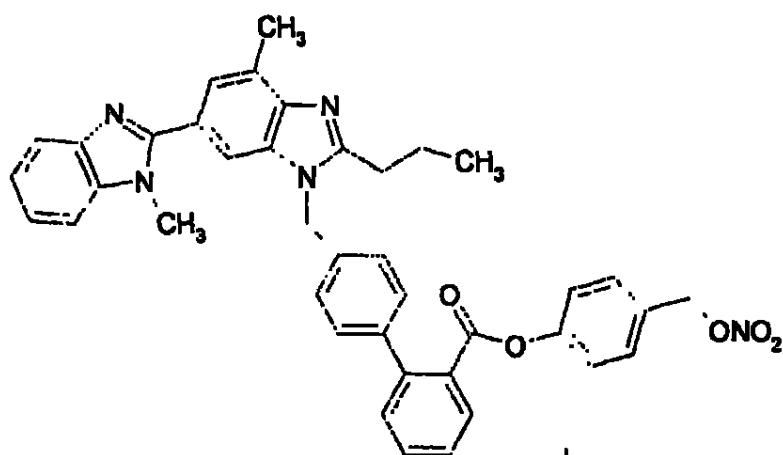


(44)

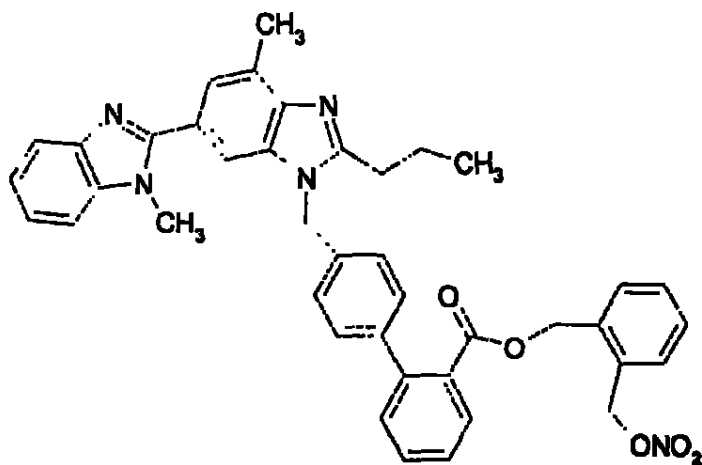




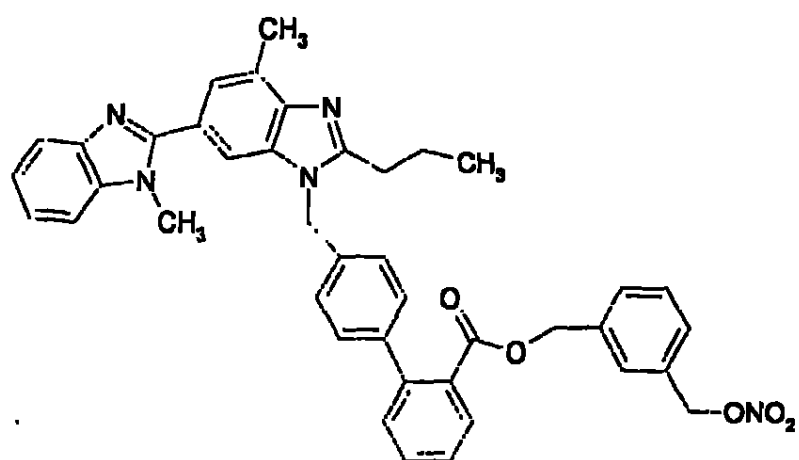
(48)



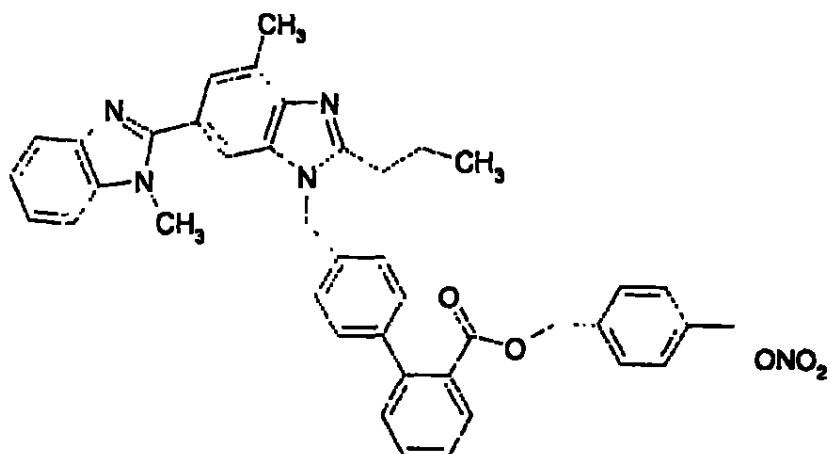
(49)



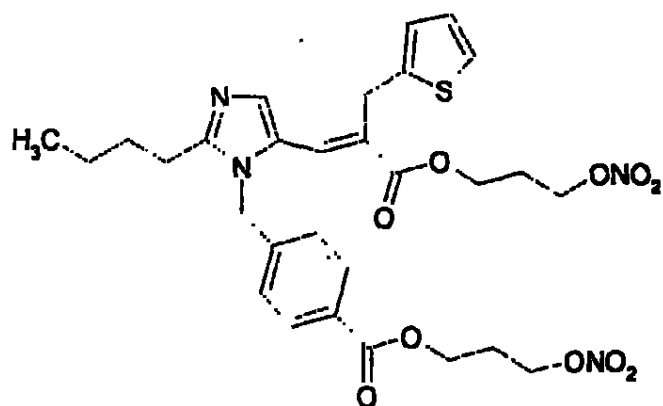
(50)



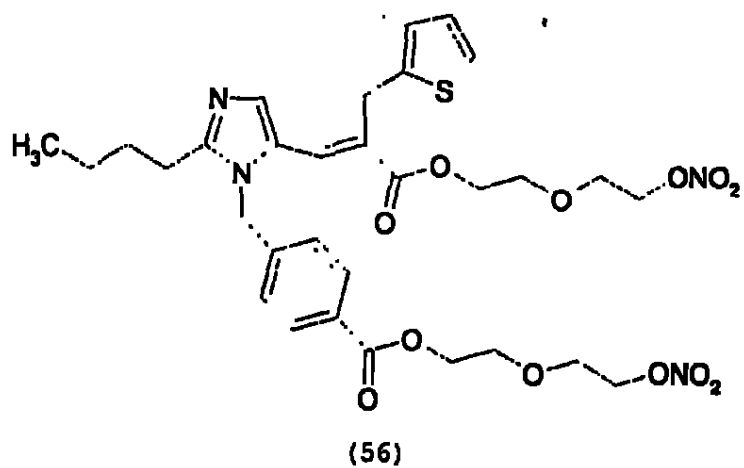
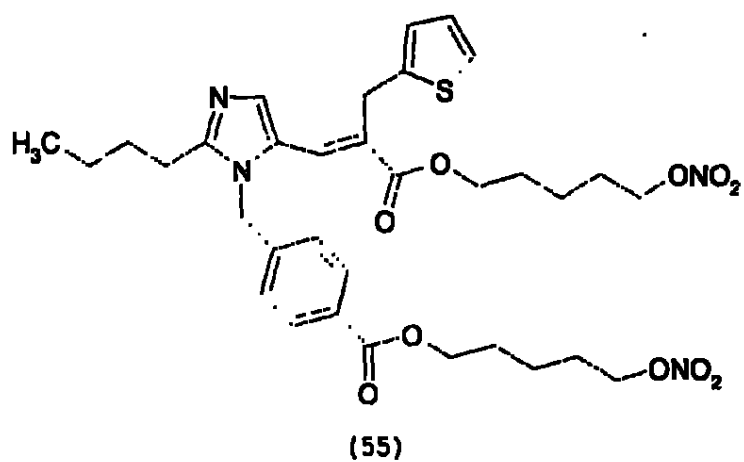
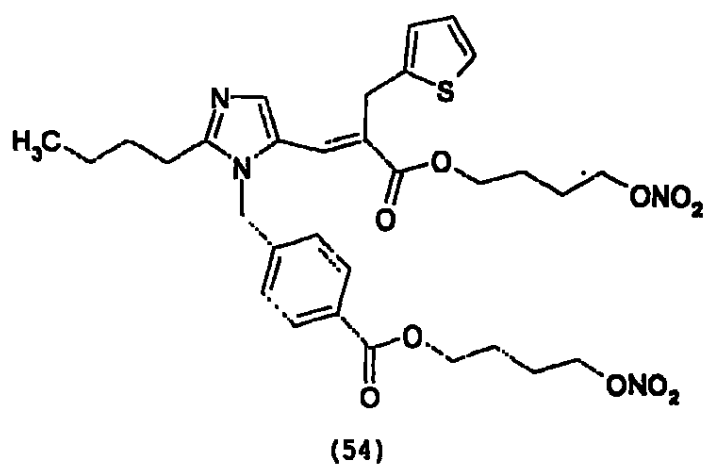
(51)

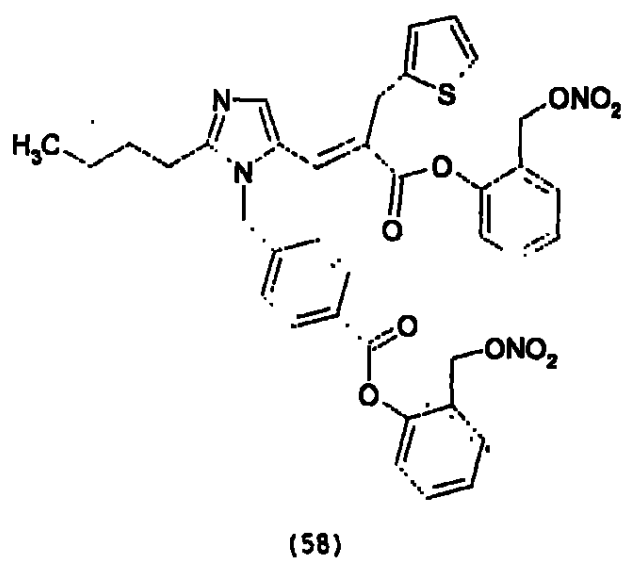
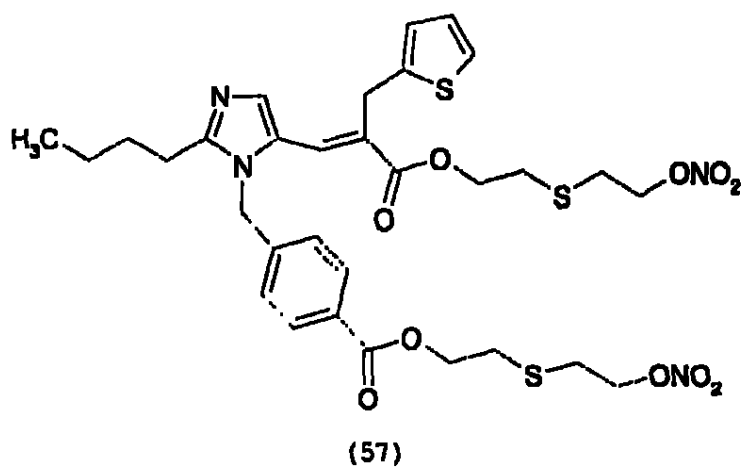


(52)

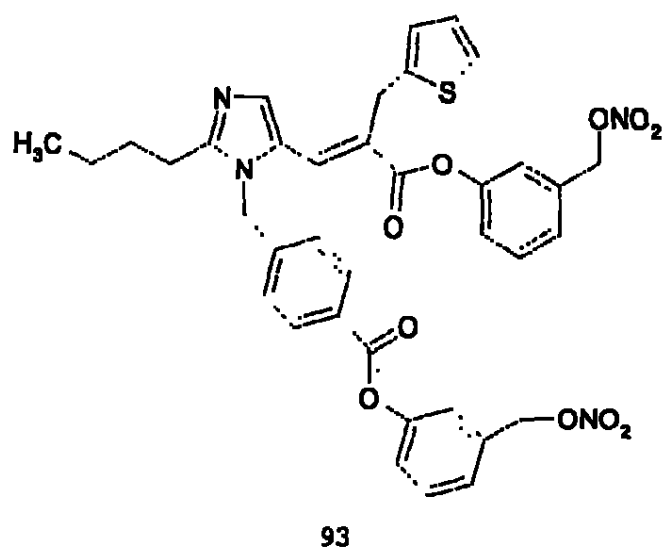


(53)

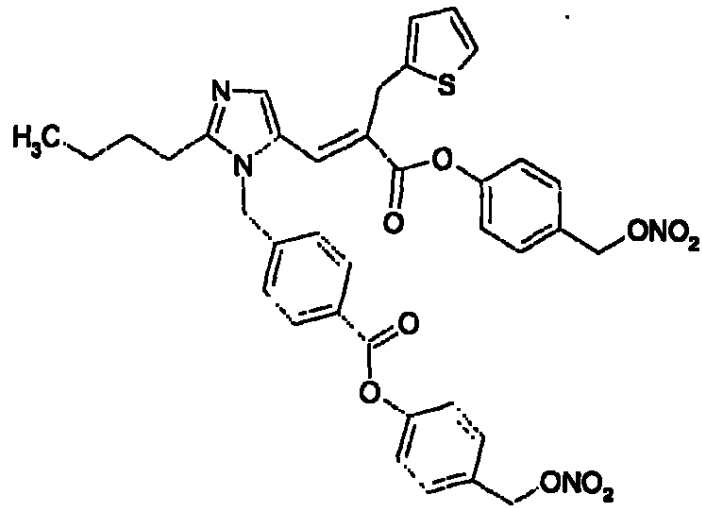




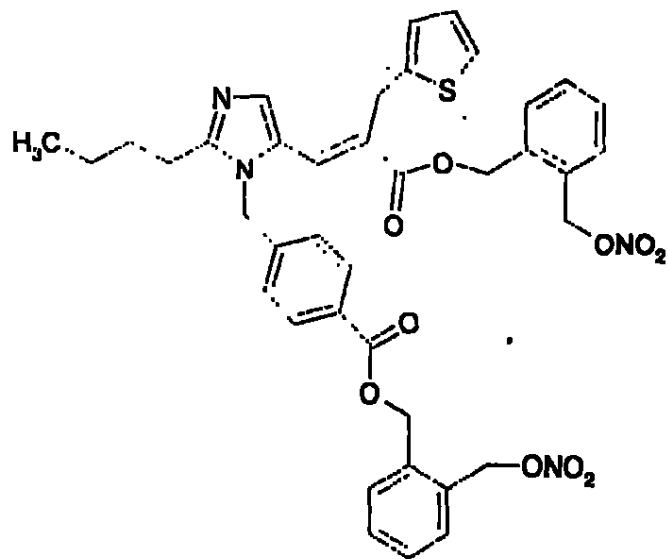
5



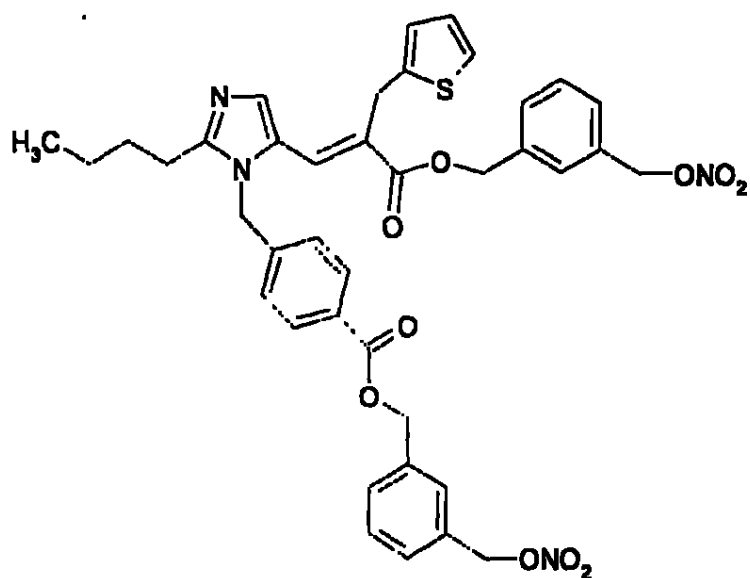
(59)



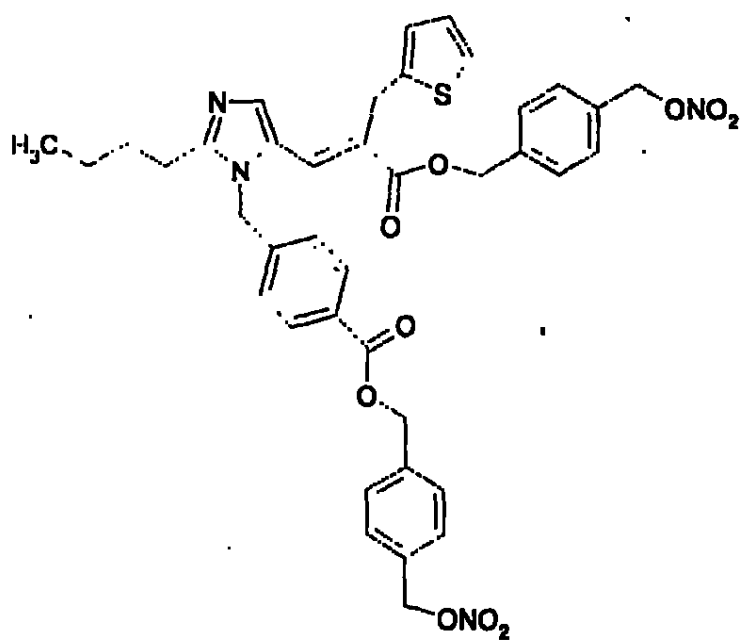
(60)



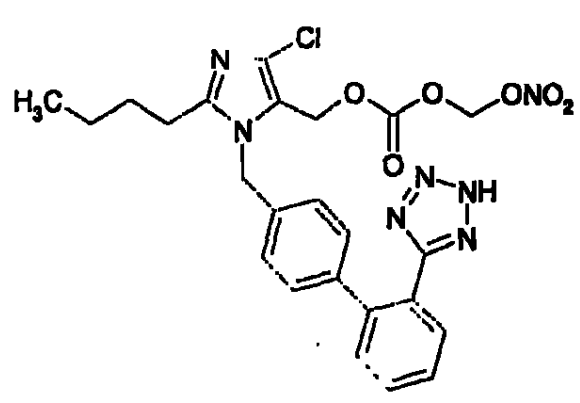
(61)



(62)

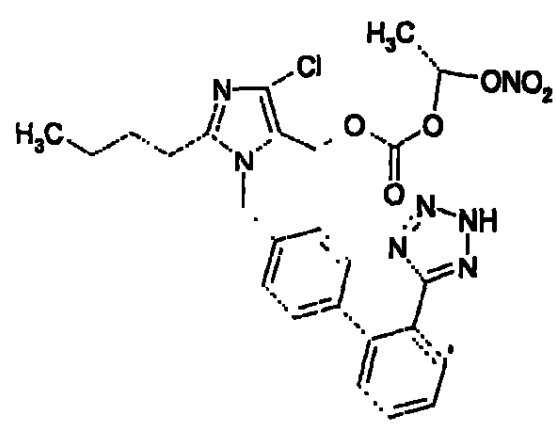


(63)

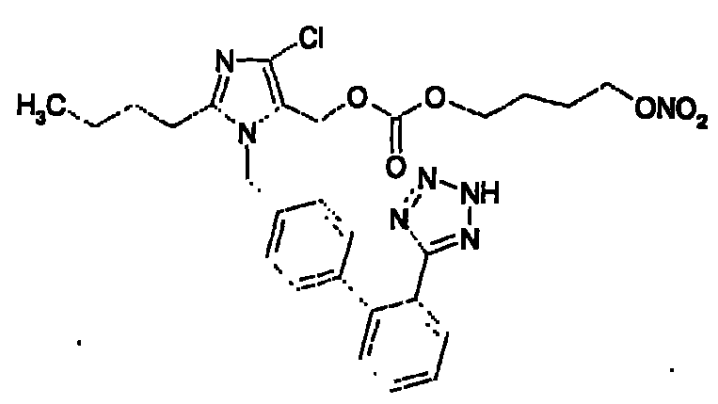


(64)

5

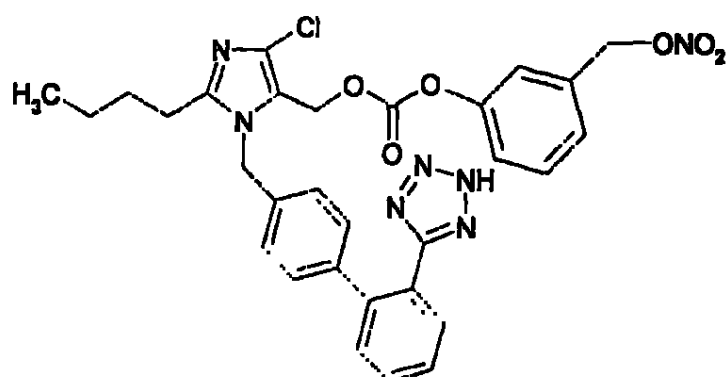


(65)

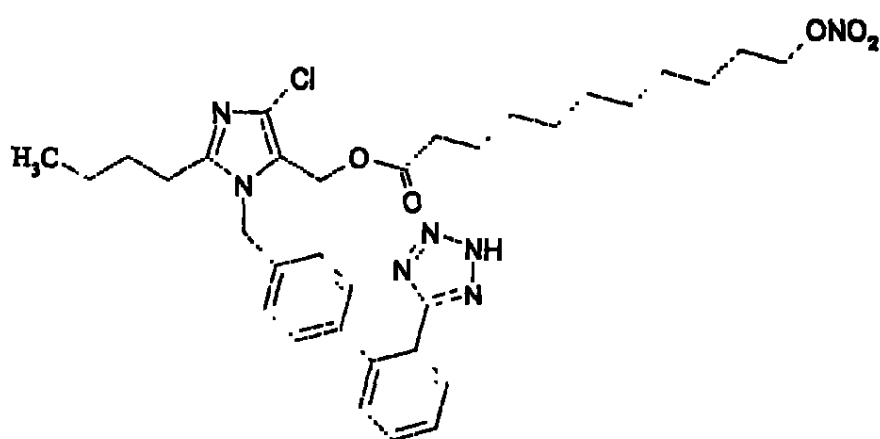


(66)

10

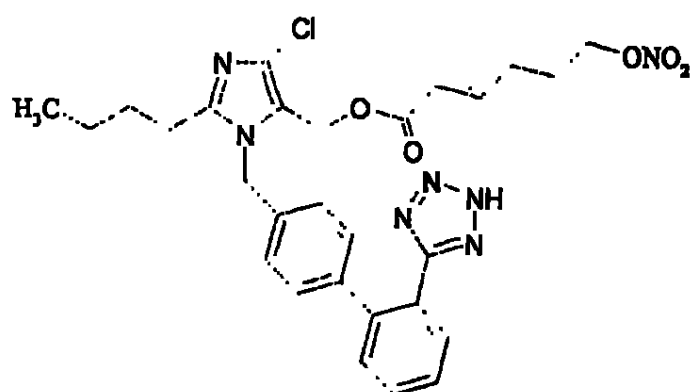


(67)

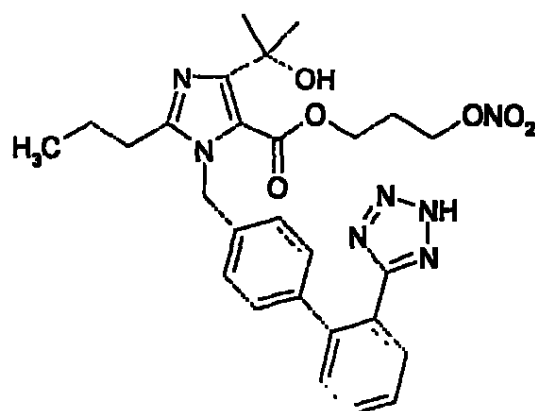


(68)

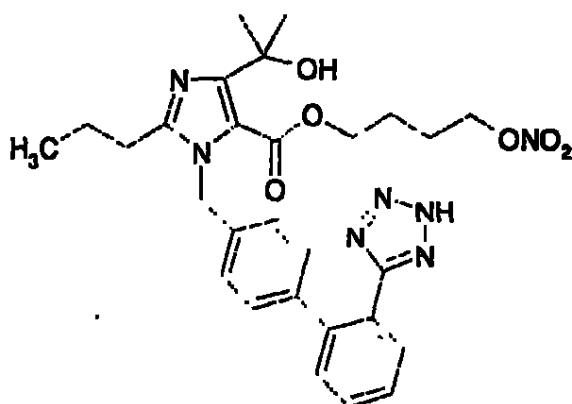
5



(69)

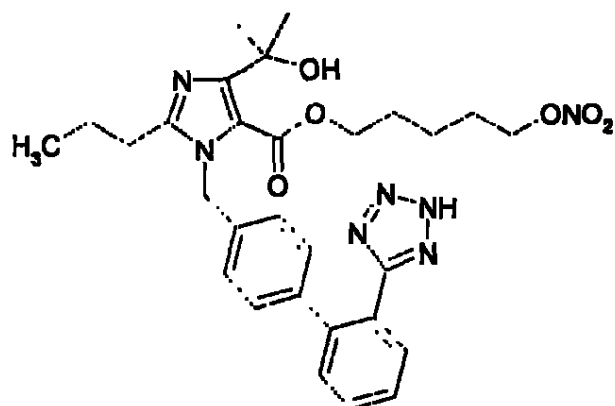


(70)

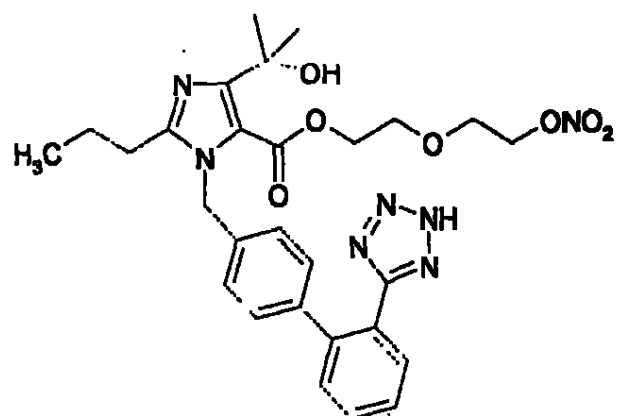


(71)

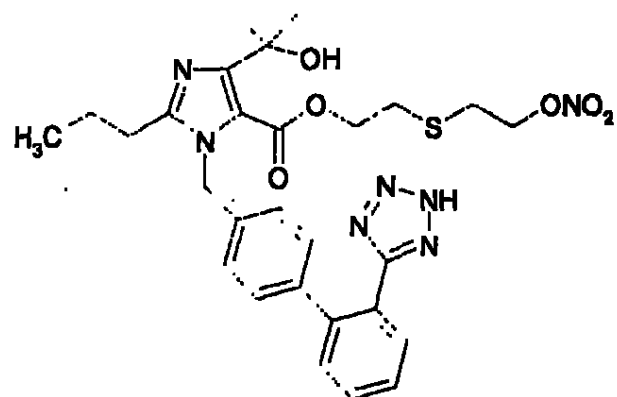
5



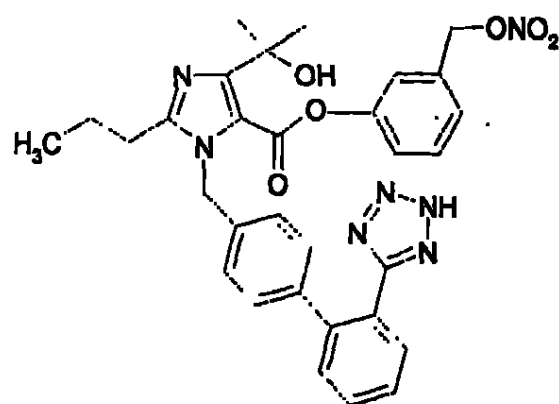
(72)



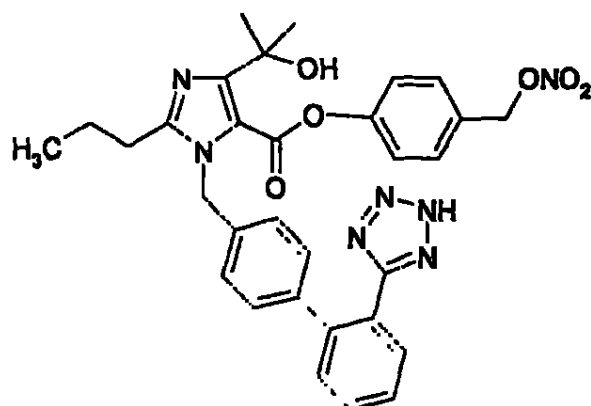
(73)



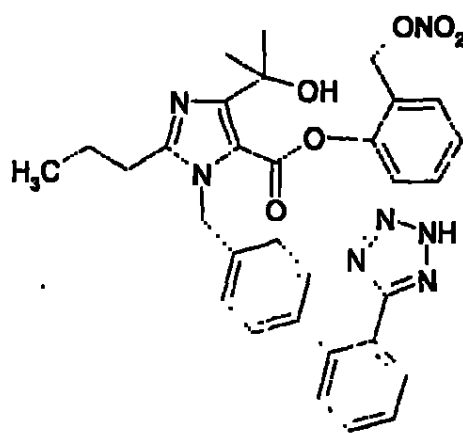
(74)



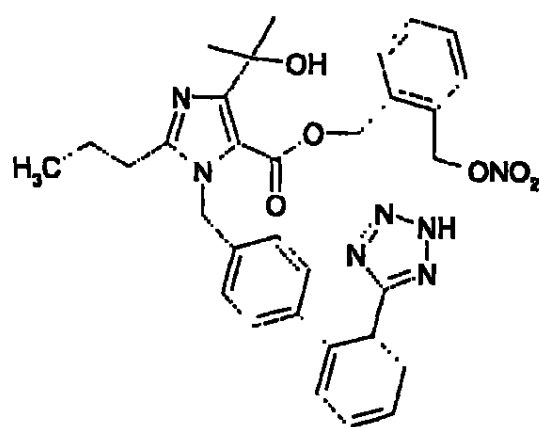
(75)



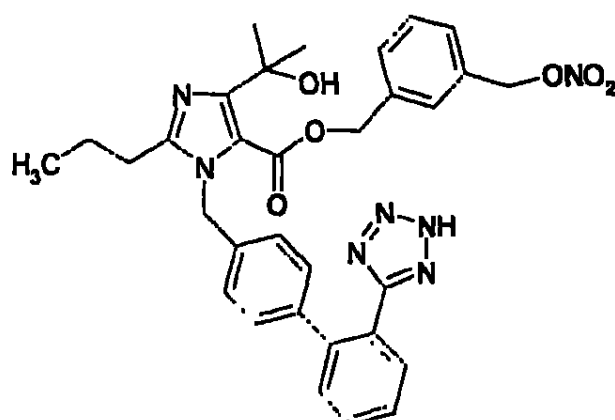
(76)



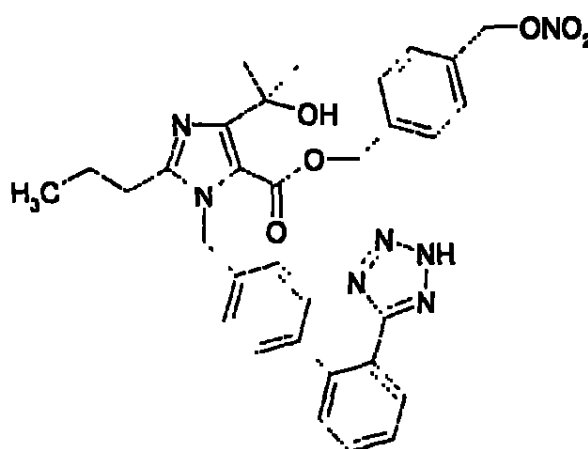
(77)



(78)



(79)



(80)

5

4. A compound of general formula (I) according to claims 1-3 for use as a medicament.

5. Use of a compound according to claims 1-3 for preparing
10 a drug having anti-inflammatory, antithrombotic and antiplatelet activity.

6. Use of a compound according to claims 1-3, for preparing
a drug that can be employed in the treatment or prophylaxis
15 of cardiovascular, renal and chronic liver diseases, inflammatory processes and metabolic syndromes.

7. Use of a compound according to claim 6, for preparing a drug that can be employed in the treatment or prophylaxis of heart failure, myocardial infarction, ischemic stroke, atherosclerosis, ocular and pulmonary hypertension, hypertension, diabetic nephropathy, peripheral vascular diseases, left ventricular dysfunction and hypertrophy, liver fibrosis and portal hypertension.
- 10 8. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound of general formula (I) or a salt or stereoisomer thereof according to claims 1-3.
- 15 9. A pharmaceutical composition according to claim 8 in a suitable form for the oral, parenteral, rectal, topic and transdermic administration, by inhalation spray or aerosol or iontophoresis devices.
- 20 10. Liquid or solid pharmaceutical composition for oral, parenteral, rectal, topic and transdermic administration or inhalation in the form of tablets, capsules and pills eventually with enteric coating, powders, granules, gels, emulsions, solutions, suspensions, syrups, elixir,
- 25 injectable forms, suppositories, in transdermal patches or liposomes, containing a compound of formula (I) or a salt or stereoisomer thereof according to claims 1-3 and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 30 11. A pharmaceutical composition comprising a compound of general formula (I), at least a compound used to treat cardiovascular disease and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. Pharmaceutical composition according to claim 11
wherein the compound used to treat cardiovascular disease
is selected from the group consisting of: ACE inhibitors,
5 HMGCoA reductase inhibitors, beta-adrenergic blockers,
calcium channel blockers, diuretics, antithrombotics such
as aspirin, nitrosated ACE inhibitors, nitrosated HMGCoA
reductase inhibitors, nitrosated beta-adrenergic blockers,
nitrosated aspirin and nitrosated diuretics.

10

13. A pharmaceutical kit comprising a compound of general
formula (I) as defined in claim 1, a compound used to treat
cardiovascular disease as combined preparation for
simultaneous, separated, sequential use for the treatment
15 of cardiovascular disease.

14. A pharmaceutical kit according to claim 13 wherein the
compound used to treat cardiovascular disease is selected
from the group consisting of: ACE inhibitors, HMGCoA
20 reductase inhibitors, beta-adrenergic blockers, calcium
channel blockers, diuretics, antithrombotics such as
aspirin, nitrosated ACE inhibitors, nitrosated HMGCoA
reductase inhibitors, nitrosated beta-adrenergic blockers,
nitrosated aspirin and nitrosated diuretics.

25

26

92

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente NP0012	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2004/051550	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31.07.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/41, C07D403/10, C07D257/04, C07D403/04, C07D409/06																										
Solicitante NICOX S.A.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 25.01.2005	Fecha de terminación de este reporte 01.12.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Cortés, J Teléfono No. +49 89 2399-8206																									

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP 2004/051550

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-68 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-14 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/051550

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 1-14

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Si: Reivindicaciones 1-14

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA)

Si: Reivindicaciones 1-14

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

ver hoja separada

Re Item V

Declaración razonada según la Regla 86.2(a)(II) en cuanto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración

Se han citado los siguientes documentos en el Reporte de Búsqueda Internacional:

- D1: WO 00/61537 A (NICOX SA (FR)) 19 de Octubre de 2000 (2000-10-19)**
- D2: WO 03/013499 A (NICOX SA (FR)) 20 de Febrero de 2003 (2003-02-20)**
- D3: MCINTYRE Y OTROS.: "Losartan, un Antagonista del Receptor de Angiotensina (AT1) Activo Oralmente: Reseña de su Eficacia y Seguridad en Hipertensión esencial" PHARMACOL. THER., vol. 74, no. 2, 1997, páginas 181-194, XP002262197**
- D4: EP-A-0 955 294 (SMITHKLINE BEECHAM CORP (UK)) 10 de Noviembre de 1999 (1999-11-10)**
- D5: HEDNER T Y OTROS: "COMPARACIÓN DE ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II VALSARTAN Y LOSARTAN EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ESENCIAL" AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSIO, NUEVA YORK , NY, E. U., vol. 12, no. 4, abril 1999 (1999-04), páginas 414-417, XP000888169**
- D6: EP-A-1 312 379 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD (JP)) 21 de Mayo de 2003 (2003-05-21)**
- D7: "TELMISARTAN" FÁRMACOS DEL FUTURO, BARCELONA, ES, vol. 22, no. 10, 1997, páginas 1112-1116, XP009008343 ISSN: 0377-8282**
- D8: "OLMESARTAN MEDOXOMIL CS-866 BENEVAS ANTAGONISTA AT DE ANGIOTENSINA ANTIHIPERTENSIVO" FÁRMACOS DEL FUTURO, BARCELONA, ES, vol. 25, no. 11, Noviembre de 2000 (2000-11), páginas 1217-1218, XP009030725 ISSN: 0377-8282**
- D9: HEDNER T: "PERFIL CLÍNICO DEL EPROSARTAN BLOQUEADOR DEL RECEPTOR DE**

ANGIOTENSINA II" JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE, PHILADELPHIA, PA, E.

U, vol. 20, no SUPPL 5, 2002, páginas S33-S38, XP008011504 ISSN: 0263-6352

Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

La presente invención es una selección novedosa de D1. La característica distintiva es la escogencia de las posiciones específicas en las cuales el grupo $-Y-O-NO_2$ está unida al residuo del fármaco (esto es, las posiciones específicas del grupo N_0).

Los presentes compuestos difieren de D2 en que el residuo del fármaco es un inhibidor de angiotensina y del compuesto en D3 en que el residuo del fármaco activo no está derivatizado con el grupo $-Y-O-NO_2$.

En consecuencia, la presente invención es novedosa.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

En general D1 revela derivados de nitrooxi de fármacos de anti-angiotensina y menciona específicamente el losartan inhibidor del receptor de angiotensina (D1: por ejemplo segundo párrafo, página 6 y la fórmula (I), página 7). D1 adicionalmente revela un derivado nitrooxi de enalapril inhibidor ACE (D1: ejemplo 12) y revela datos experimentales que muestran que los derivados de nitrooxi de las sustancias fármaco activos poseen una actividad reductora de la presión sanguínea cuando se compara con los compuestos de fármaco no derivatizados respectivos (D1: por ejemplo la tabla VI, página 126). D1 enseña de manera general que los derivados de nitrooxi de inhibidores ACE poseen una eficacia terapéutica mejor y efectos laterales reducidos (D1: por ejemplo primer párrafo, página 38).

Se puede considerar a D1 como la técnica anterior más cercana.

D2 revela derivados de nitrooxi de fármacos a base de bifenilo tal como flurbiprofeno para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo el compuesto (V)). D3 revela el principio activo losartan y su farmacología.

D4 revela derivados de imidazol-nitro como antagonistas del receptor II de angiotensina pero no derivados de nitrooxi.

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/051550

D5 a D9 revelan los principios activos valsartan, candesartan, telmisartan, olmesartan y eprosartan, respectivamente, como también su farmacología (inhibidores del receptor de angiotensina II).

El problema de la invención fue el suministrar novedosos antagonistas del receptor de angiotensina II con propiedades farmacológicas mejoradas.

Los datos experimentales en la presente descripción demuestran una inhibición mejorada de la actividad vasorelajantes, una inhibición mejorada de la acumulación de nitritos inducida por LPS (actividad anti-inflamatoria mejorada), una inhibición mejorada de la agregación de plaquetas como también una actividad antihipertensiva mejorada (véase las tablas 1-4 en la presente descripción).

La combinación de los tres primeros efectos farmacológicos es sorprendente y no podría ser anticipada a partir de D1 o a partir de cualquier otro de los documentos citados.

La presente solicitud por consiguiente se encuentra basada en un nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference NP0012	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/EP2004/051550	International filing date (day/month/year) 20.07.2004	Priority date (day/month/year) 31.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/41, C07D403/10, C07D257/04, C07D403/04, C07D409/06		
Applicant NICOX S.A.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 25.01.2005	Date of completion of this report 01.12.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80285 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Cortés, J Telephone No. +49 89 2369-6206 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/051550

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-38 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/051550

Box No. 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	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

408

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/051550

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

- D1: WO 00/61537 A (NICOX SA (FR)) 19 October 2000 (2000-10-19)
- D2: WO 03/013499 A (NICOX SA (FR)) 20 February 2003 (2003-02-20)
- D3: MCINTYRE ET AL.: "Losartan, an Orally Active Angiotensin (AT1) Receptor Antagonist: A Review of Its Efficacy and Safety in Essential Hypertension" PHARMACOL. THER., vol. 74, no. 2, 1997, pages 181-194, XP002262197
- D4: EP-A-0 955 294 (SMITHKLINE BEECHAM CORP (UK)) 10 November 1999 (1999-11-10)
- D5: HEDNER T ET AL: "A COMPARISON OF THE ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS VALSARTAN AND LOSARTAN IN THE TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION" AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, NEW YORK, NY, US, vol. 12, no. 4, April 1999 (1999-04), pages 414-417, XP000866169
- D6: EP-A-1 312 379 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD (JP)) 21 May 2003 (2003-05-21)
- D7: "TELMISARTAN" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 22, no. 10, 1997, pages 1112-1116, XP009008343 ISSN: 0377-8282
- D8: "OLMESARTAN MEDOXOMIL CS-866 BENEVAS ANTIHYPERTENSIVE ANGIOTENSIN AT ANTAGONIST" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 25, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 1217-1218, XP009030725 ISSN: 0377-8282
- D9: HEDNER T: "THE CLINICAL PROFILE OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/051550

BLOCKER EPROSARTAN[®] JOURNAL OF HYPERTENSION, CURRENT SCIENCE,
PHILADELPHIA, PA, US, vol. 20, no. SUPPL 5, 2002, pages S33-S38,
XP008011504 ISSN: 0263-6352

Novelty (Article 33(2) PCT)

The present invention is a novel selection of D1. The distinctive feature is the choice of the specific positions at which the group -Y-O-NO₂ is attached to the drug residue (i.e. the specific positions of the group N₆).

The present compounds differ from D2 in that the drug residue is an angiotensin inhibitor and from the compound in D3 in that the active drug residue is not derivatized with the group -Y-O-NO₂.

The present invention is therefore novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 generically discloses nitrooxy derivatives of anti-angiotensin drugs and mentions specifically the angiotensin receptor inhibitor losartan (D1: e.g. 2nd paragraph, page 6 and formula (I), page 7). D1 further discloses a nitrooxy-derivative of the ACE-inhibitor enalapril (D1: example 12) and discloses experimental data showing that nitrooxy derivatives of active drug substances have a blood pressure lowering activity when compared to the respective underivatized drug compounds (D1: e.g. table VI, page 126). D1 teaches generally that nitrooxy-derivatives of ACE-inhibitors have a better therapeutic efficacy and lower side effects (D1: e.g. 1st paragraph, page 38).

D1 can be regarded as the closest prior art.

D2 discloses nitrooxy derivatives of biphenyl-based drugs such as flurbiprofen for the treatment of cardiovascular diseases (e.g. compound (V)). D3 discloses the active principle losartan and its pharmacology.

D4 discloses imidazole-nitro derivatives as angiotensin II receptor antagonists but no nitrooxy-derivatives.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/051550

D5 to D9 disclose the active principles valsartan, candesartan, telmisartan, olmesartan and eprosartan, respectively, as well as their pharmacology (angiotensin II receptor inhibitors).

The problem of the invention was the provision of new angiotensin II receptor antagonists with improved pharmacological properties.

The experimental data in the present description show an improved inhibition of the vasorelaxant activity, an improved inhibition of the LPS-induced nitrite accumulation (improved antinflammatory activity), an improved inhibition of platelet aggregation as well as an improved antihypertensive activity (see tables 1-4 in the present description).

The combination of the first three pharmacological effects is surprising and could not be anticipated from D1 or from any other of the cited documents.

The present application is therefore based on an inventive step.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**DERIVADOS DE NITROOXI DE LOSARTAN, VALSARTAN,
CANDESARTAN, TELMISARTAN, EPROSARTAN Y OLMESARTAN COMO
BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Nitroderivados bloqueadores del receptor de Angiotensina II de la fórmula (I):



10 Poseen amplia actividad farmacológica y tolerabilidad mejorada. Pueden ser
empleados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, renal y
enfermedad crónica hepática y procesos inflamatorios.

15

20

25

109

**DERIVADOS DE NITROOXI DE LOSARTAN, VALSARTAN,
CANDESARTAN, TELMISARTAN, EPROSARTAN Y OLMESARTAN COM
BLOQUEADORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

5 La presente invención hace referencia a derivados (ARB) Bloqueadores
del Receptor de Angiotensina II. Más en particular, la presente invención se
refiere a nitroderivados ARB, composiciones farmacéuticas que los contienen y
a su empleo en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, renal y
enfermedades crónicas hepáticas, procesos inflamatorios y síndromes
10 metabólicos.

Se proyecta una clase de compuestos con los bloqueadores del receptor
de angiotensina II que comprenden como componentes principales Losartan,
EXP3174, Candesartan, Telmisartan, Valsartan, Eprosartan, Irbesartan y
15 Olmesartan.

Los ARBs están aprobados únicamente para el tratamiento de la
hipertensión; la actividad anti-hipertensiva es debida principalmente al bloqueo
selectivo de receptores AT_1 y el efecto presor reducido subsiguiente de la
20 angiotensina II. La angiotensina II estimula la síntesis y secreción de
aldosterona y eleva la presión sanguínea por medio de un efecto potente
vasoconstrictor directo.

Ahora, se ha reportado que los bloqueadores del receptor de
25 angiotensina II poseen efectos colaterales tal como por ejemplo hipotensión,
hipercaliemia, mialgia, trastornos del tracto respiratorio, trastornos renales,

dolor de espalda, alteraciones gastrointestinales, fatiga y neutropenia ((Martindale, edición 33^{ava} p. 921).

Es un objeto de la presente invención proporcionar novedosos derivados de ARBs capaces no sólo de eliminar o al menos reducir los efectos laterales asociados con sus compuestos padres, sino también que posean una actividad farmacológica mejorada. También se ha encontrado de manera sorprendente que los bloqueadores nitroderivados del receptor de angiotensina II poseen un perfil en conjunto mejorado de manera significativa comparado con los compuestos nativos tanto en términos de actividad farmacológica más amplia como tolerabilidad mejorada.

En particular, se ha reconocido que los bloqueadores nitroderivados del receptor de angiotensina II de la presente invención muestran una actividad fuerte anti-inflamatoria, antitrombótica y antiplaquetaria y además pueden ser empleados para el tratamiento o prevención del fallo cardíaco, infarto del miocardio, apoplejía isquémica, arterosclerosis, hipertensión ocular y pulmonar, hipertensión, nefropatía diabética, enfermedades vasculares periféricas, disfunción ventricular izquierda e hipertrofia, fibrosis hepática, hipertensión portal y síndromes metabólicos.

20

El objetivo de la presente invención, por lo consiguiente son los Bloqueadores nitroderivados del Receptor de Angiotensina II de la fórmula general (I) y las sales o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

25

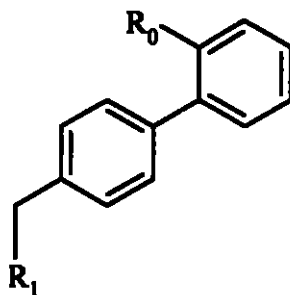


x/x

en donde:

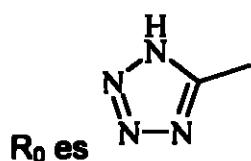
s es un entero igual a 1 ó 2;

R es seleccionado de los residuos de Bloqueadores del Receptor de Angiotensina II de la fórmula (II) ó (III) siguientes:



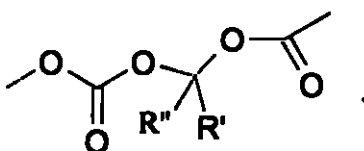
(II)

en donde:



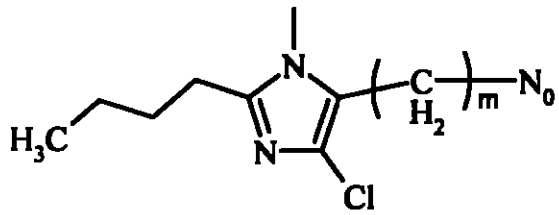
o -N₀ el cual es un grupo capaz de enlazarse a Y, que tiene uno de los siguientes significados:

-COO-, -O-, -CONH-, -OCO-, -OCOO- ó

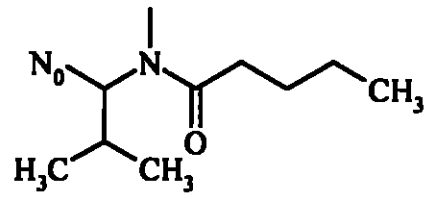


en donde R' y R'' son los mismos o diferentes, y son H ó alquilo C₁-C₄ recto o ramificado;

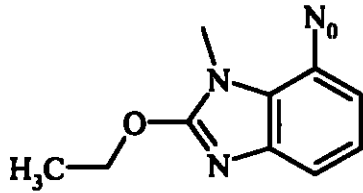
R₁ es seleccionado del grupo que consiste de:



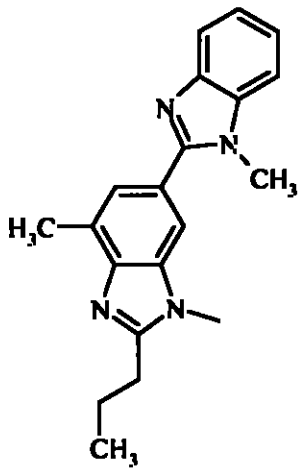
(IIa)



(IIb)



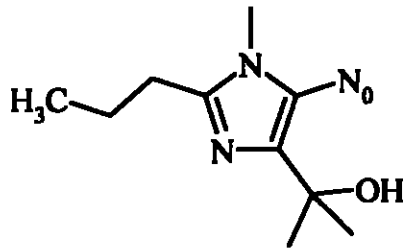
(IIc)



5

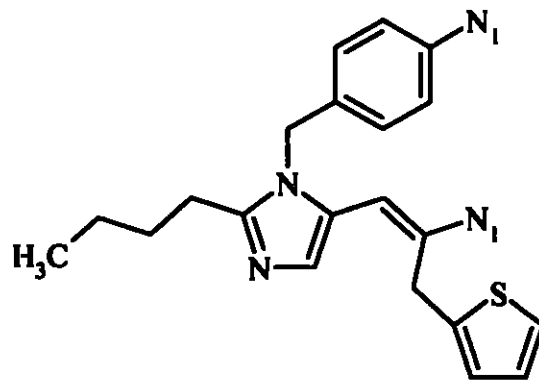
(IIld)

6



(IIe)

en donde m es un entero igual a 0 ó 1 y N₀ es como se definió anteriormente;



(III)

en donde N_1 tiene el mismo significado como N_0 ó es igual a $-\text{COOH}$; con la condición de que al menos uno de los grupos N_1 es igual a $-\text{COO}-$ ó $-\text{CONH}-$, es decir, es un grupo capaz de enlazarse a Y;

Y es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

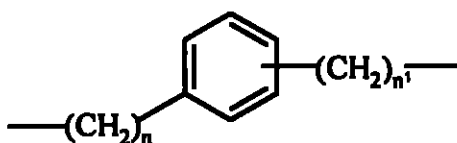
5 a)

- alquileo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ recto o ramificado, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxí, $-\text{ONO}_2$ ó T_0 , en donde T_0 es $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkyl})-\text{ONO}_2$ ó $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10} \text{ alkyl})-\text{ONO}_2$;

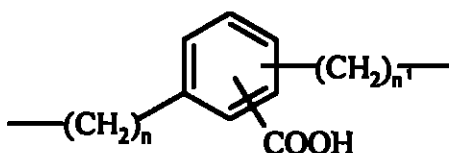
10 - cicloalquileo con 5 a 7 átomos de carbono dentro del anillo de cicloalquileo, siendo el anillo opcionalmente sustituido con cadenas laterales T, en donde T es alquilo recto o ramificado con desde 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente CH_3 ;

b)

15



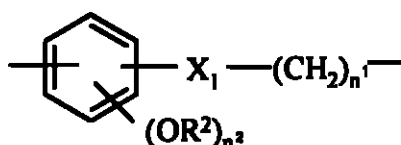
c)



en donde n es un entero desde 0 a 20, y n' es un entero desde 1 a 20;

d)

20

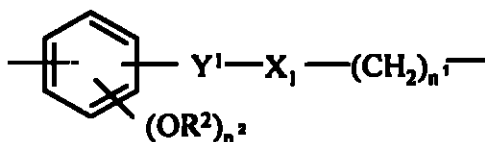


en donde:

n^1 es como se definió anteriormente y n^2 es un entero desde 0 a 2;

$X_1 = -OCO-$ ó $-COO-$ y R^2 es H ó CH_3 ;

e)



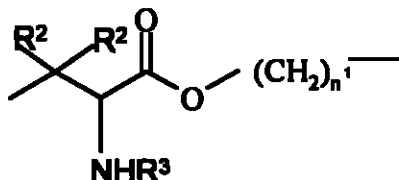
5

en donde:

n^1 , n^2 , R^2 y X_1 son como se definieron anteriormente;

Y^1 es $-\text{CH}_2\text{---CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$;

f)



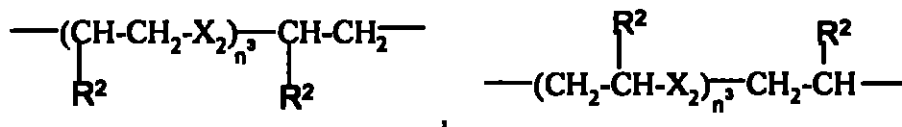
10

en donde:

n^1 y R^2 son como se definieron anteriormente, R^3 es H ó $-\text{COCH}_3$;

con la condición que cuando Y es seleccionado de los radicales bivalentes mencionados según b) -f), el grupo $-\text{ONO}_2$ está enlazado a un grupo $-(\text{CH}_2)_{n^1}$;

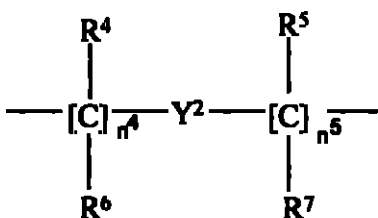
15 g)



en donde X_2 es $-\text{O}-$ ó $-\text{S}-$, n^3 es un entero desde 1 a 6, preferiblemente desde

1 a 4, R^2 es como se definió anteriormente;

h)



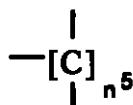
en donde:

n^4 es un entero desde 0 a 10;

n^5 es un entero desde 1 a 10;

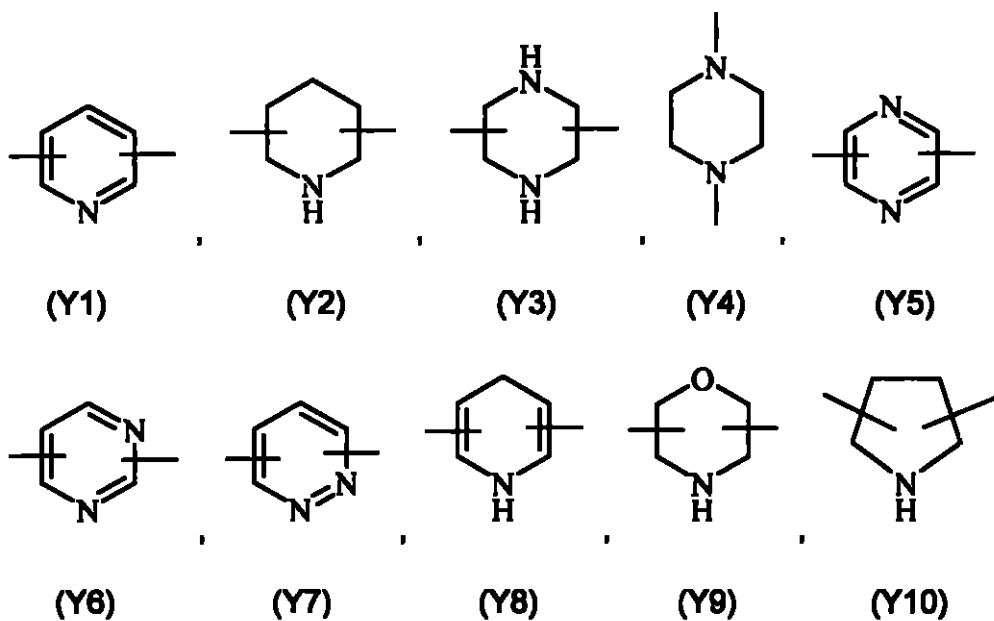
- 5 $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ son los mismos o diferentes, y son H ó alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ recto o ramificado, preferiblemente $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ son H;

en donde el grupo -ONO_2 está enlazado a

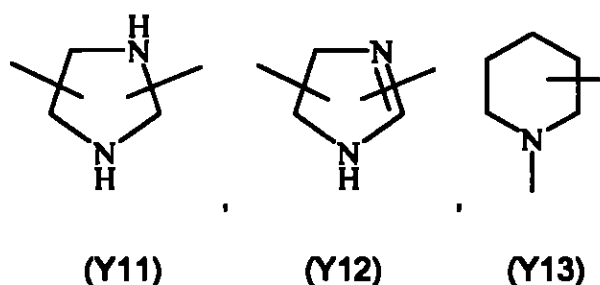


en donde n^5 es como se definió anteriormente;

- 10 Y^2 es un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, y es seleccionado de



15



El término "alquileno C_1-C_{20} " como se emplea en la presente se refiere a

5 hidrocarburo C_1-C_{20} de cadena recta o ramificada, preferiblemente que tiene desde 1 a 10 átomos de carbono tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, pentileno, n-hexileno y similares.

El término "alquilo C_1-C_{10} " como se emplea en la presente se refiere a

10 grupos alquilo de cadena recta o ramificada que comprenden uno a diez átomos de carbono, que incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares.

El término "cicloalquileno" como se emplea en la presente se refiere a un

15 anillo que tiene desde 5 a 7 átomos de carbono que incluyen pero no se limitan a ciclopentileno, ciclohexileno opcionalmente sustituidos con cadenas laterales tal como alquilo- (C_1-C_{10}) recto o ramificado, preferiblemente CH_3 .

El término "heterocíclico" como se emplea en la presente se refiere a un

20 anillo saturado, insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, tal como por ejemplo piridina, pirazina, pirimidina, pirrolidina, morfolina, imidazol y similares.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar el empleo de los compuestos de la fórmula (I) en combinación con al menos un compuesto empleado para tratar una enfermedad cardiovascular, seleccionado del grupo que consiste de: inhibidores ACE, inhibidores de reductasa HMGCoA, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, antitrombóticos tal como aspirina, inhibidores ACE nitrados, inhibidores de reductasa HMGCoA nitrados, bloqueadores beta-adrenérgicos nitrados, aspirina nitrada y diuréticos nitrados.

Los inhibidores ACE, inhibidores de reductasa HMGCoA, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, antitrombóticos y diuréticos son descritos en la literatura tal como el Index Merck (13^{ava} edición).

Los compuestos nitrados adecuados son revelados en los documentos WO 98/21193, WO 97/16405 y WO 98/09948.

La administración de los compuestos anteriormente reportados puede ser llevada a cabo de manera simultánea o sucesiva.

La presente invención también proporciona kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes rellenos con uno o más de los compuestos y/o composiciones de la presente invención y uno o más de los compuestos empleados para tratar enfermedades cardiovasculares reportadas anteriormente.

La invención también incluye como se señaló anteriormente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) y los esteroisómeros de los mismos.

5

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables son tanto aquellas con bases inorgánicas tal como hidróxidos de sodio, potasio, calcio y aluminio, o con bases orgánicas tal como lisina, arginina, trietilamina, dibenzilamina, piperidina y otras aminas orgánicas aceptables.

10

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, cuando contienen en la molécula un átomo de nitrógeno susceptible de salificar, pueden ser transformados en las sales correspondientes por reacción en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano con los correspondientes ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

Los ejemplos de ácidos orgánicos son: ácidos oxálico, tartárico, maléico, succínico, cítrico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos son: ácidos nítrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico. Se prefieren las sales con ácido nítrico.

20

Los compuestos de la invención los cuales poseen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como enantiómeros óptimamente puros, diasteroisómeros puros, mezcla de enantiómeros, mezclas de diasteroisómeros, mezclas racémicas de enantiómero, racematos o mezclas racémicas. Dentro del objetivo de la invención también se encuentran todos los

25

✗

posibles isómeros, estereoisómeros y sus mezclas de los compuestos de la fórmula (I).

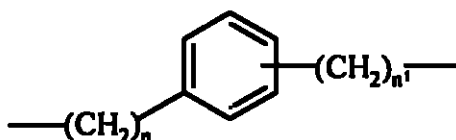
Los compuestos preferidos son aquellos de la fórmula (I) en donde: s y R
5 son como se definieron anteriormente;

Y es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

a)

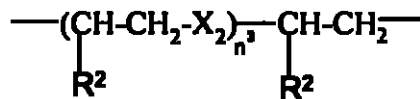
- alquileo C_1-C_{10} recto o ramificado, que está sustituido opcionalmente con T_0 , en donde T_0 es como se definió anteriormente;

10 b)



en donde n es un entero igual a 0 ó 1, y n^1 es un entero igual a 1; con la condición que el grupo $-ONO_2$ está enlazado a un grupo $-(CH_2)_{n^1}$;

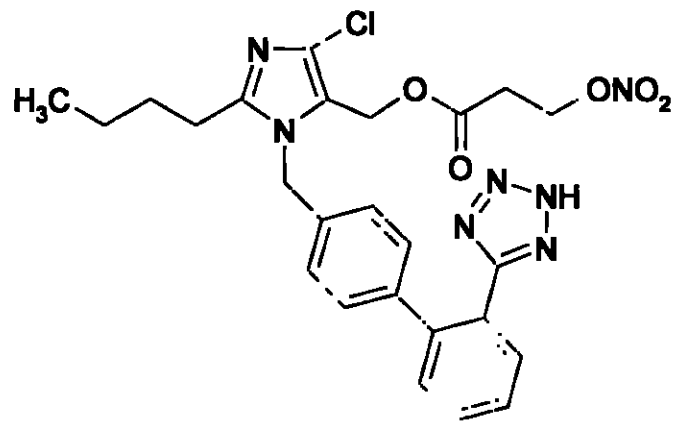
g)



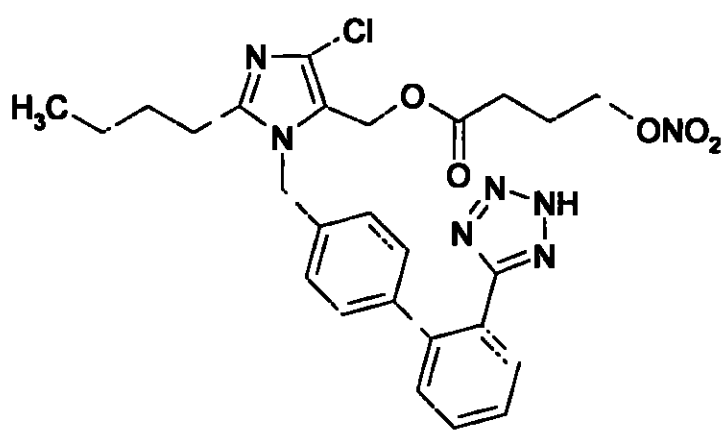
15

en donde X_2 es $-O-$ ó $-S-$, n^3 es un entero igual a 1 y R^2 es H;

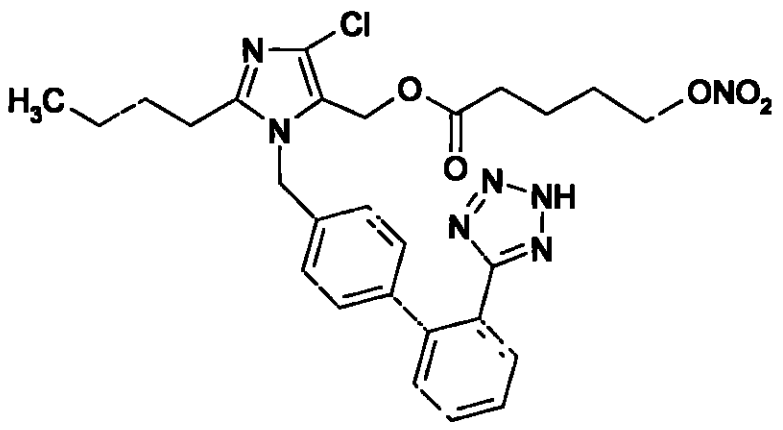
Los siguientes son los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención:



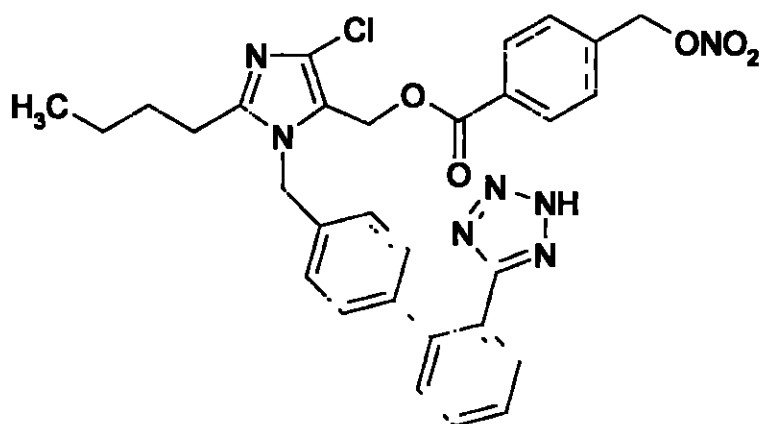
(1)



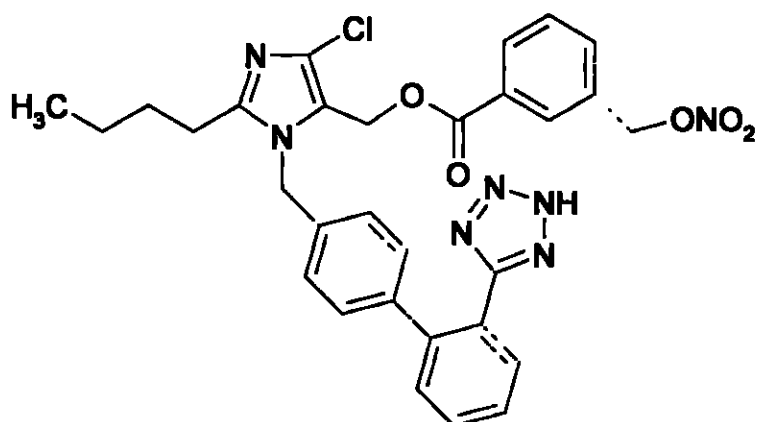
(2)



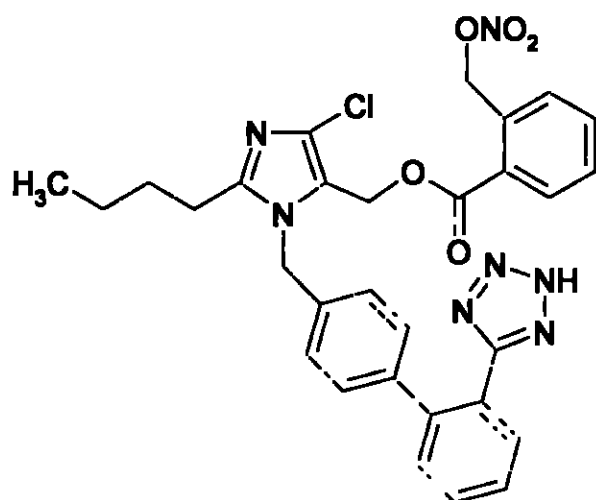
(3)



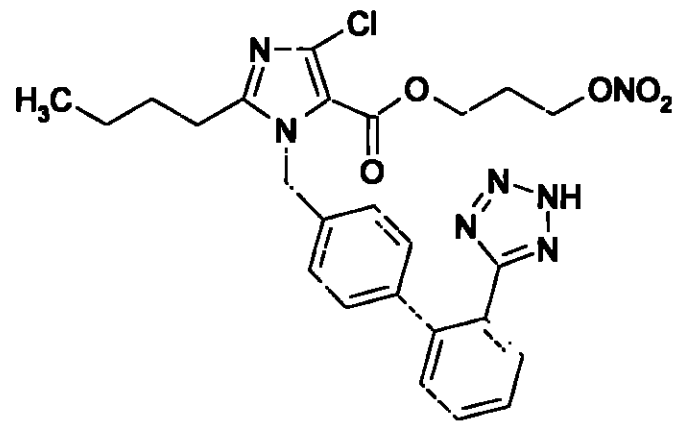
(4)



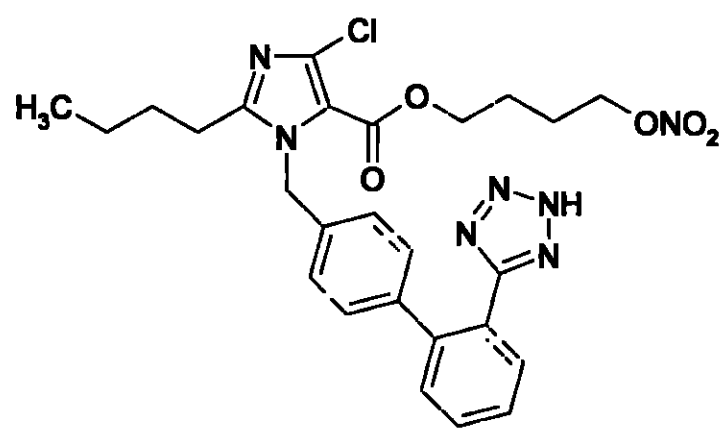
(5)



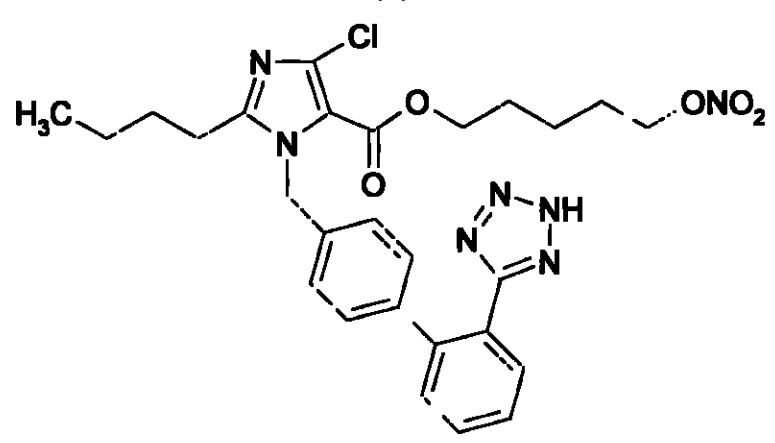
(6)



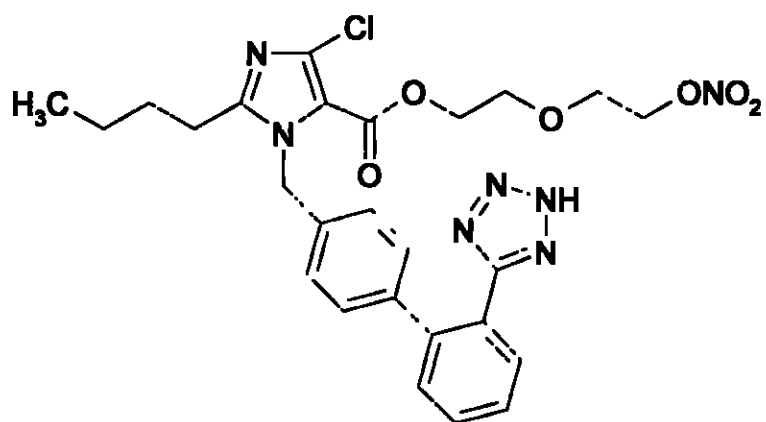
(7)



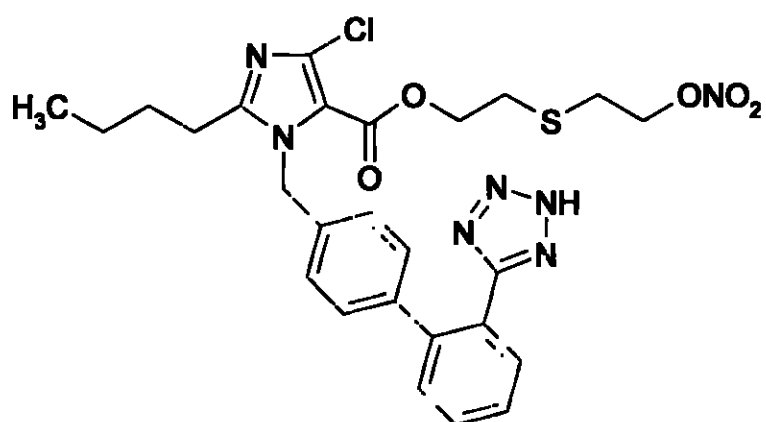
(8)



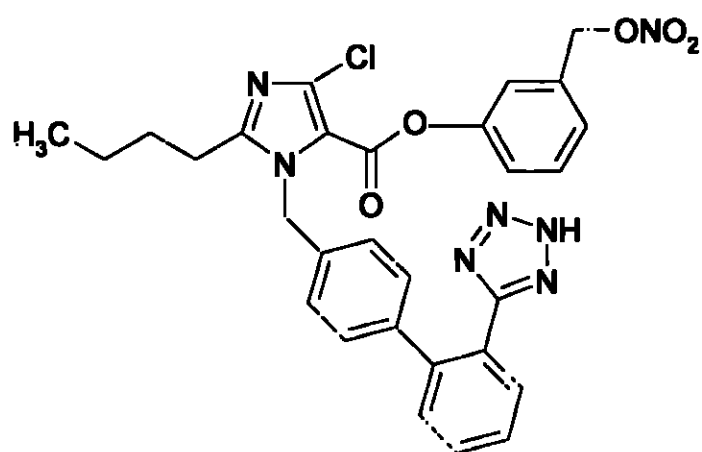
(9)



(10)

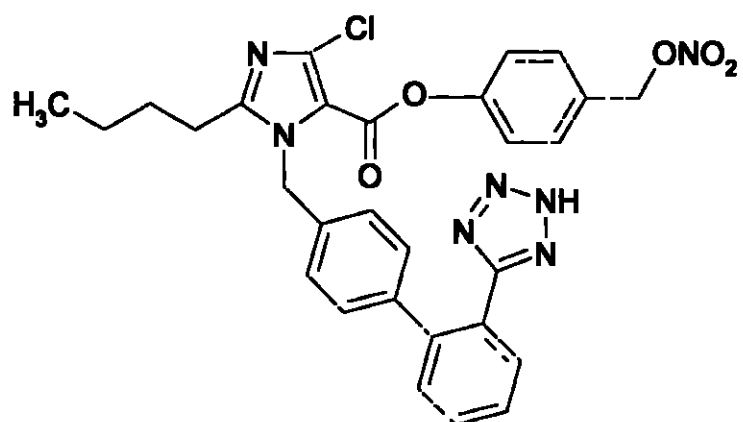


(11)

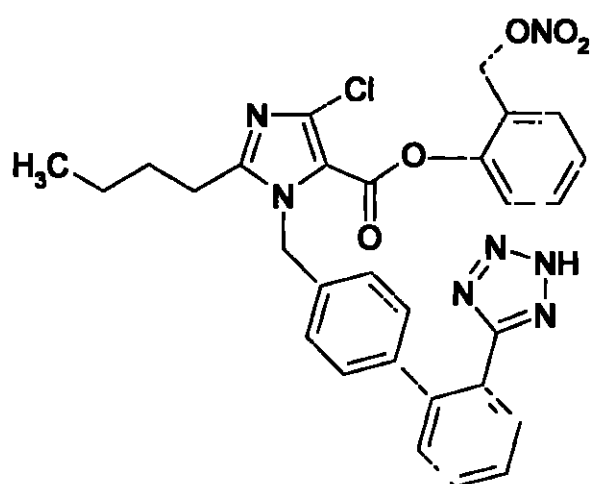


(12)

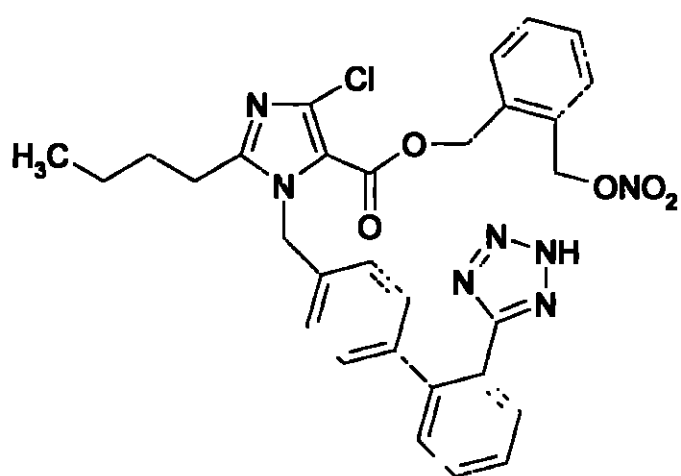
16



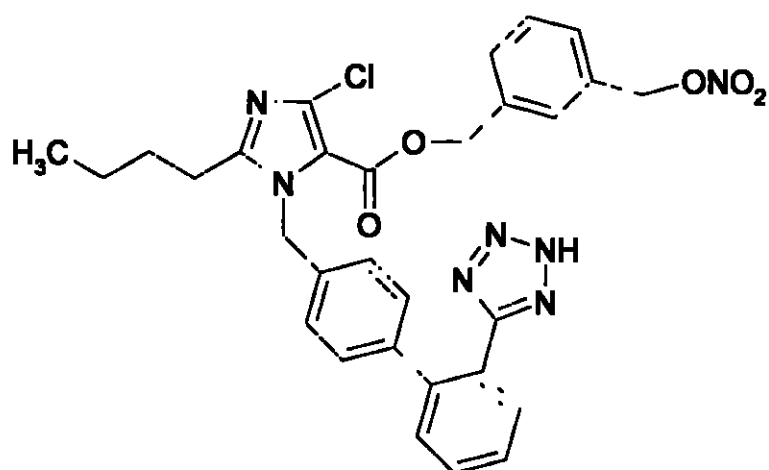
(13)



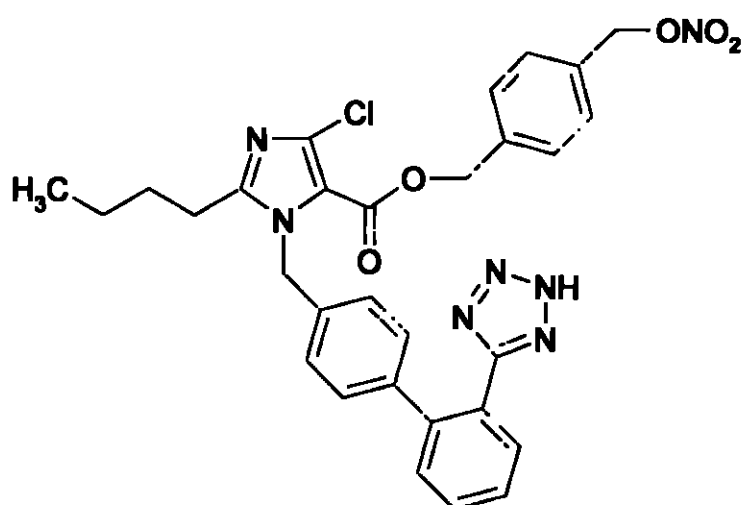
(14)



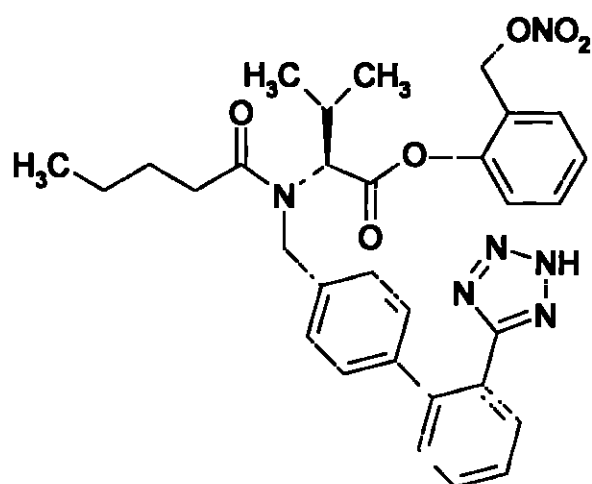
(15)



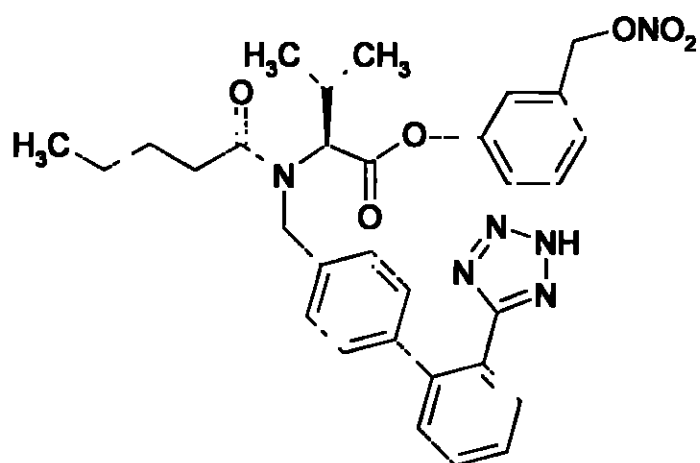
(16)



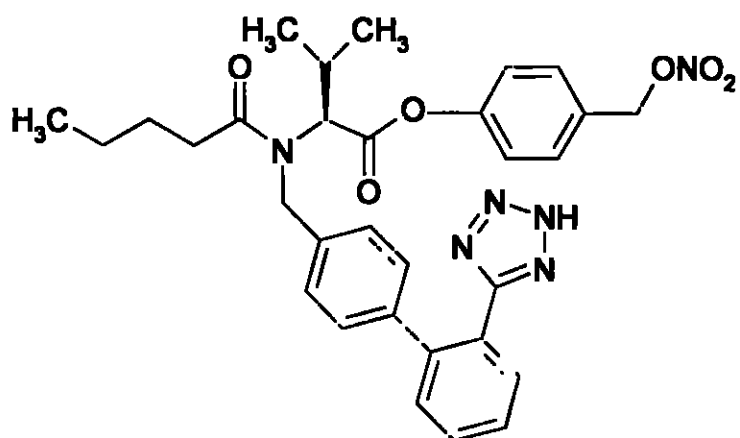
(17)



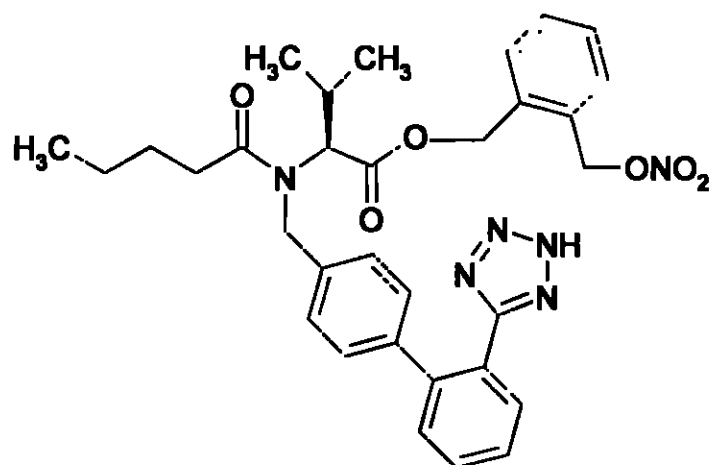
(18)



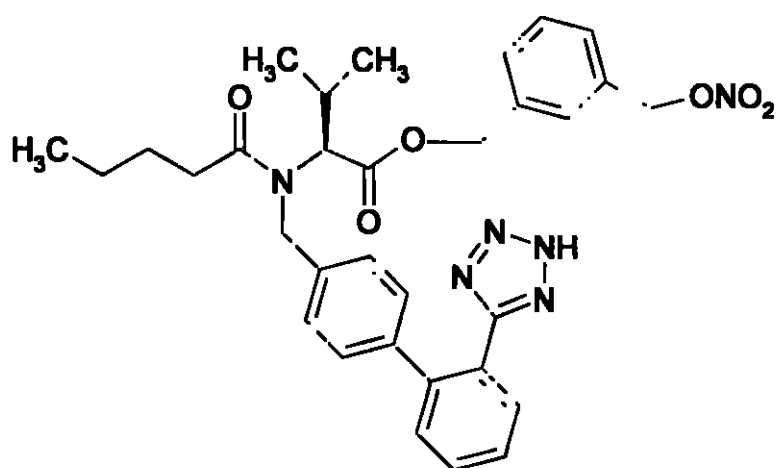
(19)



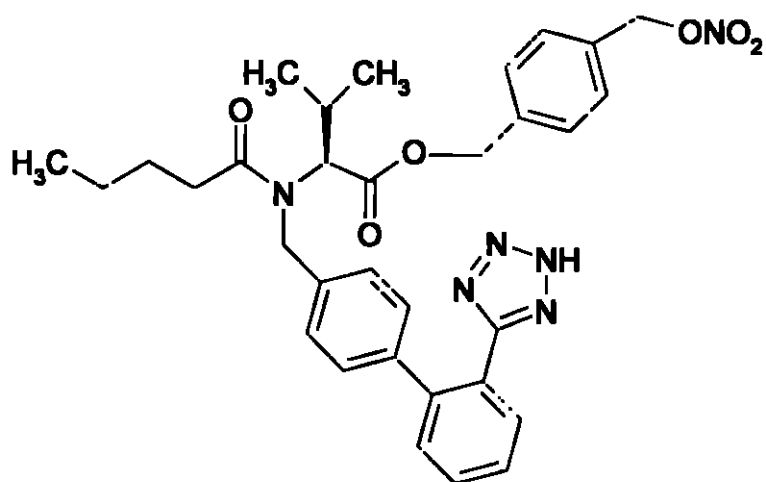
(20)



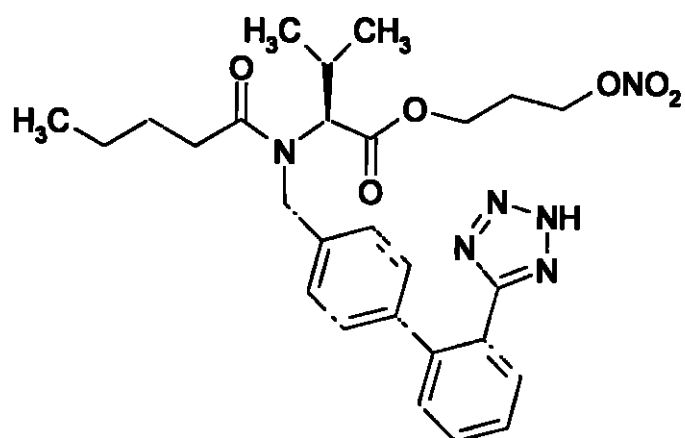
(21)



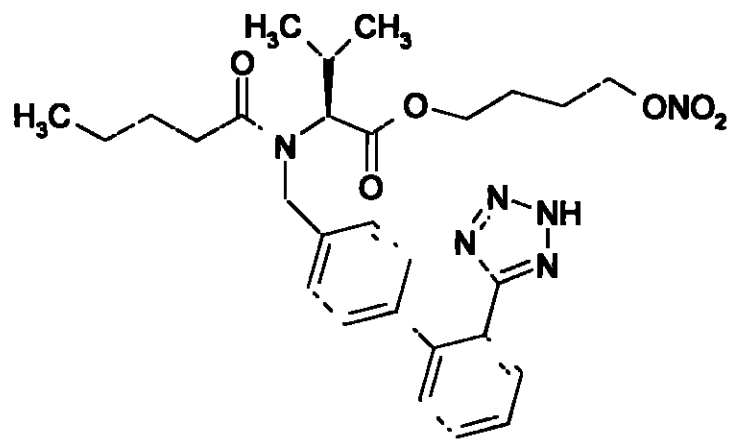
(22)



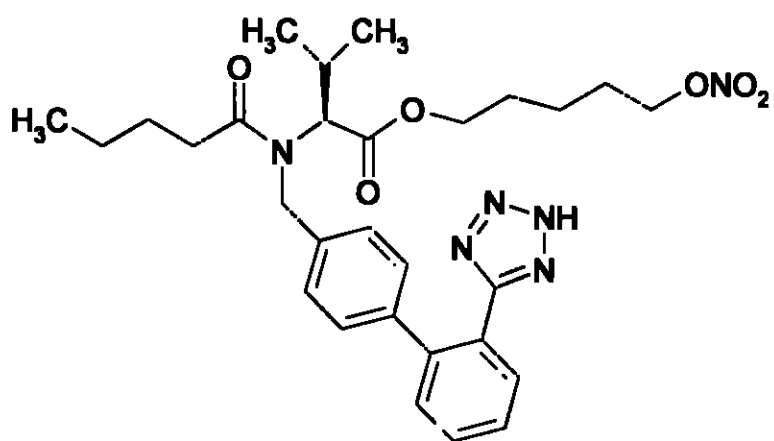
(23)



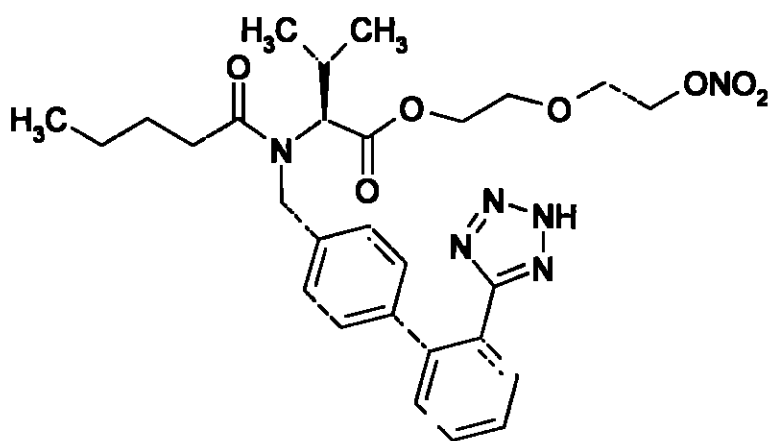
(24)



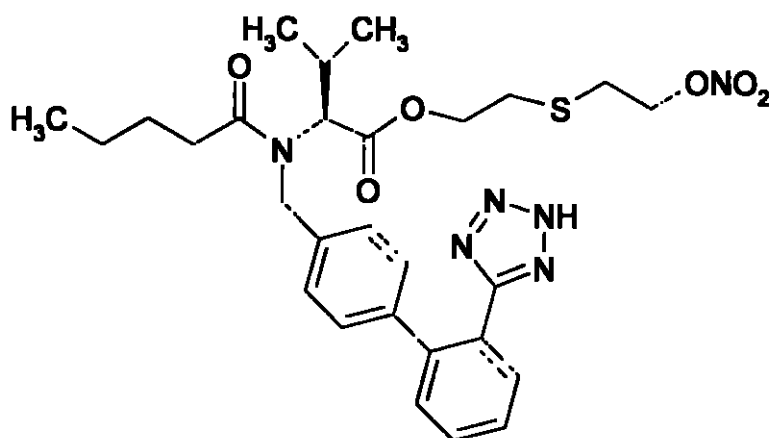
(25)



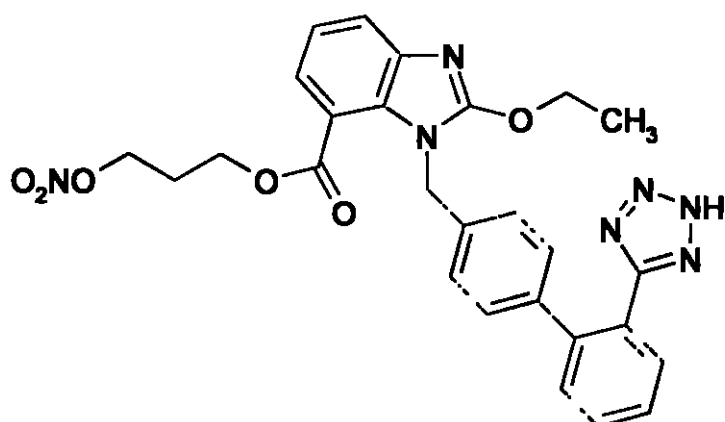
(26)



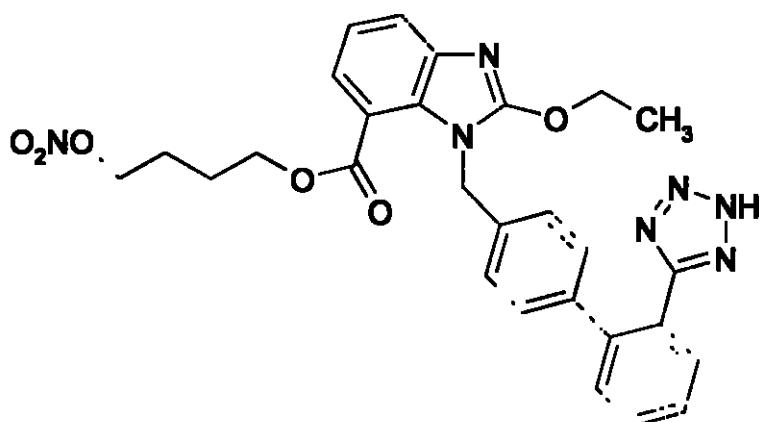
(27)



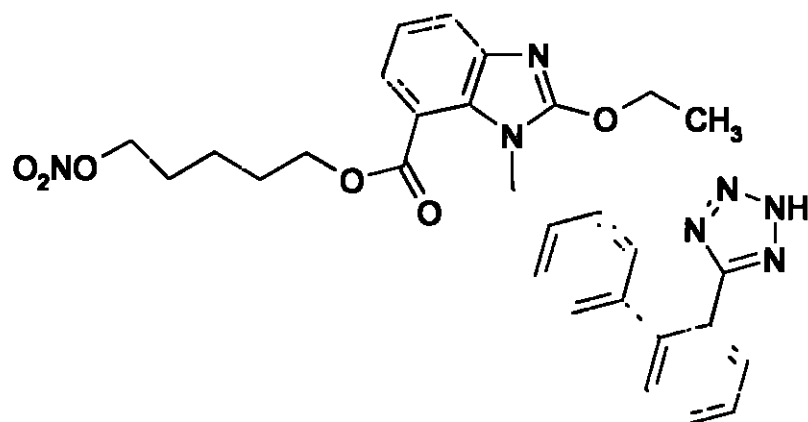
(28)



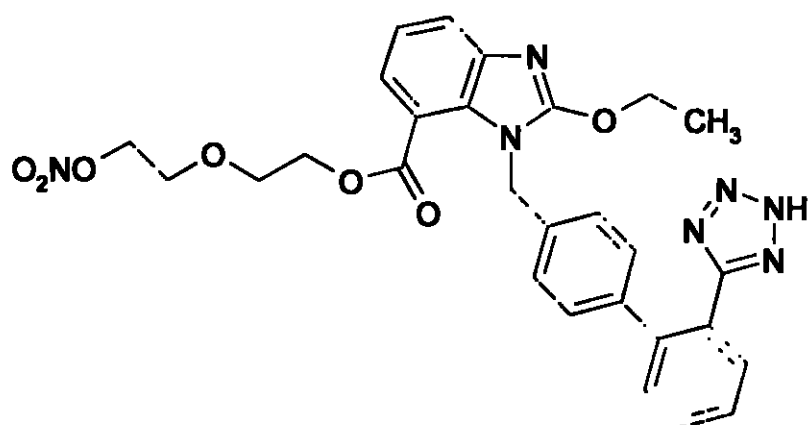
(29)



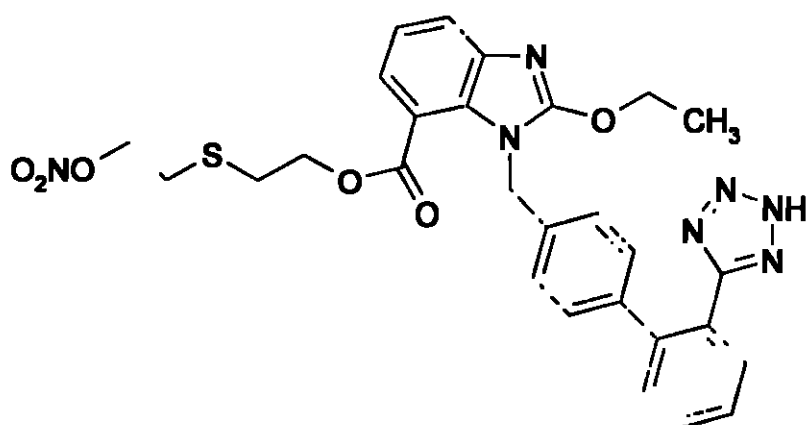
(30)



(31)

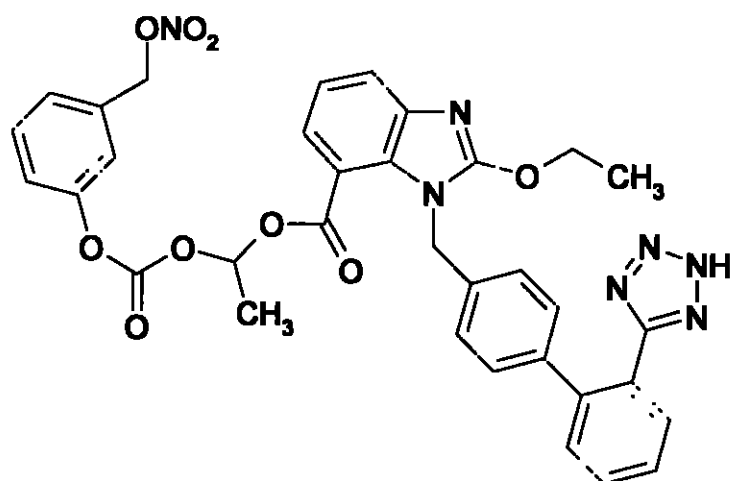


(32)

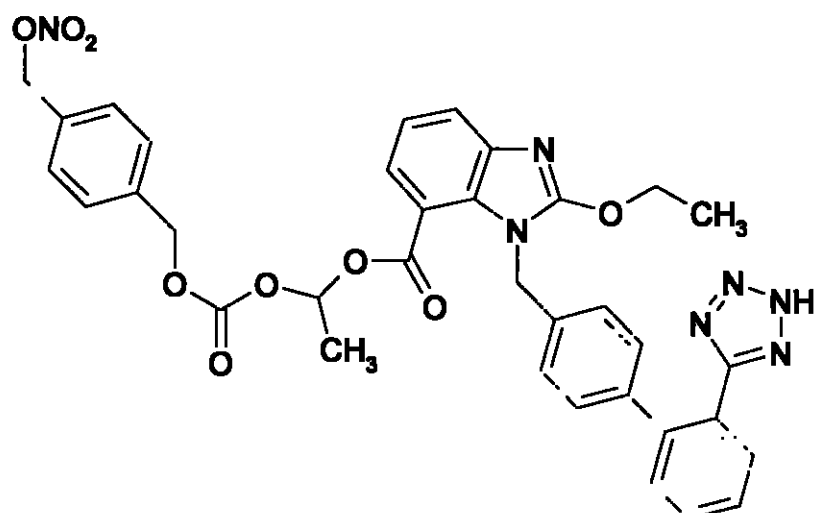


(33)

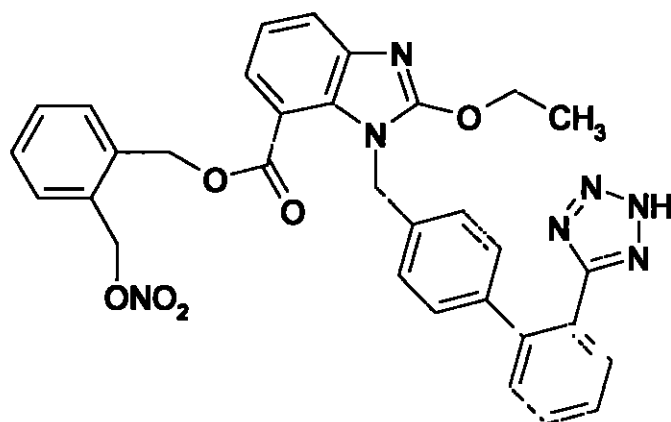




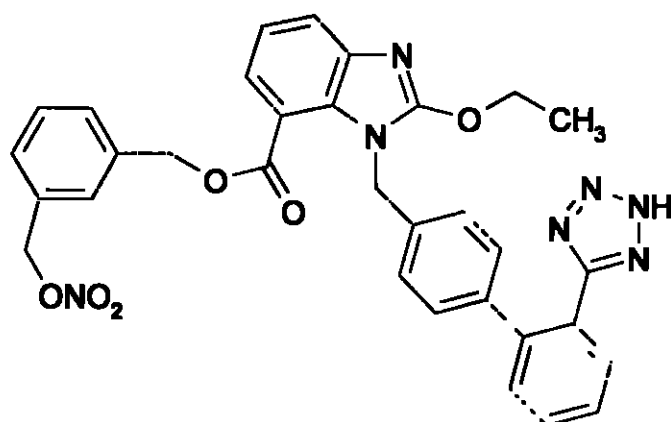
(37)



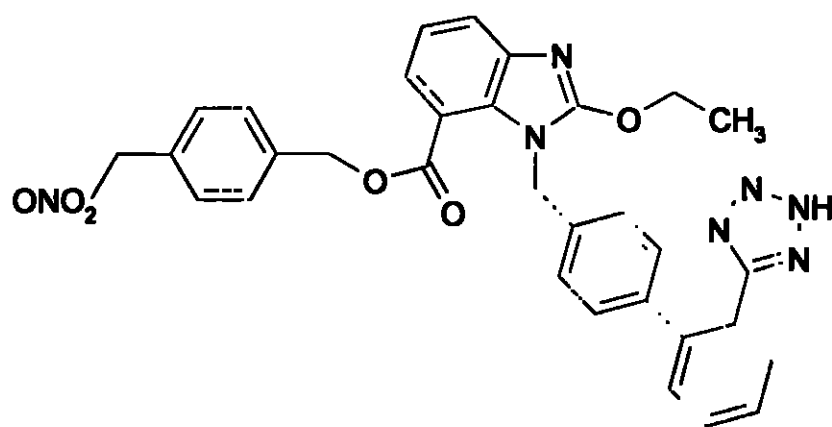
(38)



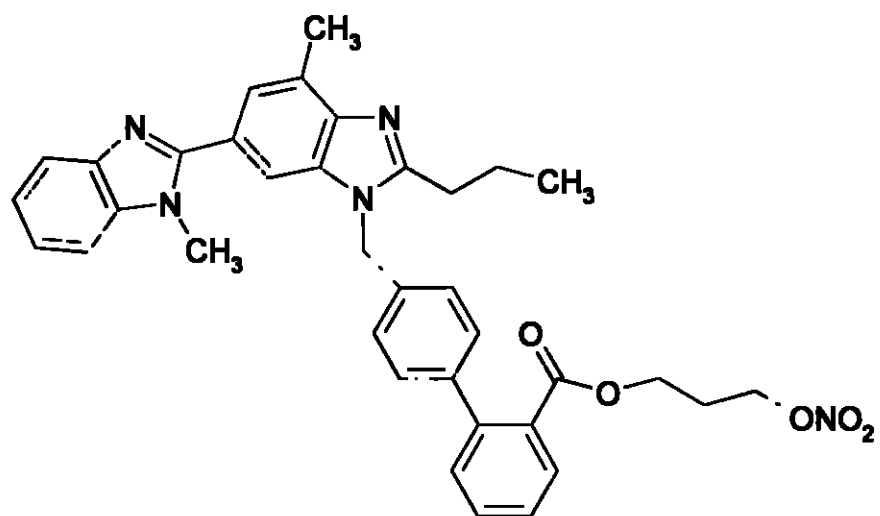
(39)



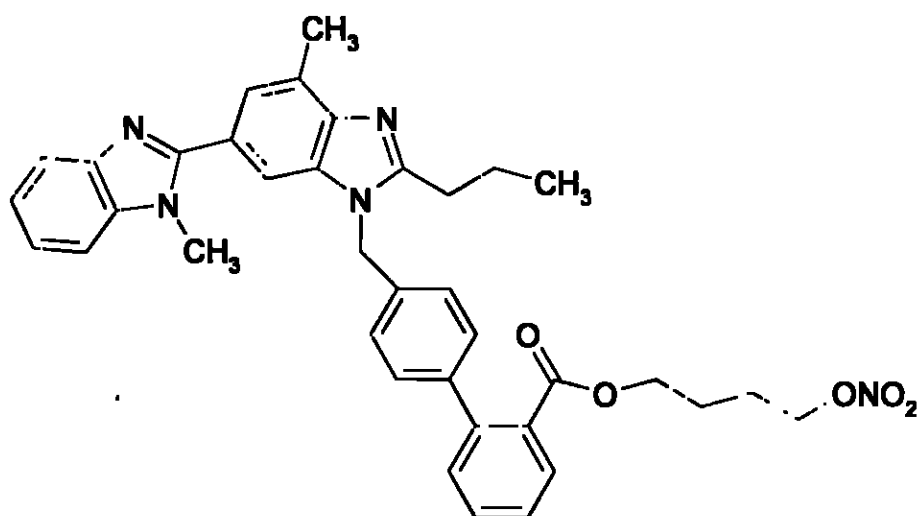
(40)



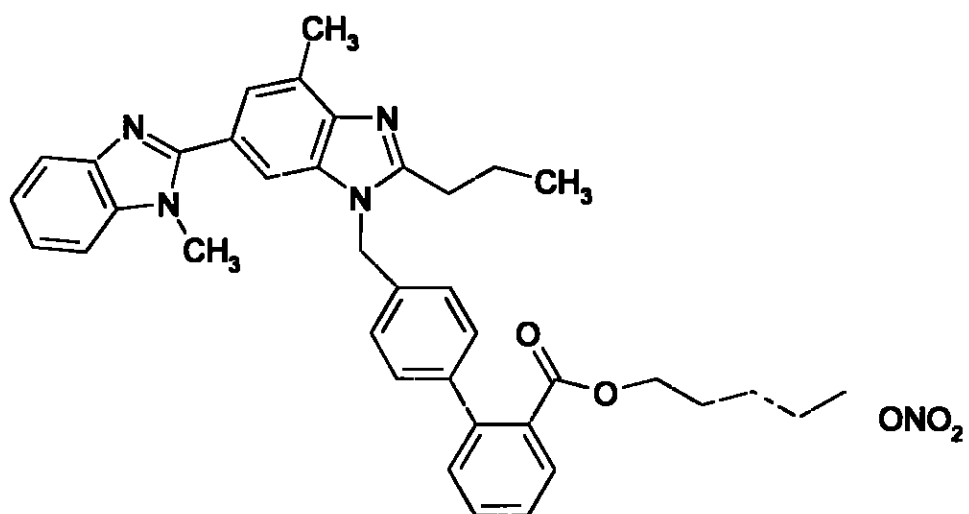
(41)



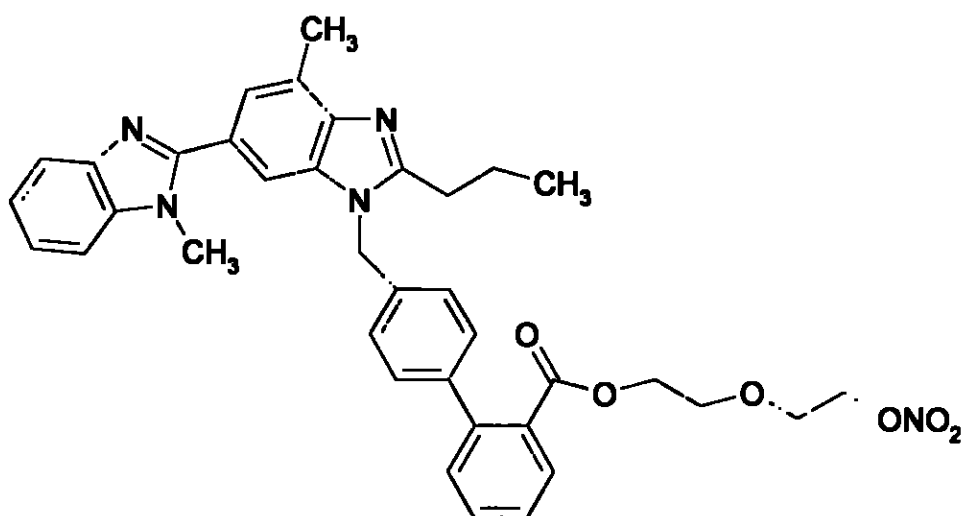
(42)



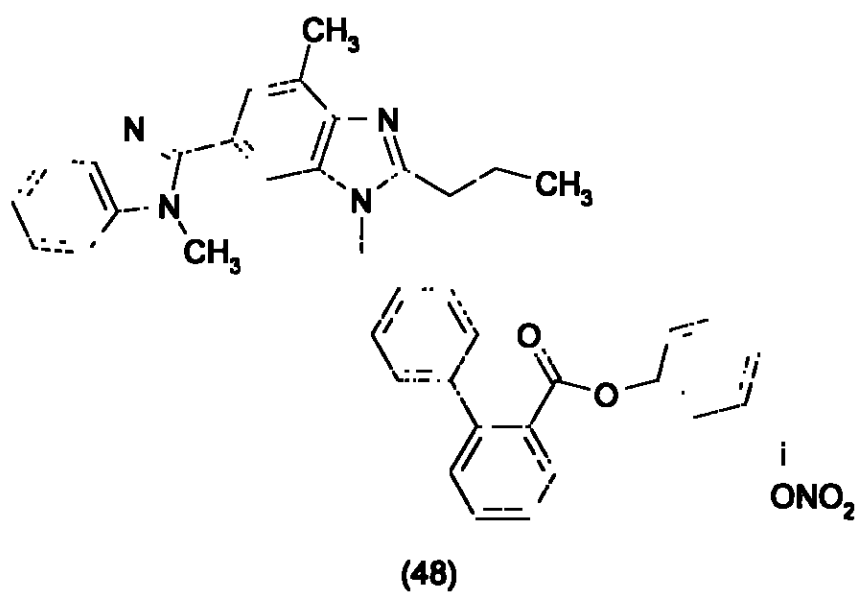
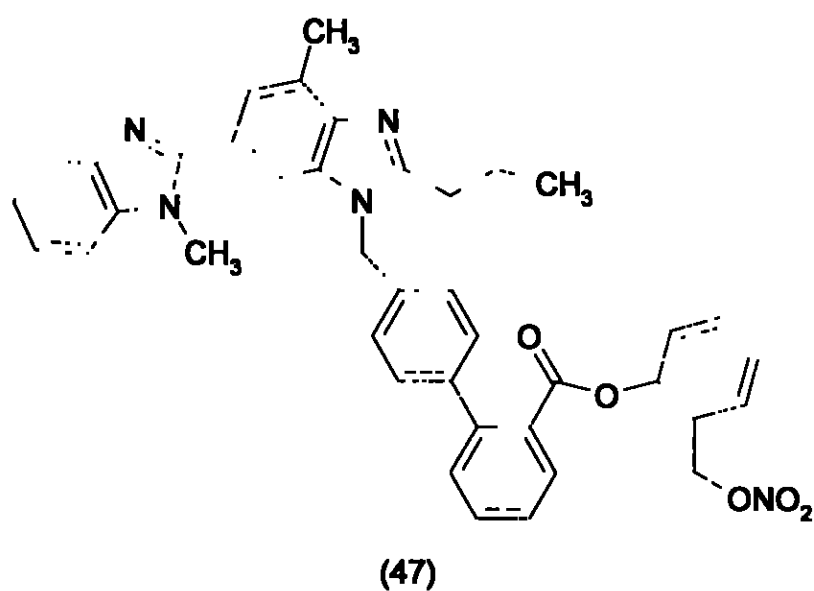
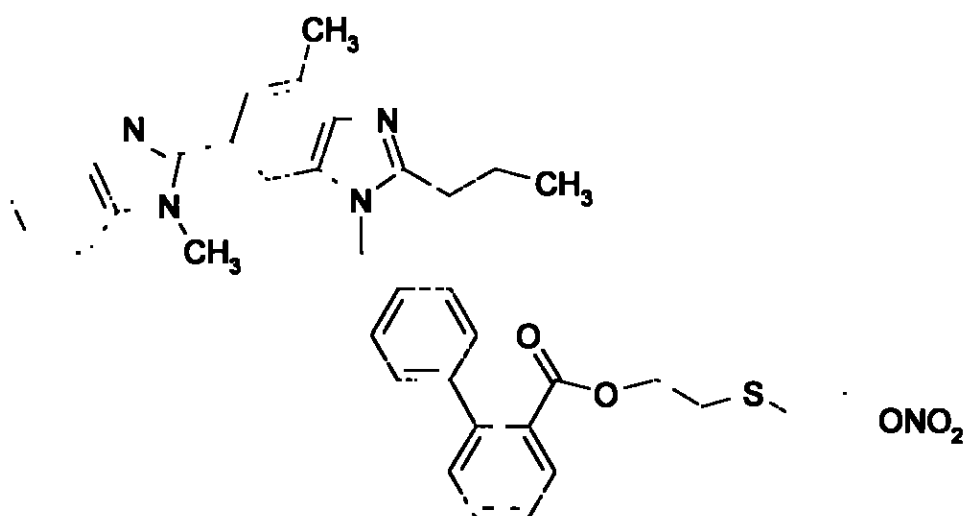
(43)

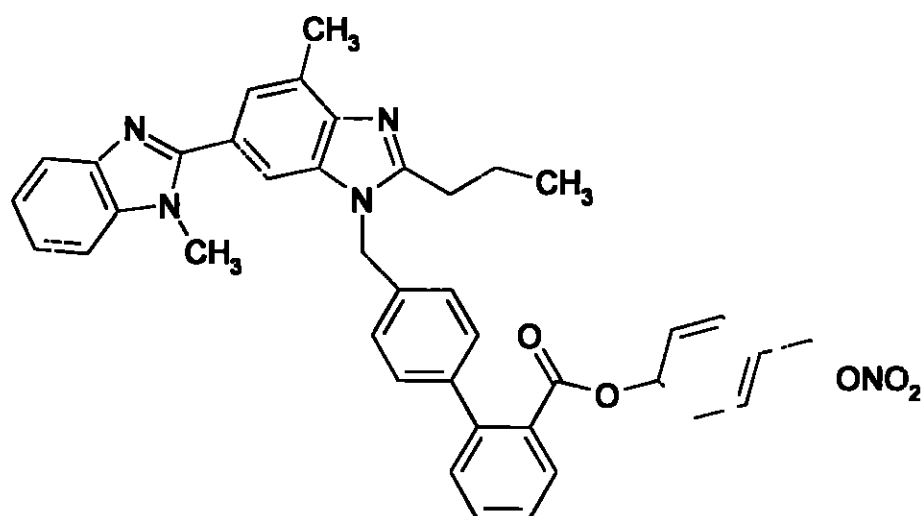


(44)

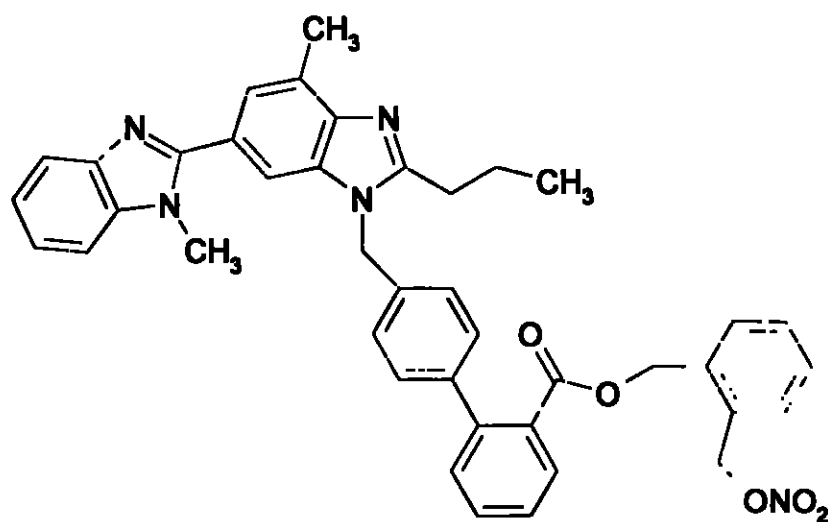


(45)

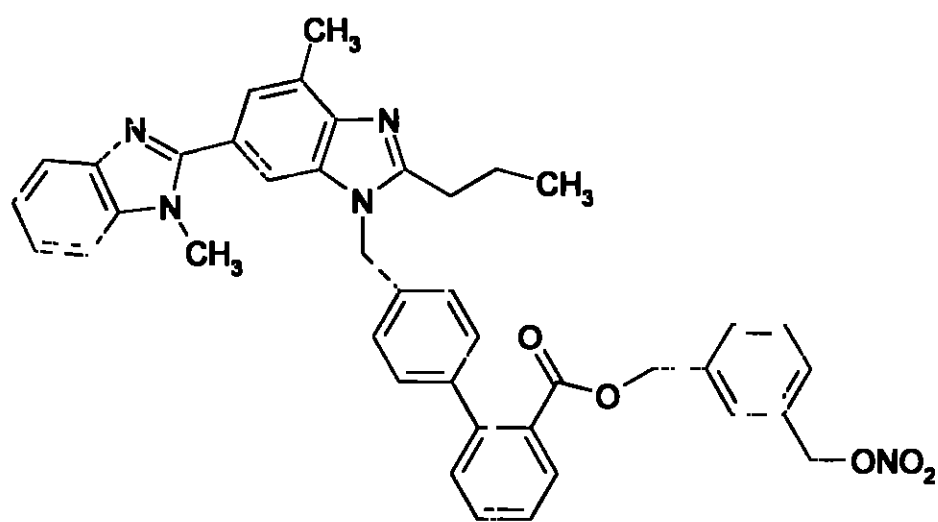




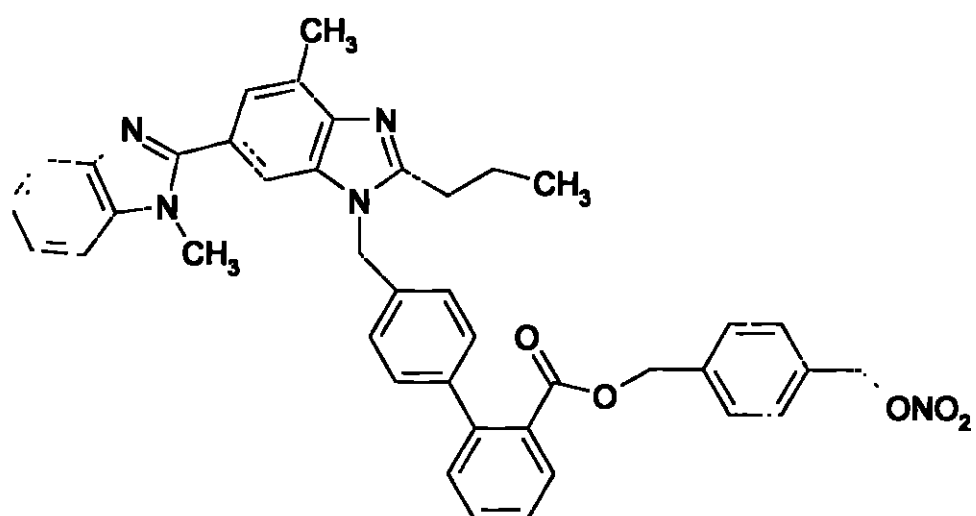
(49)



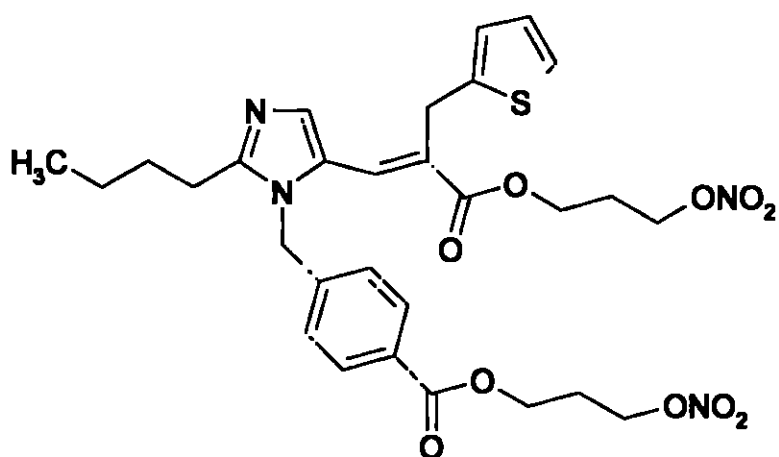
(50)



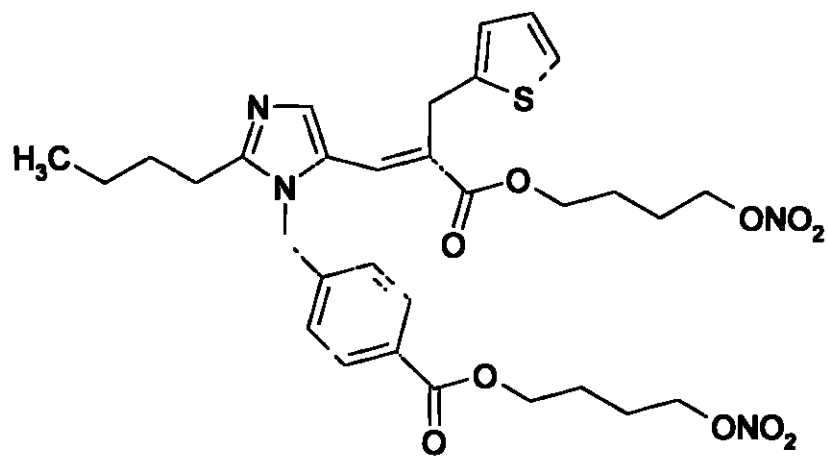
(51)



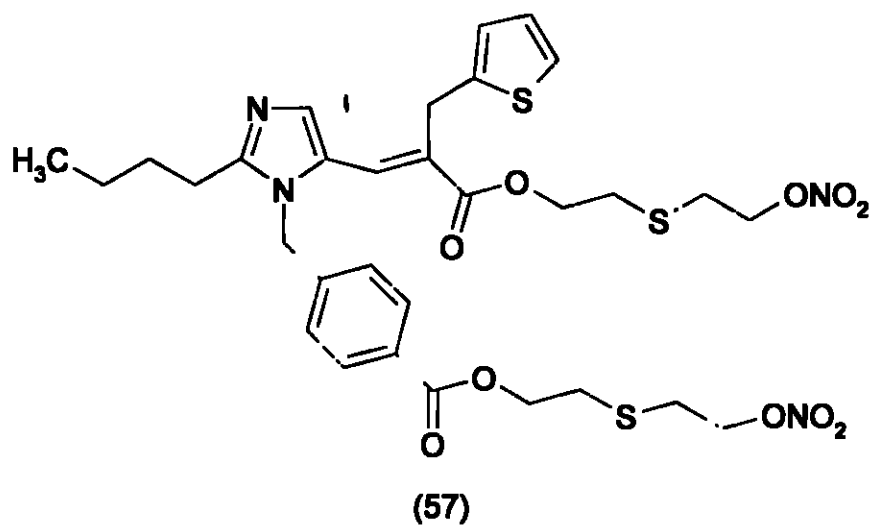
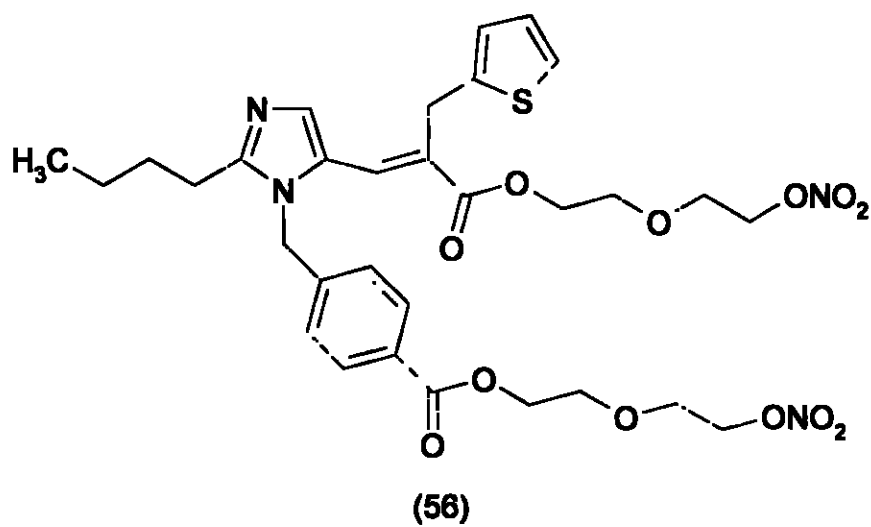
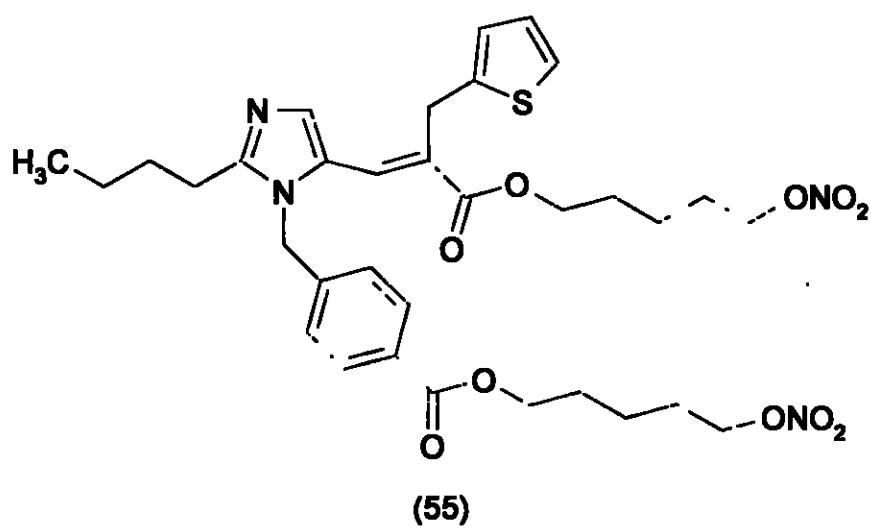
(52)

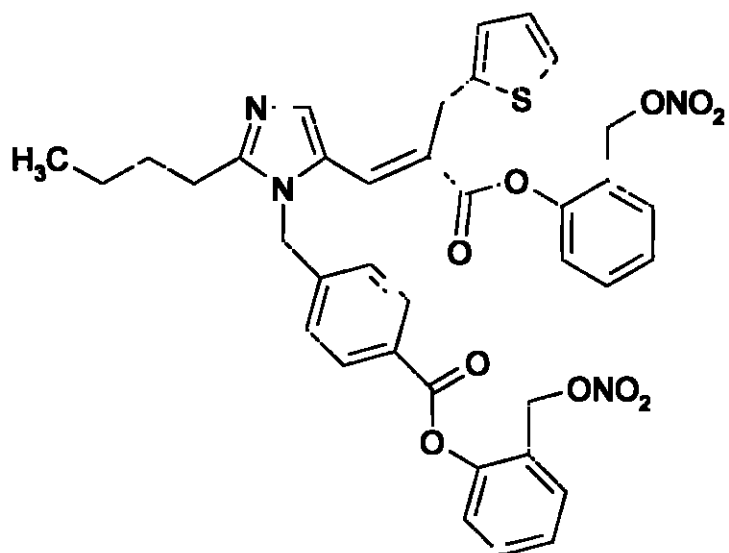


(53)

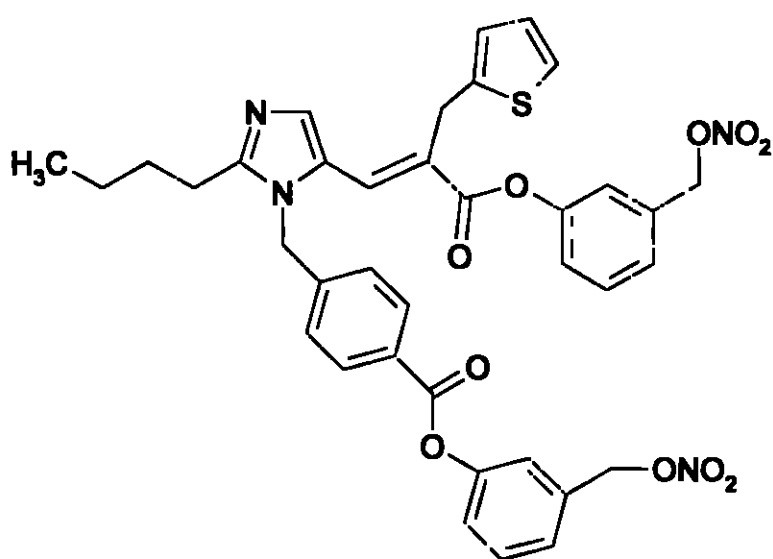


(54)

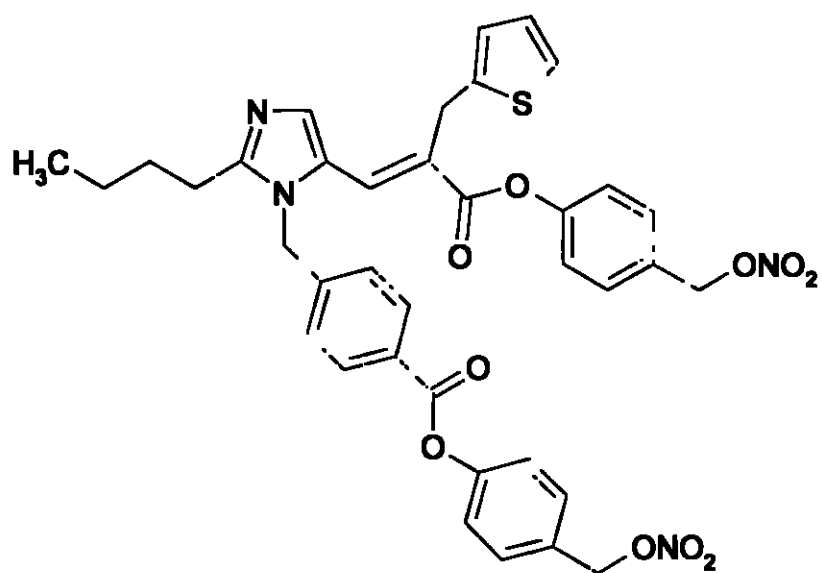




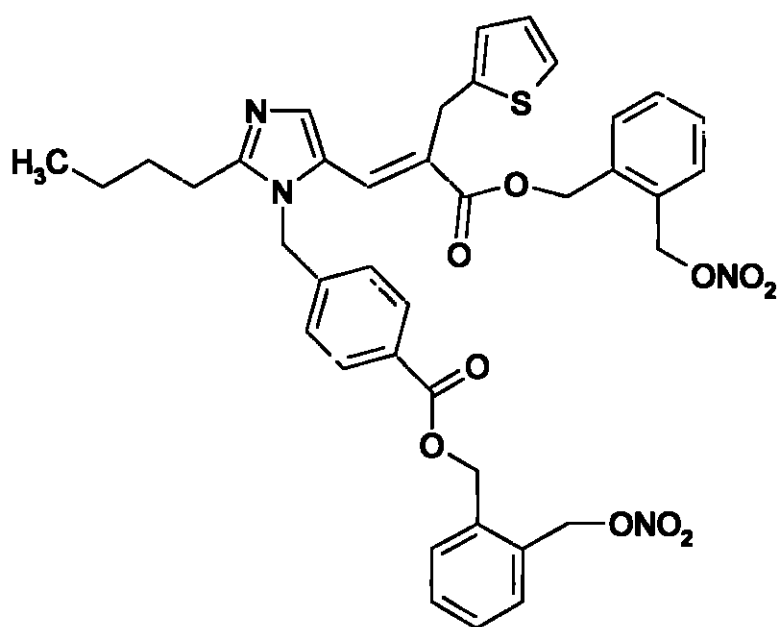
(58)



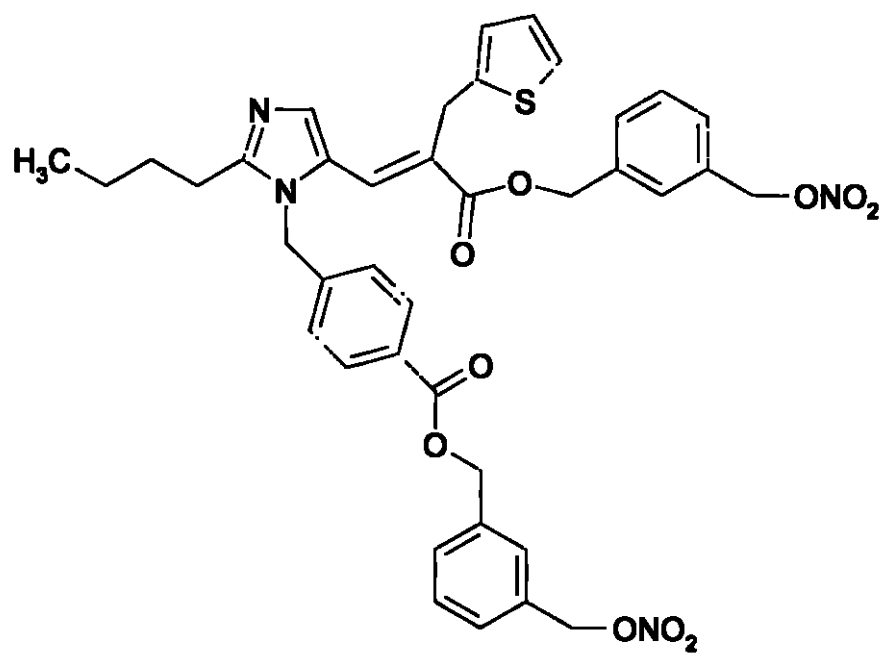
(59)



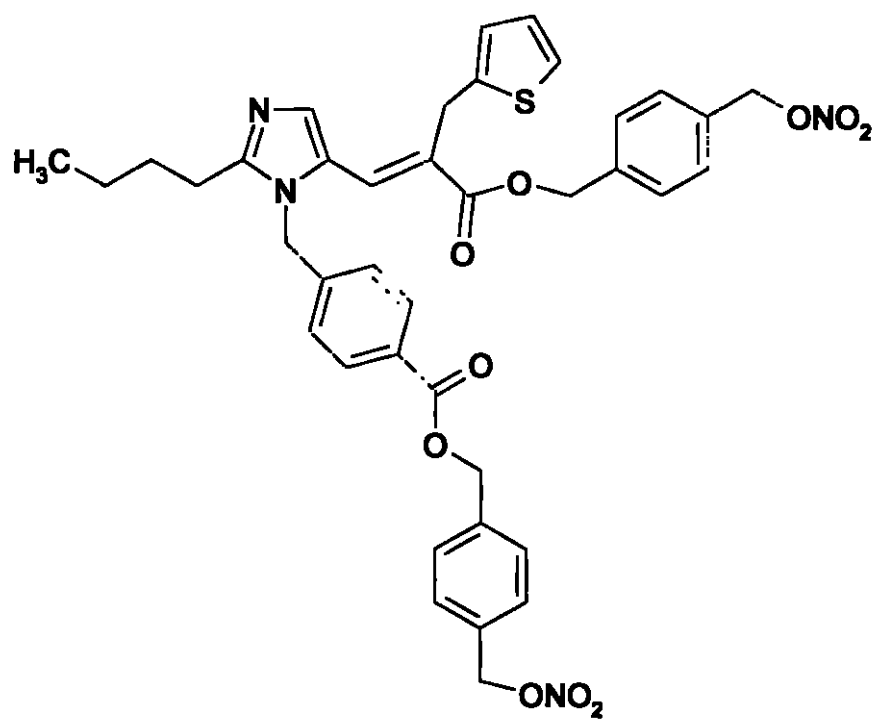
(60)



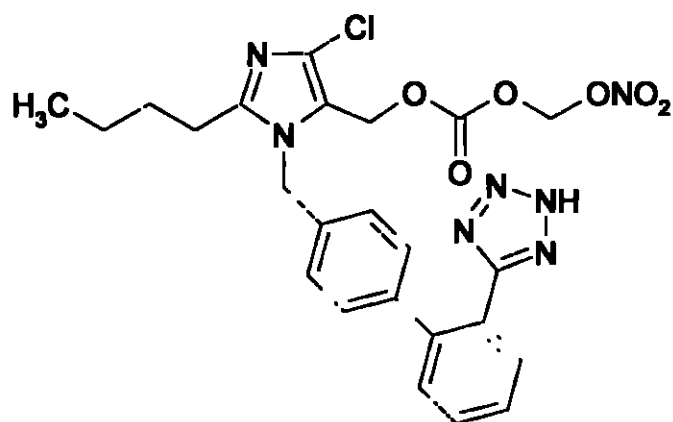
(61)



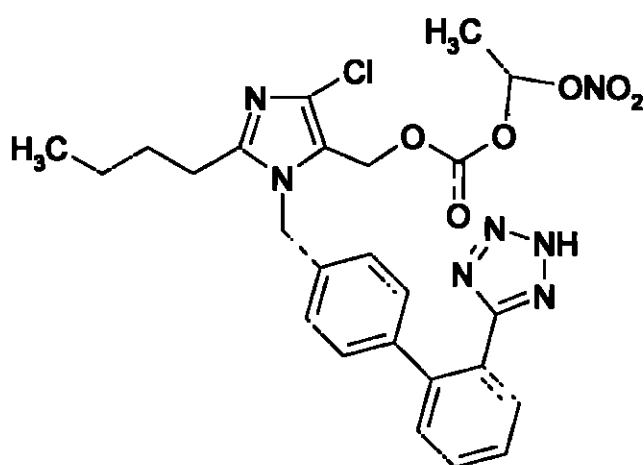
(62)



(63)

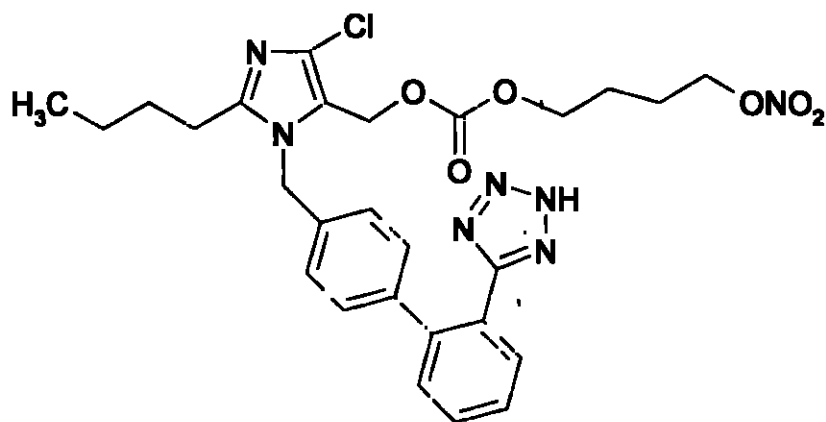


(64)

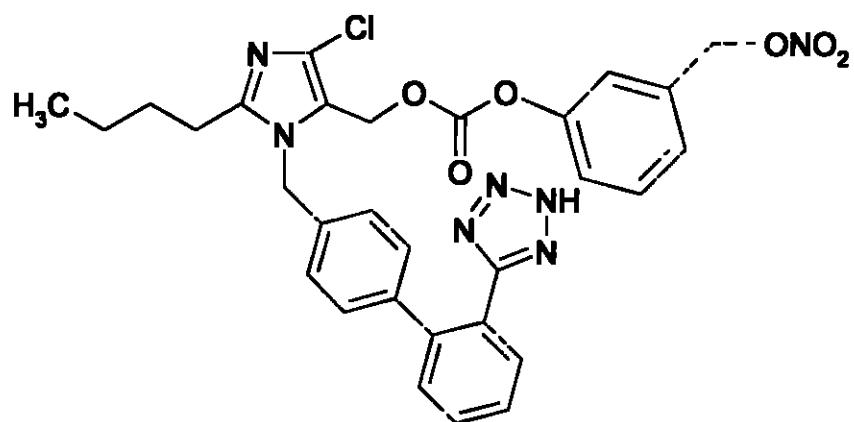


(65)

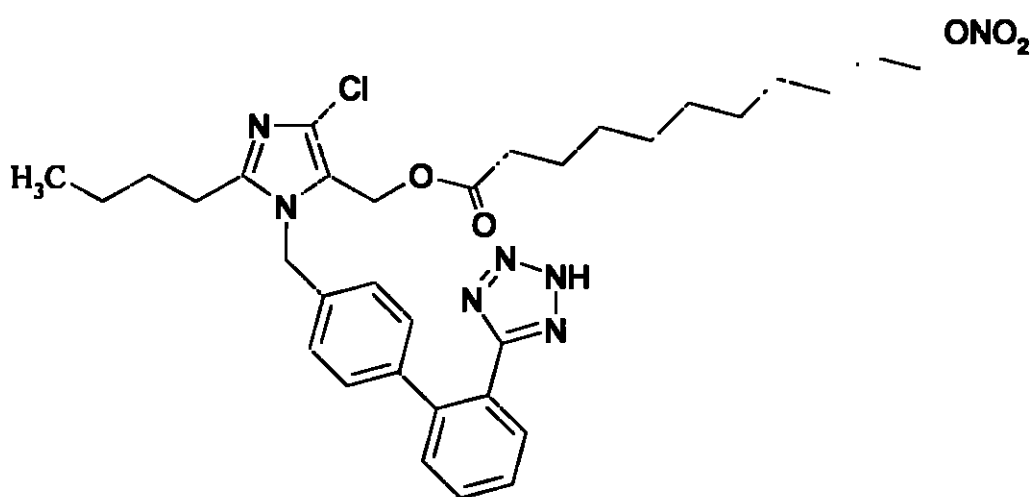
5



(66)

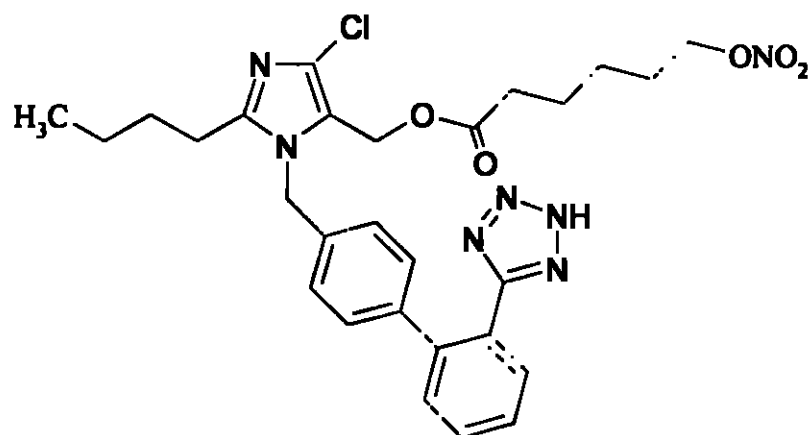


(67)



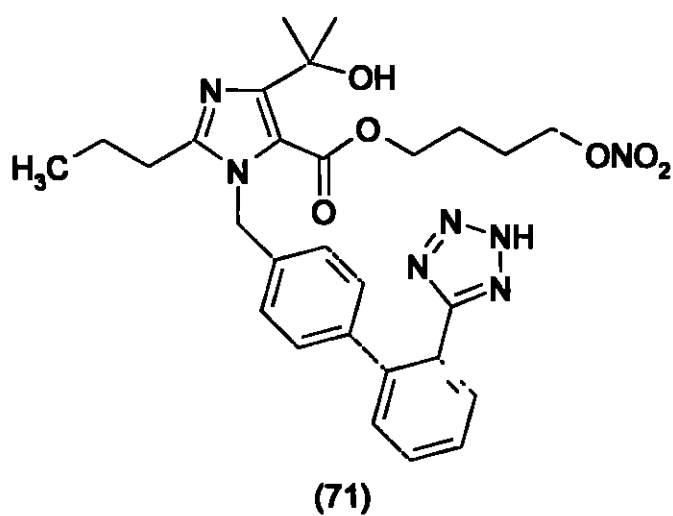
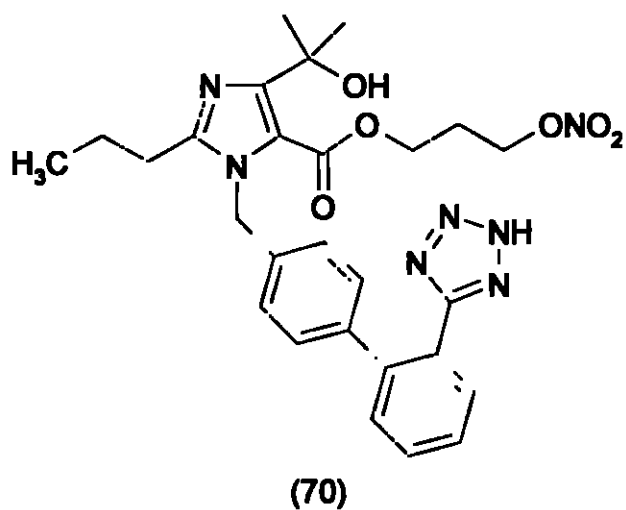
(68)

5

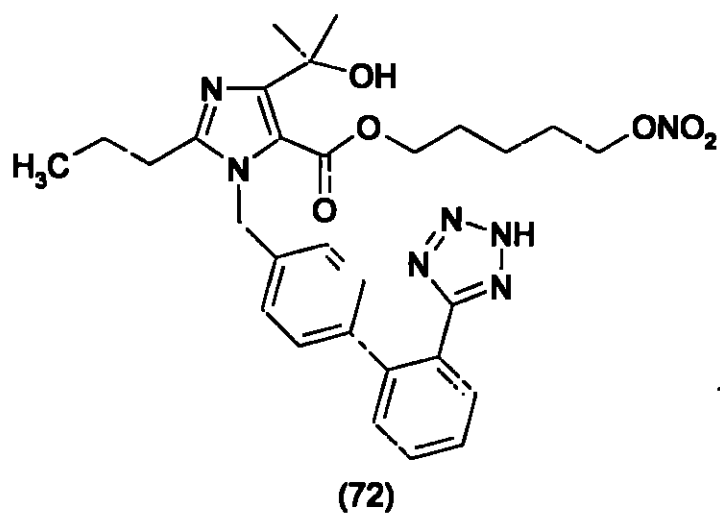


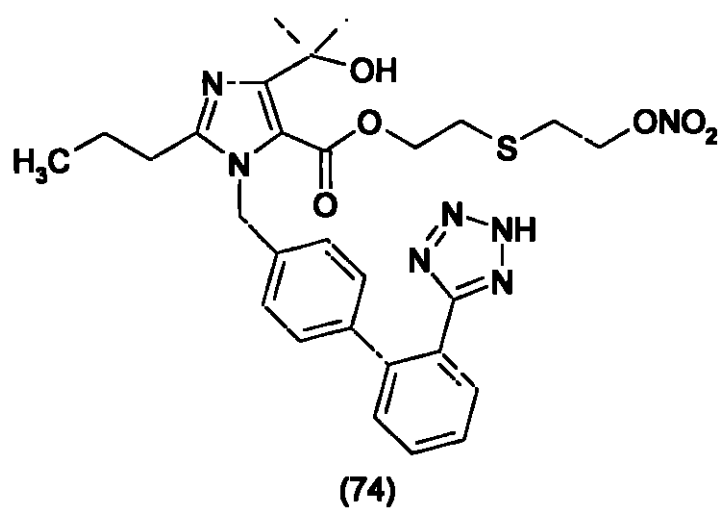
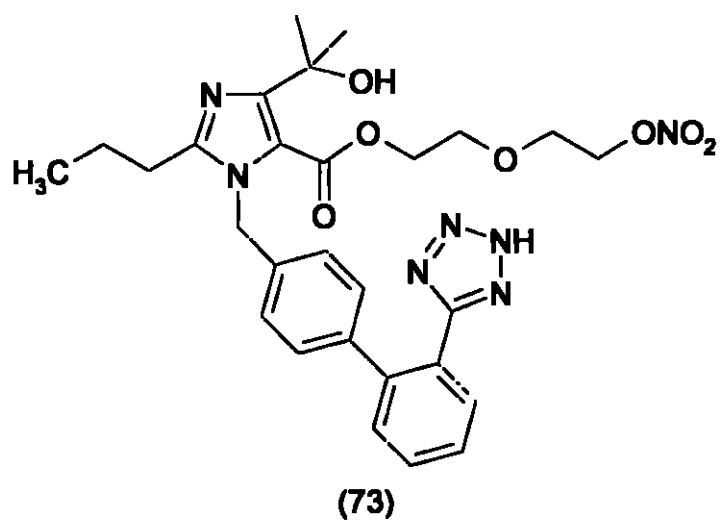
(69)

444

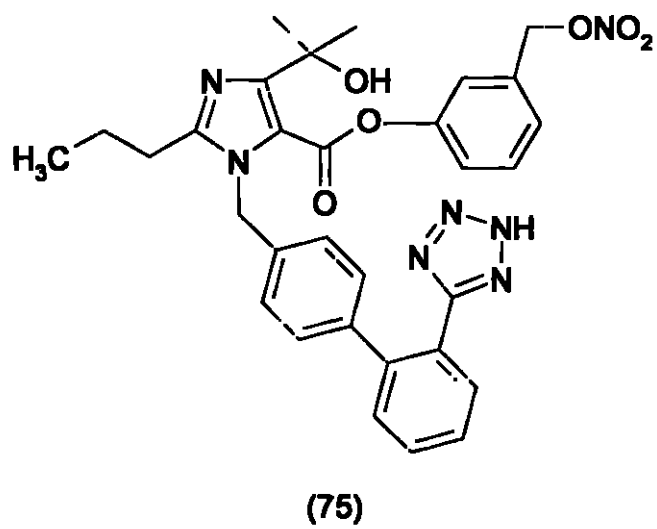


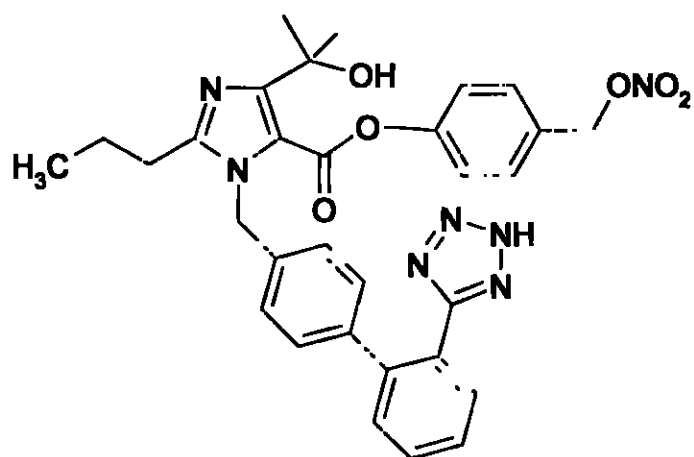
5

~~141~~

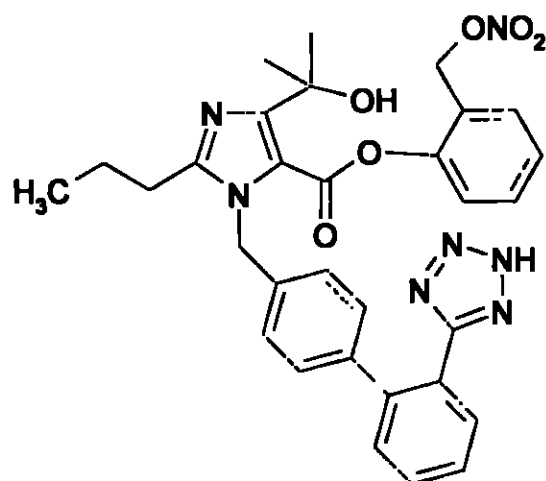


5

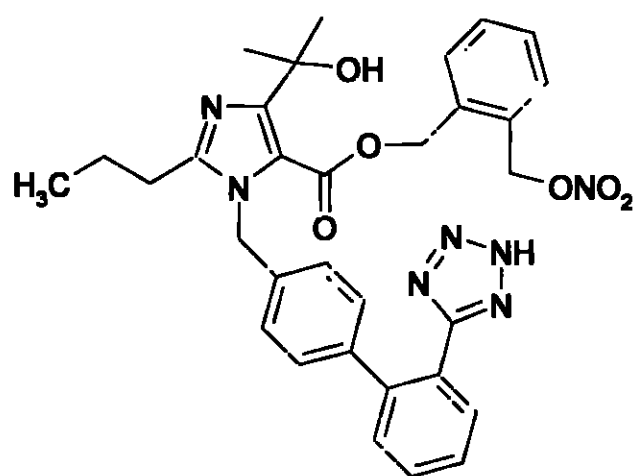




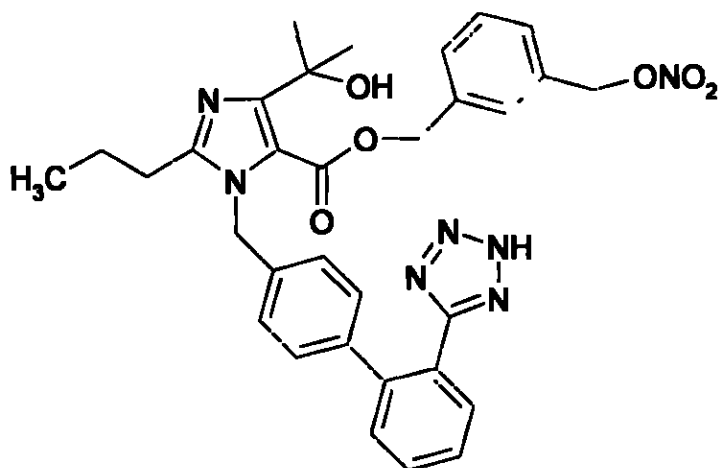
(76)



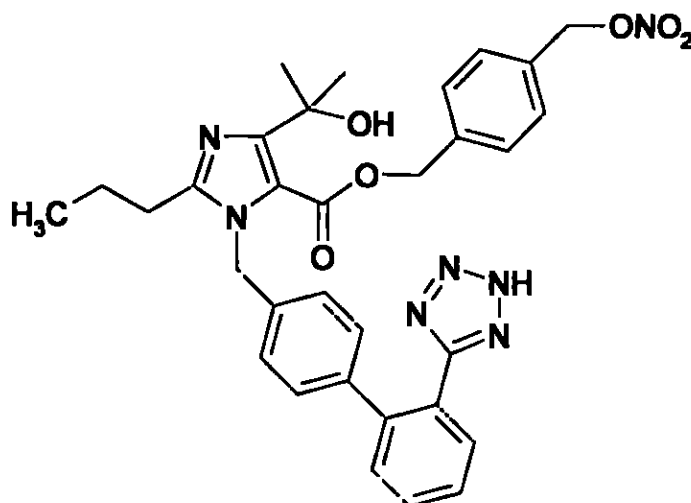
(77)



(78)



(79)



(80)

5

Como se mencionó anteriormente, el objetivo de la presente invención también son las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la presente invención de la fórmula (I) junto con adyuvantes no tóxicos y/o portadores normalmente empleados en el campo farmacéutico.

10

La dosis diaria del ingrediente activo que debe ser administrada puede ser una dosis sencilla o puede ser una cantidad efectiva dividida en varias dosis más pequeñas que se deben administrar a lo largo del día. Normalmente, la dosis diaria total puede ser en cantidades preferiblemente desde 50 a 500 mg. El régimen de dosificación y la frecuencia de administración para el

tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas con el compuesto de la invención y/o con las composiciones farmacéuticas de la presente invención serán seleccionadas de acuerdo con una variedad de factores, que incluyen por ejemplo la edad, el peso corporal, el sexo y la condición médica del paciente como también de la severidad de la enfermedad, la ruta de administración, las consideraciones farmacológicas y la terapia concomitante eventual con otros fármacos. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo o por encima del intervalo antes mencionado y/o más frecuente pueden ser adecuados, y esto lógicamente estará dentro del juicio del médico y dependerá del estado de la enfermedad.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados de manera oral, parenteral, rectal o tópica, por inhalación o aerosol, en formulaciones eventualmente que contienen portadores convencionales farmacéuticamente aceptables no tóxicos, adyuvantes y vehículos así deseados. La administración tópica también puede involucrar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término "parenteral" como se emplea en la presente, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares y intrasternal o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o

suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente farmacéuticamente aceptable no tóxico. Entre los vehículos y solventes aceptables se encuentra el agua, la solución de Ringer y el cloruro de sodio isotónico. Adicionalmente, los aceites estériles, fijos son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, en adición ácidos grasos tal como ácido oléico encuentra su uso en la preparación de inyectables.

10 Los supositorios para la administración rectal del fármaco pueden ser preparados mediante la mezcla del ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y glicoles de polietileno.

Las formas de dosificación sólida para la administración oral pueden incluir cápsulas, tabletas, pastillas, polvos, gránulos y geles. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sucrosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tal como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, tabletas y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguantes. Las tableas y las pastillas adicionalmente pueden ser preparadas con recubrimientos entéricos.

25 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires

farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente empleados en la técnica, tal como agua. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tal como agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión y edulcorantes y saborizantes y similares.

5

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados como sigue.

A) El compuesto de la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable como se definió anteriormente:

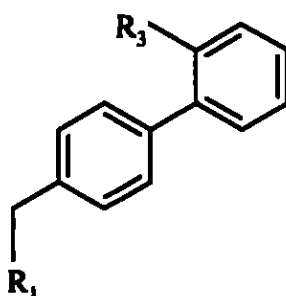


cuando R es el residuo de la fórmula (II), puede ser obtenido por un proceso que comprende:

15 i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



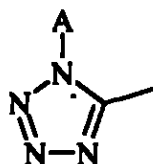
en donde $s = 1$ y R_2 es el residuo de la fórmula (IIA):



20

(IIA)

en donde R_3 es el grupo de la fórmula (VA):



(VA)

en donde A = H ó W, W que es un grupo protector de tetrazol tal como tritil, tert-butoxicarbonil (BOC) y etiloxicarbonil o R₃ es -COO-, un grupo capaz de enlazarse a Y;

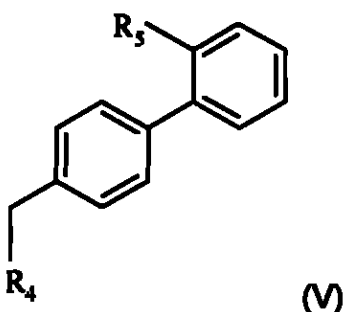
R₁ es seleccionado de los grupos (IIa) - (IIe), como se definieron anteriormente,
 5 en donde N₀ es un grupo capaz de enlazarse a Y; Y es como se definió anteriormente y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl, Br ó I;

con AgNO₃ en un solvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo o tetrahidrofurano (THF) bajo nitrógeno en la oscuridad a intervalo de temperaturas entre 20°-80°C; alternativamente la reacción con AgNO₃ se
 10 puede llevar a cabo bajo la irradiación de microondas en solventes tal como acetonitrilo o THF a temperaturas en el intervalo de 100 – 180°C por un tiempo corto (1 a 60 minutos) y

ii) opcionalmente la hidrólisis ácida del grupo W protector de tetrazol, como se conoce en el arte, por ejemplo como se describe en T. W. Greene "Protective
 15 groups in organic synthesis" (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), Harvard University Press, 1980 y

iii) si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula general (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 - El compuesto de la formula (IV) puede ser obtenido mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (V):



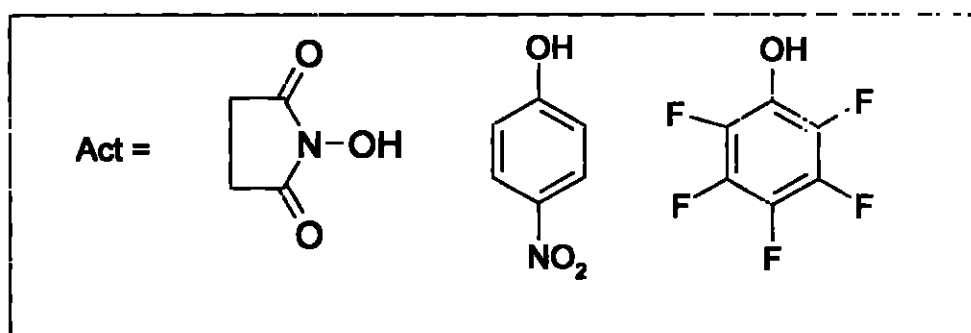
en donde R_5 es el grupo de la fórmula (VA) como se definió anteriormente ó $-\text{COOH}$ y R_4 tiene el mismo significado como R_1 con $N_0 = -\text{COOH}$ ú $-\text{OH}$,

i.1) cuando R_5 es el grupo (VA), $R_4 = R_1$ y R_1 es el grupo (IIa) en donde $m = 1$ y

5 $N_0 = -\text{OH}$, con un compuesto de la fórmula (VI) ó (VII):



en donde Hal y Y son como se definieron anteriormente y Act es Hal o un grupo activante de ácido carboxílico empleado en la química de péptidos:



10

En general la reacción es llevada a cabo en presencia de una base inorgánica u orgánica en un solvente aprótico polar /no polar tal como DMF, THF o CH_2Cl_2 a intervalo de temperaturas entre $0^\circ\text{--}65^\circ\text{C}$ o en un sistema de fase doble

15 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ a intervalo de temperaturas entre $20^\circ\text{--}40^\circ\text{C}$;

Los compuestos de la fórmula (VI) donde Act es = Hal se encuentran disponibles comercialmente o se pueden obtener a partir de los ácidos correspondientes de la fórmula (VIII):

20



mediante reacciones bien conocidas, por ejemplo, mediante la reacción con cloruro de tionilo u oxalilo, haluros de P^{III} o P^{V} en solventes inertes tal como

tolueno, cloroformo, DMF, etc. Los ácidos correspondientes son compuestos disponibles comercialmente. Los compuestos de la fórmula (VI) donde Act no es Hal se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (VI) donde Act es Hal, mediante la reacción con N-Hidroxisuccinimida o
5 con los fenoles sustituidos apropiadamente en presencia de una base como se conoce en la literatura.

Los compuestos de la fórmula (VII) donde Act es = Hal se encuentran comercialmente disponibles o se pueden obtener a partir de los alcoholes
10 correspondientes de la fórmula (IX):



mediante la reacción con trifosgeno en presencia de una base orgánica; los compuestos de la fórmula (VII) donde Act no es = Hal, se pueden obtener a partir del compuesto correspondiente (VII) donde Act es Hal, mediante la
15 reacción con N-Hidroxisuccinimida o con los fenoles sustituidos apropiadamente en presencia de una base como se conoce en la literatura.

De manera alternativa, el compuesto de la fórmula (IV) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (V) como se definió en
20 i.1), con un compuesto de la fórmula (VIII), como se definió anteriormente y disponible comercialmente, en presencia de un agente condensador como diciclohexilcarbodiimida (DCC), EDAC en presencia de una cantidad catalítica de DMAP o agente activante como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) en solvente tal como DMF, THF, cloroformo a un intervalo de temperatura desde -5°C a 50°C;

i.2) cuando R_5 es el grupo (VA) ó $-\text{COOH}$, $R_4 = R_1$ y R_1 es seleccionado de los grupos (IIa)-(IIc) en donde $m = 0$ y $N_0 = -\text{COOH}$, con un compuesto de la fórmula (IX), como se definió anteriormente, en presencia de un agente condensador como dicitohexilcarbodiimida (DCC), EDAC en presencia de una cantidad catalítica de DMAP o activante del grupo carboxílico con el agente como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) en solvente tal como DMF, THF, cloroformo a un intervalo de temperatura desde -5°C a 50°C .

Los compuestos de la formula (IX) se encuentran disponibles comercialmente.

10

Alternativamente, la transformación del grupo $-\text{COOH}$ en un cloruro de acilo activado o en otro grupo adecuado para la esterificación, de acuerdo con métodos bien conocidos en la literatura, y llevando a cabo la esterificación en presencia de una base orgánica o inorgánica en un solvente aprótico polar/no polar tal como DMF, THF o CH_2Cl_2 a intervalo de temperaturas entre 0° - 65°C o en un sistema de fase doble $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ a intervalo de temperaturas entre 20° - 40°C ;

15

A1) De manera alternativa, los compuestos de la formula (I) como se definieron anteriormente, cuando R es el residuo de la fórmula (II), pueden ser obtenidos mediante la reacción de compuestos de la fórmula (V) como se definió anteriormente:

20

i.1.1) cuando R_5 es el grupo (VA), $R_4 = R_1$ y R_1 es el grupo (IIa) en donde $m = 1$ y $N_0 = -\text{OH}$, con un compuesto de la fórmula (X):

25



donde Y es como se definió de manera previa y Z es OH ó el grupo Act ya definido, con la mejor vía sintética adecuada, por ejemplo en presencia de un agente condensador como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o EDAC o activación con N,N'-carbonildiimidazol (CDI) en solvente tal como DMF, THF, cloroformo a una temperatura en el intervalo desde -5°C a 50°C y/o en presencia de una base orgánica o inorgánica.

Los compuestos de la formula (X) pueden ser obtenidos a partir de los alcoholes correspondientes mediante la reacción con ácido nítrico y anhídrido acético en un intervalo de temperatura desde -50°C a 0°C o por reacción de los derivados de halógeno correspondientes de la fórmula (VI) ó (VIII) con AgNO_3 como ya se describió.

i.2.1) cuando R_5 es el grupo (VA) o $-\text{COOH}$, $\text{R}_4 = \text{R}_1$ y R_1 es seleccionado de los grupos (IIa)-(II d) en donde $m = 0$ y $\text{N}_0 = -\text{COOH}$, con un compuesto de la fórmula (XI):



en donde Y es como se definió anteriormente; en presencia de un agente condensador como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o EDAC o un agente activante como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) en solvente tal como DMF, THF, cloroformo a un intervalo de temperatura desde -5°C a 50°C .

El compuesto de la formula (XI) puede ser obtenido mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IX) con AgNO_3 en un solvente orgánico adecuado tal

como acetonitrilo o THF bajo nitrógeno a intervalo de temperaturas entre 20°-80°C;

alternativamente la reacción con AgNO_3 puede ser realizada bajo la irradiación con microondas en solventes tal como acetonitrilo o THF a temperaturas en el
5 intervalo entre 100 – 180°C por un corto tiempo (1 a 60 minutos).

De manera alternativa cuando R_5 es el grupo (VA) o $-\text{COOH}$, $R_4 = R_1$ y R_1 es seleccionado de los grupos (IIa)-(IIe) en donde $m = 0$ y $N_0 = -\text{COOH}$, con un compuesto de la fórmula (XI.1):

10



donde Y y Hal son como se definieron previamente, mediante la reacción en presencia de una base orgánica o inorgánica capaz de salificar el grupo carboxílico.

15

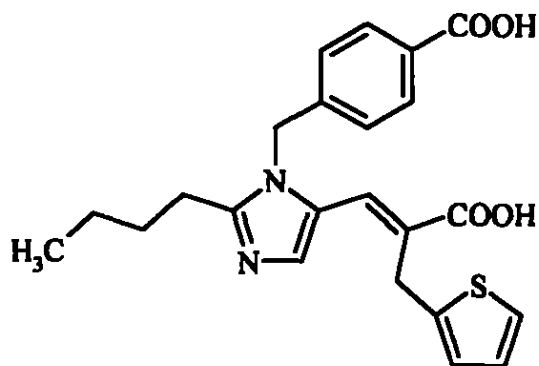
B) El compuesto de la formula general (I), cuando R es el residuo de la fórmula (III), puede ser obtenido mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XII):



20

en donde $s = 2$, R_6 es el residuo (III) y N_1 es $-\text{COO}-$, Y y Hal son como se definieron anteriormente,
con AgNO_3 como ya se describió.

Los compuestos de la formula (XII) son obtenidos mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII):



(XIII)

con compuestos de la fórmula (IX), como se definieron anteriormente, en presencia de un agente condensador como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o EDAC o un agente activante como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) en solvente tal como DMF, THF, cloroformo a una temperatura en el intervalo desde -5°C a 50°C como ya se describió.

Alternativamente, la transformación del grupo -COOH en un cloruro de acilo activado o en otro grupo adecuado para la esterificación, de acuerdo con los métodos bien conocidos en la literatura, y llevando a cabo la esterificación en presencia de una base orgánica o inorgánica en un solvente aprótico polar/no polar tal como THF o CH₂Cl₂ a una temperatura en el intervalo entre 0°-65°C o en un sistema de fase doble.

15

B1) De manera alternativa, los compuestos de la fórmula general (I) como se definieron anteriormente, cuando R es el residuo de la fórmula (III), pueden ser obtenidos mediante la reacción del compuesto de la fórmula (XIII) con un compuesto de la fórmula (XI), como se definió antes, en presencia de un agente condensador o activante ya descrito.

20

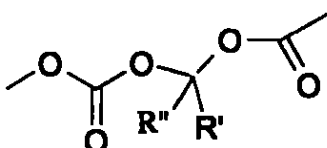
Alternativamente, la transformación del grupo $-\text{COOH}$ en una sal con una base inorgánica u orgánica de acuerdo con los métodos bien conocidos en la literatura, y reaccionando con



5 como se conoce en la literatura.

C) Los compuestos de la fórmula (I), como se definieron antes, cuando $s = 1$ y R es el residuo de la fórmula (II), en donde R_0 es el grupo tetrazol y R_1 es el grupo (IIa) en donde $m = 1$ y N_0 es

10



en donde R' y R'' son como se definieron antes, pueden ser obtenidos mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IVa):



15 en donde $s = 1$, R_2 y Hal son como se definieron anteriormente, R_3 es el grupo (VA), R_1 es el grupo (IIa) en donde $m = 1$ y N_0 es



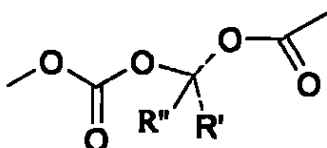
con un compuesto de la fórmula (X) como se definió antes, en presencia de una base orgánica o inorgánica en un solvente polar como DMF, THF, 20 acetonitrilo a una temperatura en el intervalo desde -5°C a 60°C o en un sistema de fase doble como ya se conoce en la literatura.

Los compuestos (IVa) pueden ser obtenidos mediante la reacción con un compuesto de la fórmula (V) como se definió anteriormente, en donde R_5 es el grupo (VA), $R_4 = R_1$ y R_1 es el grupo (IIa) en donde $m = 1$ y $N_0 = -OH$, con un compuesto de la fórmula (VIIa):



donde Act como el mismo significado descrito anteriormente para (VIII), en la misma forma ya descrita para los compuestos (IV); y opcionalmente la hidrólisis ácida del grupo protector de tetrazol como se describió anteriormente.

- 10 D) Los compuestos de la fórmula (I), como se definen anteriormente, cuando $s = 1$ y R es el residuo de la fórmula (II), en donde R_0 es el grupo tetrazol y R_1 seleccionado de los grupos (IIa)-(IIc) en donde $m = 0$ y N_0 es



en donde R' y R'' son como se definieron anteriormente,

- 15 pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (V), en donde R_5 es el grupo (VA), $R_4 = R_1$ y R_1 es el grupo (IIc) en donde $N_0 = -COOH$, con un compuesto de la fórmula (XIV):



en donde Hal, Y, R' y R'' son como anteriormente se definieron,

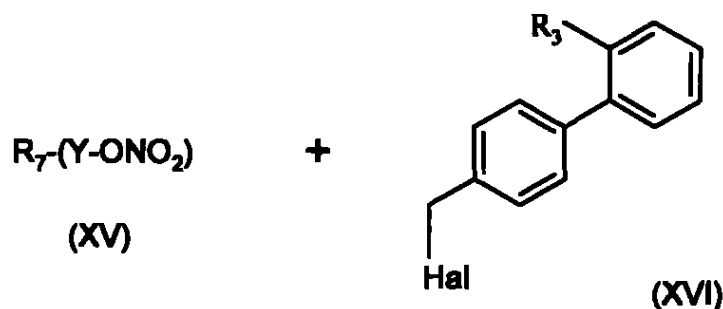
- 20 en presencia de una base orgánica o inorgánica en un solvente polar como DMF, THF, acetonitrilo a una temperatura en el intervalo desde -5°C a 60°C o en un sistema de fase doble como ya es conocido en la literatura.

Los compuestos de la formula (XIV) pueden ser obtenidos mediante la reacción de los compuestos (XI) con los compuestos (VIIa) como se definieron anteriormente.

5 En general, la reacción es llevada a cabo en presencia de una base en un solvente aprótico polar/no polar tal como THF o CH₂Cl₂ a intervalo de temperaturas entre 0°-65°C o en un sistema de fase doble H₂O/Et₂O a intervalo de temperaturas entre 20°- 40°C; y opcionalmente la hidrólisis ácida del grupo protector de tetrazol como se describió antes.

10

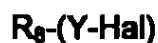
E) Los compuestos de la fórmula (I), como se definieron anteriormente, cuando $s = 1$ y R es el residuo de la fórmula (II), en donde R_0 es el grupo tetrazol y R_1 es seleccionado de los grupos (IIa)-(IIc) también pueden ser obtenidos haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de la fórmula (XVI) comercialmente disponible:



donde R₇ es el residuo (IIa)-(IIc), R₃ es el grupo (VA) y Hal es como ya se
20 definió. En general, la reacción es llevada a cabo en presencia de una base en
un solvente aprótico polar/no polar tal como DMF, THF o CH₂Cl₂ a intervalos de

temperatura entre -15° - $+80^{\circ}\text{C}$ o en un sistema de fase doble $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ a intervalo de temperaturas entre 20° - 40°C ; y eventualmente la hidrólisis ácida del grupo protector de tetrazol como se describió anteriormente.

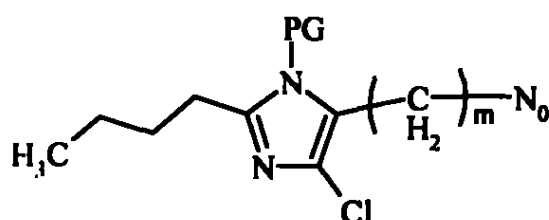
- 5 Los compuestos de la fórmula (XV) pueden ser obtenidos mediante la reacción de compuestos de la fórmula (XVII):



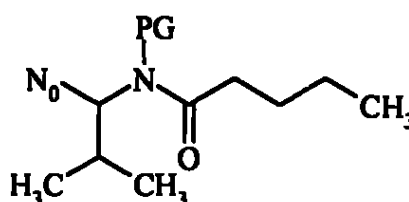
(XVII)

en donde R_8 es el residuo de la fórmula (IIa.1), (IIb.1) ó (IIc.1):

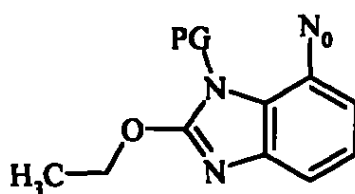
10



(IIa.1)



(IIb.1)



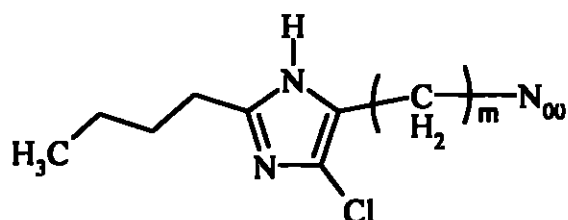
(IIc.1)

- 15 en donde PG es un grupo N-protector tal como BOC o tritil, con AgNO_3 como ya se describió y opcionalmente la hidrólisis del grupo N-protector.

Los compuestos (XVII) donde R_8 es (IIa.1) en donde $m = 1$ y $\text{N}_0 = -\text{OCO}-$ pueden ser obtenidos a partir de los alcoholes correspondientes mediante la

- 20 reacción con un compuesto de la fórmula (VI) ó (VII) como ya se describió.

Los alcoholes anteriormente definidos son obtenidos mediante reacciones de protección y reducción conocidas a partir de los compuestos de la fórmula (IIa.2) comercialmente disponibles:



5

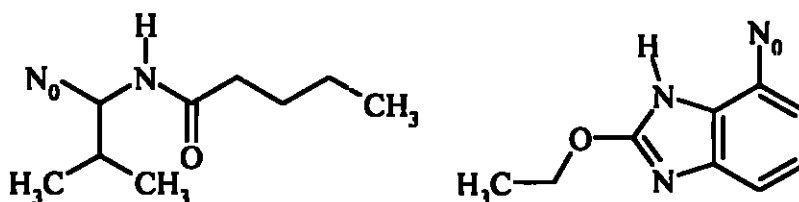
(IIa.2)

en donde m es 0 y N_{00} es $-\text{CHO}$.

Los compuestos (XVII) donde R_8 es (IIa.1) con $m = 0$ y $N_0 = -\text{COO}-$ ó R_8 es (IIb.1) ó (IIc.1) con $N_0 = -\text{COO}-$ pueden ser obtenidos a partir de los ácidos correspondientes mediante la reacción con compuestos de la fórmula (IX) como ya se describió.

Los ácidos correspondientes de la fórmula (IIa.1) definidos anteriormente, son obtenidos a partir de los compuestos (IIa.2) en donde m es 0 y N_{00} es $-\text{CHO}$ mediante reacciones de protección y oxidación conocidas.

Los ácidos correspondientes de (IIb.1) y (IIc.1) definidos antes, son obtenidos a partir de (IIb.2) y (IIc.2) comercialmente disponibles:



20

(Iib.2)

(Iic.2)

en donde N₀ es -COOH mediante reacciones de protección conocidas.

- 5 Los siguientes ejemplos son a fin de ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla a los mismos.

Ejemplo 1

- 10 **Éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(nitrooximetil) benzoico (que corresponde al compuesto (4))**

- Cloruro de Trifenilmetilo (4.68 g, 16.8 mmol) se adicionó en porciones a una
15 solución de la sal potásica de losartan (7.0 g; 15.2 mmol) in THF (150 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después la reacción se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó por medio de cromatografía instantánea (n-hexano/AcOET 6:4) obteniéndose el 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (6.7 g,
20 66%).

A partir de este compuesto, el compuesto del título (4) puede ser obtenido a través de dos diferentes procedimientos de síntesis:

784

Procedimiento de síntesis A

A una solución de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (1.7 g, 2.6 mmol), se adicionó el ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (0.66g, 3.38 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0.049 g, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y THF (6 ml), se enfrió a 0° C y se adicionó una solución de dicitohexilcarbodimida (0.722g, 3.5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas.

La dicitohexiliurea formada se filtró, se separó y la fase orgánica se concentró. El material crudo se purificó empleando cromatografía en gel de sílice (n-Hexano/AcOEt 75:25) obteniendo (1.2g, 55%) del éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-tripfenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico, como un sólido blanco.

El éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (1.2 g, 1.42 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se burbujeó HCl a la solución durante 20 min. La mezcla se concentró y purificó por medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/Acetona 8:2 luego Acetona) obteniendo un compuesto crudo que se disolvió en H₂O/CH₃CN, se seco en frío y se produjo (0.304 g, rendimiento 36 %) del éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 7.73 - 7.56 (7H, m); 7.24 (1H, d); 7.00 (4H, m); 5.60 (2H,

s); 5.39 (2H, s); 5.28 (2H, s); 2.61 (2H, t); 1.53 (2H, m); 1.28 (2H, m); 0.82 (3H, t).

Procedimiento de síntesis B

A una solución de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (1.7 g, 2.6 mmol), ácido 4-(clorometil)benzoico (1.2 g, 1.42 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0.049 g, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y THF (6 ml) enfriada a 0 °C, se adicionó lentamente dicitohexilcarbodiimida (0.644 g, 3.12 mmol), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas; la dicitohexilurea se filtró, se separó y la fase orgánica se concentró. El material crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/AcOEt 75:25) obteniendo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(clorometil)benzoico como un sólido blanco (1.56 g, rendimiento 73%)

El éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(clorometil)benzoico (0.807 g, 0.98 mmol) se disolvió en CH₃CN (15 ml) y se le adicionó AgNO₃ (0.305 g, 1.8 mmol) en la oscuridad y bajo nitrógeno, esta mezcla se agitó a 60 °C por 6 horas, y las sales de plata precipitadas se separaron por filtración. La fase orgánica se diluyó con ACOEt y se lavo con NaH₂PO₄ (5%, 2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/AcOEt 75:25) obteniéndose el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico (0.553 g, 66%).

A partir del éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico se obtuvo el compuesto: **éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-(nitrooximetil)benzoico** por medio de hidrólisis como se describió en el procedimiento A

Ejemplo 2

El **éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico** (correspondiente al compuesto (2)) puede ser obtenido por cuatro diferentes procedimientos de síntesis.

Procedimiento de síntesis A

A una solución de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (1.7 g, 2.6 mmol) (obtenido en el ejemplo 1), ácido 4-nitrooxibutanoico (0.536 g, 3.6 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (0.05 g, 0.4 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y THF (6 mL), enfriada a 0° C, y se adicionó lentamente una solución de diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0.722 g, 3.50 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y la reacción se agito durante 24 horas a temperatura ambiente. La diciclohexilurea se filtro separo, y la fase orgánica se concentro. El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/_EtOAc 7:3) obteniendo el **éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-tripfenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico** (1.45 g, 70%).

El éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico 1.0 g, 1.25 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml), se le burbujeó HCl a la solución por 20 min, la reacción se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 /Acetona 8:2 luego Acetona) con lo que se obtuvo un material crudo como una espuma blanca. Esta espuma se disolvió en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, se seco enfrió y se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il] metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico (0.507 g, rendimiento 71 %) como un sólido blanco.

10

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 7.66 (2H, d); 7.57 (1H, d); 7.49 (1H, d); 7.09 (2H, d); 6.95 (2H, d); 5.25 (2H, s); 4.99 (2H, s); 4.49 (2H, t); 2.54 (2H, t); 2.01 (2H, t); 1.60 (2H, m); 1.49 (2H, m); 1.32 (4H, m); 0.84 (3H, t).

15 Procedimiento de síntesis B

A una solución de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (obtenido en el ejemplo 1) (1.7 g, 2.6 mmol), ácido 4-bromobutanoico (0.561 g, 3.36 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (0.05 g, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y THF (6 ml) se enfrió a 0°C . Una solución de dicitclohexilcarbodiimida (0.722 g, 3.50 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se adiciona lentamente y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 24 horas. La dicitclohexilurea se separó por filtración, la fase orgánica se concentró y el material crudo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (n-Hexano/ETOAc 75: 25) se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-

25

bromobutanoico (1.27 g, rendimiento 60%).

El éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido bromobutanoico (1.2 g, 1.47 mmol) se disolvió en
5 CH₃CN (20 ml) y se adicionó AgNO₃ (0.475 g, 2.8 mmol) en la oscuridad bajo nitrógeno. La mezcla se agitó por 8 horas a 60° C. Luego esta se separó por reparto entre EtOAc y amortiguador de fosfatos (pH=3, 40 ml). La fase orgánica se lavó con amortiguador de fosfatos (pH=3, 2 x 25 ml, salmuera, (3 x 25 ml), secada sobre Na₂SO₄, se concentró y el material crudo se purificó por medio de
10 cromatografía instantánea en gel de sílice (n-Hexano/AcOEt 7:3) se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico (0.819 g, rendimiento 70%) como una espuma.

15 A partir del éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico por medio de hidrólisis ácida como se describió en el ejemplo 2, procedimiento A (0.507 g, 71 %).

20

Procedimiento de síntesis C

A una solución de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (3.6 g, 8.5 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (0.1 g, 0.85 mmol) y TEA (1.18 ml, 0.85 mmol) en THF (60 ml) se enfrió a 0 °C en una
25 atmósfera de nitrógeno, se adicionó lentamente una solución de cloruro de 4-

- bromobutanoilo (0.98 ml, 8.5 mmol) in THF (1 ml) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Luego se separo por reparto entre EtOAc y el amortiguador de fosfatos (pH=3, 40 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el material crudo se
- 5 purifico por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice (CH₂Cl₂/Acetona 8:2) se obtiene el **éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-bromobutanoico**. (2.5 g, rendimiento 51%) como un sólido blanco.
- 10 El **éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-bromobutanoico** (0.56 g, 0.98 mmol) se disolvió en CH₃CN (15 ml), se adicionó AgNO₃ en la oscuridad (0.83 g, 4.9 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 8 horas a 60°C, se enfrió y se adicionó una solución de amortiguador de fosfatos (pH=3, 40 ml),
- 15 NaCl sólido y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavo con amortiguador de fosfatos (pH=3, 2 x 25 ml), NaCl saturado (3 x 25 ml), se seco sobre Na₂SO₄ y se concentro. El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/acetona 8:2 luego acetona) con lo que se obtuvo un compuesto crudo en la forma de una espuma blanca. Este se disolvió
- 20 en H₂O/CH₃CN y se seco en frío para obtener el **éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il] metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 4-nitrooxibutanoico** (0.3 g, rendimiento del 55%) como un sólido blanco.

Procedimiento de síntesis D

A una solución del ácido 4-bromobutírico (0.91 g, 5.4 mmol), pentafluorofenol (1.00 g, 5.4 mmol) y DMAP (0.13 g, 1.1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) enfriado a 0° C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le adicionó N,N-diciclohexilcarbodiimide (1.70 g, 8.1 mmol) en porciones. Luego de 1 hora de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La diciclohexilurea se retiró por filtración, las aguas madres se concentraron y purificaron por cromatografía instantánea (n-Hexano/EtOAc 98:2) se obtuvo el éster pentafluorofenil del ácido 4-bromobutírico como un aceite incoloro (1.40 g, 78%).

10

Una mezcla del éster pentafluorofenilo del ácido 4-bromobutírico, (0.65 g, 1.9 mmol) y (0.65 g, 1.9 mmol) en CH_3CN (8 ml) se calentó a 70° C durante 20 minutos en un microondas. Las sales formadas se retiraron por filtración, el solvente se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/EtOAc 95:5) obteniéndose el éster pentafluorofenilo del ácido 4-nitrooxobutírico como un aceite claro (0.38 g, rendimiento 62 %).

15

A una solución de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (0.48 g, 1.1 mmol), TEA (0.16 ml, 1.1 mmol) y DMAP (0.14 mg, 1.1 mmol) en DMF (3 ml), enfriada a 0°C, se adicionó una solución del éster pentafluorofenil éster del ácido 4-nitrooxibutírico (0.36 g, 1.1 mmol) en DMF (3 ml), la reacción se calentó suavemente hasta temperatura ambiente, se agitó por 3 horas y el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución amortiguadora (pH = 3) luego salmuera. La fase orgánica se seco sobre Na_2SO_4 se concentró y purificó por

20

25

medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/ MeOH 98:2) para obtener el compuesto del (0.41 g, rendimiento 66%).

Ejemplo 3

- 5 El éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 11-nitrooxiundecanoico (correspondiente al compuesto (68))

Empleando el procedimiento A descrito en el Ejemplo 2 pero partiendo del 2-
10 butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (1.7 g, 2.6 mmol) y ácido 11-nitrooxiundecanoico (0.78 g, 3.36 mmol), se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 11-nitrooxiundecanoico (1.35 g, rendimiento 80%)

15

A partir de este compuesto y por medio de hidrólisis ácida se obtuvo el éster (1.6 g, 2.0 mmol) 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 11-nitrooxiundecanoico el se obtuvo luego de ser cristalizado en Et₂O/n-Hexano.

20

(DMSO): 7.66 (2H, d); 7.57 (1H, d); 7.59 (1H, d); 7.09 (2H, d); 6.95 (2H, d); 5.25 (2H, s); 4.99 (2H, s); 4.49 (2H, t); 2.54 (2H, t); 2.01 (2H, t); 1.62 (2H, m); 1.49 (2H, m); 1.35 - 1.14 (16H, m); 0.84 (3H, t).

Ejemplo 4

Éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol 3-(nitrooximetil) del ácido benzoico (correspondiente al compuesto (5))

- 5 El éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (preparado en el Ejemplo 1) (1.0 g, 1.5 mmol), trietilamina (0.42 ml, 3.0 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (36 mg, 0.30 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml); luego se adicionó cloruro de 3-(clorometil)benzoilo (0.24 ml, 1.7 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 4 horas, esta mezcla se
10 diluyó con EtOAC (50 ml) y la fase orgánica se lavo con NaH₂PO₄ (5 %, 2 x 25 ml), NaHCO₃ (5 %, 2 x 25 ml), salmuera (2 x 25 ml), se seco sobre Na₂SO₄ y se concentro.

- El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (*n*-
15 Hexano/EtOAC 75:25) obteniendo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del acido 3-(clorometil)benzoico (1.0 g, 81 %) como un aceite.

- El éster 1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-
20 metanol del acido 3-(clorometil)benzoico (0.66 g, 0.20 mmol) se suspendió en CH₃CN (10 ml) se adicionó NaI (0.24 g, 1.6 mmol) y la reacción se llevo a reflujo durante 1 hora, luego se diluyo con EtOAc (25 ml) y la fase orgánica se lavo con H₂O (3 x 25 ml), se seco sobre NaSO₄ y se concentro. El material crudo se

173

- disolvió en (4 ml), se adicionó AgNO_3 (0.34 g, 2 mmol) bajo nitrógeno; la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se diluyó con EtOAc (10 ml), la fase orgánica se lavó con NaH_2PO_4 (5 %, 2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre NaSO_4 y se concentró. El material crudo se
- 5 purificó por medio de cromatografía instantánea (Hexano/EtOAc 75:25), se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 3-(nitrooximetil)benzoico (230 mg, rendimiento 33%) (0.23 g, 0.27 mmol).
- 10 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 3-(nitrooximetil)benzoico (0.23 g, 0.27 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml), se burbujeó HCl a la solución; 10 minutos después la reacción se concentró y purificó por medio de cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 /Acetona 8:2 luego Acetona). La espuma amarilla obtenida se trató con
- 15 carbón para decoloración y se disolvió en $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, se secó en frío y se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido m-nitrobenzilbenzoico como un sólido blanco (0.11 g, 63 %).
- 20 (CDCl_3): 7.90 (2H, m); 7.78 (1H, d); 7.56 (3H, m); 7.40 (1H, m); 7.19 (1H, d); 7.06 (2H, d); 6.83 (2H, d); 5.40 (2H, s); 5.24 (2H, s); 5.14 (2H, s); 2.47 (2H, t); 1.61 (2H, m); 1.32 (2H, m); 0.87 (3H, m).

Ejemplo 5

El éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 6-nitrooxihexanoico (correspondiente al compuesto (69))

- 5 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol (preparado en el Ejemplo 1) (2.0 g, 3.0 mmol), ácido 6-bromohexanoico (0.90 g, 4.6 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (38 mg, 0.3 mmol) y trietilamina (1.3 ml, 9.3 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (20 ml) y la solución se enfrió a 0°C, luego se adicionó cloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) (0.94 g, 9.3 mmol) la reacción se calentó suavemente hasta temperatura ambiente, y se agito por toda la noche. La fase orgánica se lavo con NaH₂PO₄ (5 %, 20 ml) y solución saturada de NaCl (20 ml), se seco sobre NaSO₄ y se concentro. El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/EtOAc 7:3) y se obtuvo el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 6-bromohexanoico como un aceite (1.94 g, 76 %).

- 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 6-bromohexanoico 0.77 g, 0.90 mmol) y NaI (0.30 g, 2.0 mmol) se disolvieron en CH₃CN (10 ml) y la mezcla se llevo a reflujo por 1 hora; luego de esto se diluyo con EtOAc (50 ml), la fase orgánica se lavo con H₂O (2 x 25 ml), se seco sobre NaSO₄ y se concentro. El material crudo se suspendió en CH₃CN (7 ml) y se le adicionó AgNO₃ (0.34 g, 2 mmol) en la oscuridad bajo una atmósfera de nitrógeno, por 3 horas; para luego ser separada por reparto

171

entre EtOAc (30 ml) y amortiguador de fosfatos (pH=3, 25 ml). La fase orgánica se lavo con amortiguador de fosfatos (pH = 3, 2 x 25 ml) y salmuera (3 x 25 ml); se seco con Na₂SO₄ y concentro. El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/EtOAc 7:3) y se obtuvo como una espuma
5 el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 6-nitrooxihexanoico, (0.69 g, 64 %).

2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-
10 imidazol-5-metanol del ácido 6-nitrooxihexanoico (0.88 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), y se burbujeo HCl a la solución durante 20 minutos. La mezcla se concentro y purifico por medio de cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/Acetona 8:2 luego Acetona) obteniendo un producto en la forma de una espuma amarilla. Esta se trato con se trato con carbón para decoloración, se
15 disolvió en H₂O/CH₃CN y se seco en frío para obtener como producto un sólido blanco el éster 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol del ácido 6-nitrooxihexanoico (0.41 g, rendimiento 68 %).

20 (CDCl₃): 7.79 (1H, d); 7.63-7.49 (2H, m); 7.41 (1H, d); 7.08 (2H, d); 6.77 (2H, d); 5.14 (2H, s); 4.88 (2H, s); 4.38 (2H, t); 2.38 (2H, t); 2.06 (2H, m); 1.70-1.50 (6H, m); 1.37-1.30 (4H, m); 0.85 (3H, t).

Ejemplo 6

Éster (3-nitrooxi) propílico del ácido 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxílico (correspondiente al compuesto (7))

- 5 A una solución de 2-butil-4-cloro-5-formil imidazol (1.2 g, 6.4 mmol) en t-ButOH (35 ml) y 25 mL de una solución acuosa de Na_2HPO_4 al 5%; se le adicionó KMnO_4 (6.1 g, 38.6 mmol) disuelto en 40 mL de agua; luego de 6 minutos la reacción es detenida por la adición de una solución al 40 % de NaHSO_3 . La suspensión obtenida se filtro, se lavo con H_2O y el filtrado se seco en frío; el
- 10 residuo se redisolvió con H_2O (50 ml) se acidifico a un pH de 2.5 con HCl 3N y el se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). La combinación de los extractos orgánicos se seco sobre Na_2SO_4 , y se llevo a sequedad para dar un solidó blanco que corresponde al ácido 2-butil-4-cloro-imidazol 5-carboxílico (1.07 g, 83%).
- 15 Una solución de 2-butil-4-cloro-imidazol 5-carboxílico (0.61 g, 3 mmol), 3-bromopropanol (0.52 g, 3.74 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0.08 g, 0.65 mmol) en THF (12 ml) se enfría a 0° C y se adicionó dicitclohexilcarbodiimida (0.91 g, 4.4 mmol) lentamente, y en porciones; la reacción es agitada por 4 horas a temperatura ambiente. Luego la dicitclohexiliurea formada es filtrada, se
- 20 separada; la fase orgánica se concentro. El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/EtOAc 8:2) y se obtuvo el éster 3-bromopropílico del acido 5-carboxílico (0.5 g, 50%) como una espuma blanca.

El éster 3-bromopropílico del acido 5-carboxílico (0.807 g, 2.47 mmol) se

- disolvió en CH₃CN (15 ml) y se adicionó AgNO₃ (0.63 g, 3.7 mmol); esta mezcla se agito durante 8h a temperatura ambiente, luego las sales de plata precipitadas son separadas por filtración y la fase orgánica se diluyó con ACOEt y se lavo con NaH₂PO₄ (5%, 2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se seco sobre Na₂SO₄ y se concentro. El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/EtOAc 70:30) y se obtuvo el **éster 3-nitrooxipropílico del ácido 2-butil-4-cloro-imidazol 5-carboxílico**. (0.377 g, 50%).
- 10 A una solución de 3-nitrooxipropil del ácido 2-butil-4-cloro-imidazol 5-carboxílico (0.76 g, 2.5 mmol) y dimetilacetamida (DMA) en dimetilacetamida (DMA) (13 ml) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno agitando continuamente, se le adicionó lentamente en porciones de ter-butilato de potasio (0.28 g, 2.5 mmol), y luego de 10 minutos se adicionó lentamente en porciones, de una solución
- 15 de N-(trifenilmetil)-5-(4'-bromometilbifenil-2-il)-tetrazol (1.7 g, 3 mmol) en DMA (10 ml), y la mezcla se agito a temperatura ambiente durante una hora. Luego esta mezcla separada por reparto entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separo se seco con Na₂SO₄ y se concentro. El material crudo se purifico por medio de cromatografía instantánea (n-Hexano/EtOAc 7:3) y se obtuvo el **éster**
- 20 **3-nitrooxipropílico del ácido 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxílico** (1.56 g, 80%).

Partiendo del **éster 3-nitrooxipropílico del ácido 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1-tripfenilmetiltetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-carboxílico** (1

g, 1.28 mmol) por medio de hidrólisis ácida, y de manera análoga a como se sintetizó el compuesto del Ejemplo 1 procedimiento A se obtuvo el compuesto al que hace referencia el título de esta sección como un sólido blanco (0.28 g, 40%).

5

-RMN ^1H (DMSO- d_6): 7.60-7.20 (4H,m); 7.12 (2H,d); 6.92 (2H,d); 5.72 (2H,s); 4.58 (2H,t); 4.50 (2H,t); 2.54 (2H,t); 2.31 (2H,m); 1.49 (2H,m); 1.32 (2H,m); 0.84 (3H,t).

10 Estudios sobre el tono vascular

La capacidad de los derivados nitrados de ARB para inducir vasorelajación en comparación con el ARB nativo es probado *in vitro* en preparaciones de aorta torácica aislada de conejo (Wanstall J.C. y otros., Br. J. Pharmacol., 134:463-472, 2001). Conejos machos de Nueva Zelanda se anestesiaron con tiopental-

15 Na (50 mg/kg, bi), se sacrificaron por desangrado y luego se les abrió el tórax, y se diseccionó la aorta; Las preparaciones de anillos aórticos (4 mm de longitud) son colocadas en una solución de sal fisiológica (SSF) a 37° C en pequeñas cámaras de órganos (5 mL). La composición (mM) de la solución SSF es: NaCl 130, NaHCO_3 14.9, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 1.2, HEPES 10, CaCl_2 , ácido
20 ascórbico 170 y glucosa 1.1 (95% O_2 /5% CO_2 ; pH 7.4). Cada anillo se montó bajo 2 g de tensión pasiva. La tensión isométrica es registrada con un transductor Grass (Grass FT03) acoplado a un sistema BIOPAC MP150, el sistema de preparaciones se equilibro durante 1h, y luego se contraen submaximalmente con noradrenalina (NA, 1 μM , cuando la contracción fue
25 estable se adicionó acetilcolina (ACh, 10 μM); y una respuesta de relajación a la

ACh indica la presencia de un endotelio funcional. Los vasos que no son capaces de entrar en contacto con NA o no se relajan frente a la ACh se descartan. Cuando se alcanza una precontracción estable, una curva acumulativa a la respuesta de concentración es obtenida para cada agente vasorelajante, en presencia de un endotelio funcional. Cada uno de los anillos arteriales fue expuesto únicamente a una combinación de inhibidor y vasorelajador. Además el efecto del inhibidor soluble guanilil ciclasa ODQ (1-H-(1,2,4)-oxadiazol(4,3-a)quinoxalin-1-ona) sobre la vasorelajación obtenida por los compuestos fue examinada preincubando los anillos aórticos con ODQ (10 μ M) por 20 min. Las respuestas a los agentes relajantes se expresaron como un porcentaje de la contracción residual y graficado versus la concentración del compuesto probado. Los valores IC₅₀ (que corresponden a la concentración del compuesto probado que produce el 50% de la máxima relajación, el cual es interpolado de estas gráficas). Durante el periodo experimental la región plana obtenida con NA es estable sin pérdidas espontáneas y significativas de la contracción en los anillos aórticos; bajo estas condiciones experimentales el ARB losartan no produjo relajación en ninguna de las concentraciones probadas, y la gráfica no presenta ninguna diferencia con la gráfica que se obtiene en presencia únicamente del vehículo.

20

Como se muestra en la Tabla 1 los derivados nitrados (la invención) son capaces de inducir relajación de una manera dependiente de la concentración. Adicionalmente, en los experimentos realizados en presencia de ODQ (10 μ M), las respuestas vasorelajantes a los compuestos probados, fueron inhibidas.

25

Tabla 1

Compuestos	IC ₅₀ (μM)±sem
Losartan	Sin efecto por encima de 100 μM
Compuesto del Ej.1	33 ± 12
Compuesto del Ej.2	15 ± 3
Compuesto del Ej.4	54 ± 16
Compuesto del Ej.5	18 ± 6

IC₅₀ es la concentración que inhibe el 50% de la respuesta.

5 Efecto in vivo de nitroderivados del losartan sobre las rutas inflamatorias

El experimento se realizó mediante el uso de una línea celular de monocitos macrófagos. Las células se estimularon en presencia de lipopolisacáridos (LPS) (1 μg/ml) por 16 horas, y al final de la incubación, el medio de cultivo es recolectado y se analiza el contenido de nitrito empleando la reacción estándar de Griess.

Los resultados reportados en la Tabla 2 están expresados como el % de nitrito contenido para cada tratamiento vs. Muestras tratadas-LPS.

Tabla 2

Estudio de la inhibición de LPS inducida por la acumulación de nitrito en RAW 264.7 macrofagos		
Compuesto	Concentración (µM)	Nitrito (% vs vehiculo)
Losartan	25	99± 9
Compuesto Ej.4	25	61± 3

Corno muestra la Tabla 2, a diferencia del compuesto padre, el nitroderivado (compuesto del Ej. 4) es capaz de inhibir la acumulación de nitritos inducida por LPS.

Estudio *in vivo* de la actividad antiplaquetaria de los derivados nitrados del losartan

Se evaluó *in vivo* la habilidad de los derivados nitrados del losartan para inhibir la agregación de plaquetas en plaquetas humanas. La agregación de plaquetas es medida en 0.25 mL de plasma rico en plaquetas (PRP) de acuerdo con el método de Born (Gresele P, Arnout J, Deckmyn H, y otros., J Clin Invest. 1987; 80:1435-45) como agente agregante se empleó el U46619, un análogo del TxA₂. Basado en la evidencia de que este agonista es sensible a los efectos del óxido nítrico; los compuesto se incubaron a 37°C durante 2 min antes de adicionar el agente agregador. La agregación se efectuó durante 5 min y la máxima amplitud

102

(cm) se midió, usando DMSO (0.05% concentración final) como vehículo. Los compuestos son probados en concentraciones en el intervalo de 10 a 100 µM.

Tabla 3

Estudio de la actividad antiplaquetas de los derivados nitrados vs. losartan en plaquetas humanas	
Compuesto	Agregación de plaquetas (PRP) (tiempo de incubación: 2 min) IC ₅₀ µM
Losartan	33
Compuesto del Ej.1	5
Compuesto del Ej.2	11

5

Como se muestra en la Tabla 3, Los nitroderivados con capaces de inhibir de manera significativa la agregación de plaquetas inducida por U46619. El losartan muestra un efecto muy débil.

10 **Estudio *in vivo* de la actividad antihipertensiva de los derivados nitrados del losartan**

La habilidad de los derivados nitrados del losartan (compuesto del Ej.2) para disminuir la presión sanguínea se evaluó en ratas hipertensas espontáneamente consientes (RsHE). Dos grupos de (RsHE) (250-300 g) recibieron una dosis oral diaria de losartan de (10 mg/kg po) o del derivado nitrado del losartan (dosis equimolar) por tres días. La presión sanguínea sistólica (PSS) y el ritmo cardiaco se monitoreo por telemetría a diferentes tiempos después de la dosificación.

15

Tabla 4

Presión Sanguínea Sistólica (mmHg)				
Compuesto	Línea base	30 min	12 hrs	24 hrs
Losartan (10 mg/kg po)	143	133	135	136
Compuesto del Ej.2 (12 mg/kg po)	143	115	126	128

Como muestra la Tabla 4 a diferencia del compuesto padre el nitroderivado (Compuesto del Ej.2) fue capaz de inducir una clara reducción en los niveles de la presión sanguínea durante el periodo de tratamiento.

104

REIVINDICACIONES

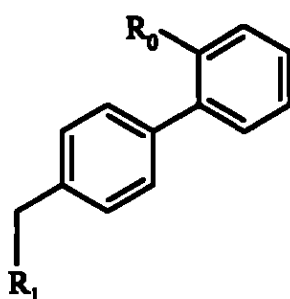
1. Un compuesto de la fórmula general (I) o una sal o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

s es un entero igual a 1 ó 2;

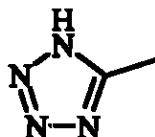
R es seleccionado de los residuos de bloqueadores del receptor de angiotensina II de la fórmula (II) ó (III) siguientes:



(II)

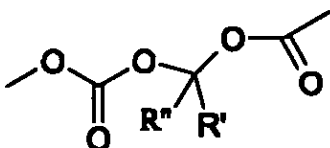
en donde:

R₀ es



15 o -N₀ el cual es un grupo capaz de enlazarse a Y, que tiene uno de los siguientes significados:

-COO-, -O-, -CONH-, -OCO-, -OCOO- ó

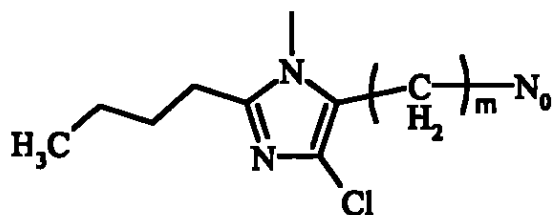


185

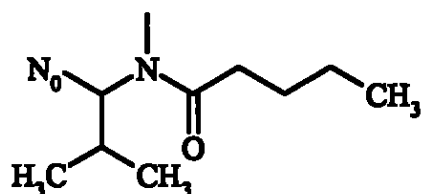
en donde R' y R'' son los mismos o diferentes, y son H ó alquilo C₁-C₄ recto o ramificado;

R₁ es seleccionado del grupo que consiste de:

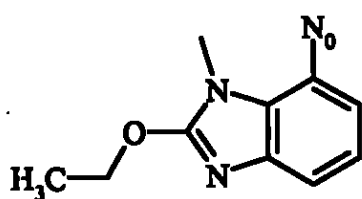
5



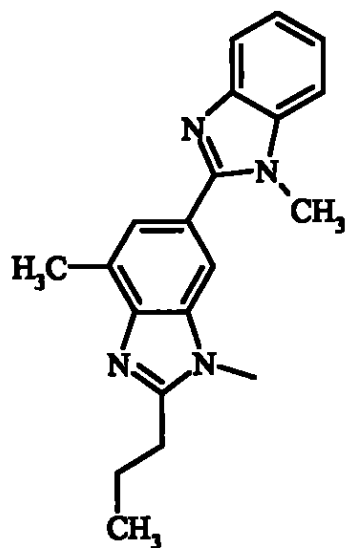
(IIa)



(IIb)

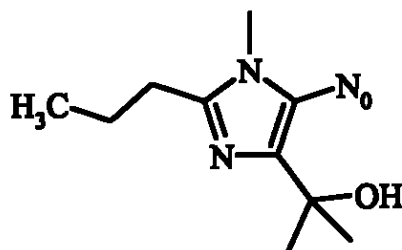


(IIc)



(IIId)

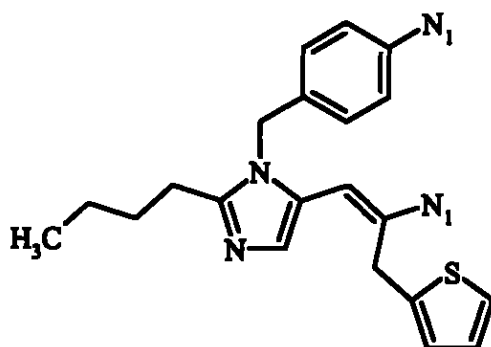
ó



(IIe)

10

en donde m es un entero igual a 0 ó 1 y N₀ es como se definió anteriormente;



(III)

en donde N₁ tiene el mismo significado como N₀ o es igual a -COOH; con la condición de que al menos uno de los grupos N₁ es igual a -COO- ó -CONH-,

5 es decir es un grupo capaz de enlazarse a Y;

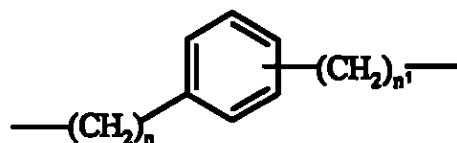
Y es un radical bivalente que tiene el siguiente significado:

a)

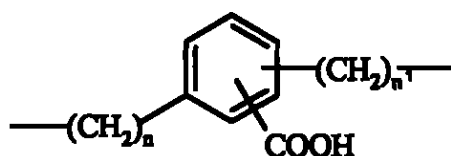
- alquileo C₁-C₂₀ recto o ramificado, preferiblemente C₁-C₁₀, que está sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de: átomos de halógeno, hidroxil, -ONO₂ ó T₀, en donde T₀ es -OC(O)(alquilo C₁-C₁₀)-ONO₂ ó -O(alquilo C₁-C₁₀)-ONO₂;

- cicloalquileo con 5 a 7 átomos de carbono dentro del anillo de cicloalquileo, siendo el anillo opcionalmente sustituido con cadenas laterales T, en donde T es un alquilo recto o ramificado con desde 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente CH₃;

b)

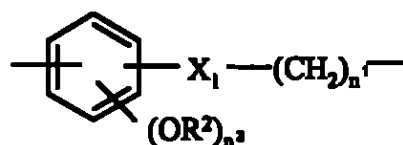


c)



en donde n es un entero desde 0 a 20, y n' es un entero desde 1 a 20;

d)

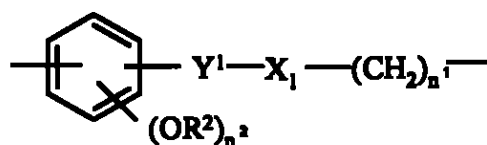


5 en donde:

n' es como se definió anteriormente y n^2 es un entero desde 0 a 2;

$X_1 = -OCO-$ ó $-COO-$ y R^2 es H ó CH_3 ;

e)

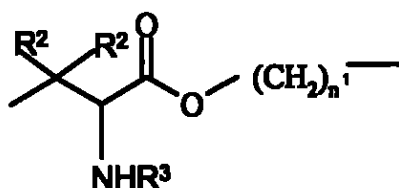


10 en donde:

n' , n^2 , R^2 y X_1 son como se definieron anteriormente;

Y' es $-CH_2-CH_2-$ ó $-CH=CH-(CH_2)n^2-$;

f)



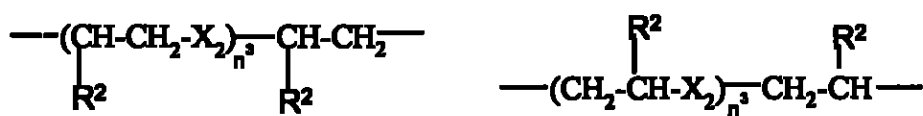
15 en donde:

n' y R^2 son como se definieron anteriormente, R^3 es H ó $-COCH_3$;

con la condición de que cuando Y es seleccionado de los radicales bivalentes mencionados bajo b) -f), el grupo $-ONO_2$ está enlazado a un grupo $-(CH_2)n'$;

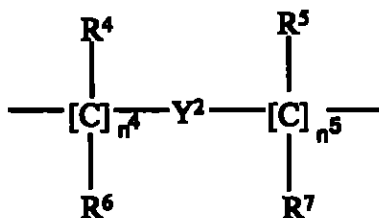
184

g)



en donde X_2 es $-\text{O}-$ ó $-\text{S}-$, n^3 es un entero desde 1 a 6, preferiblemente desde 1 a 4, R^2 es como se definió anteriormente;

5 h)



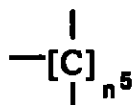
en donde:

n^4 es un entero desde 0 a 10;

n^5 es un entero desde 1 a 10;

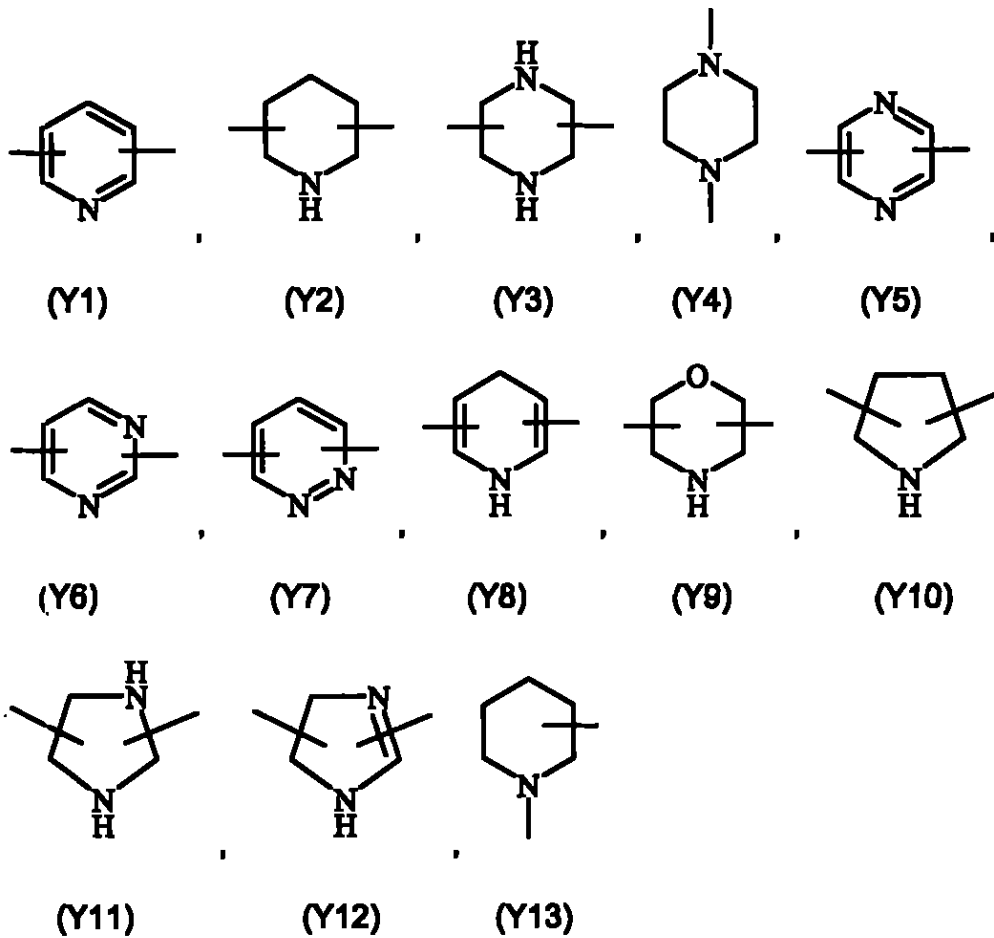
10 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 son los mismos o diferentes, y son H ó alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ recto o ramificado, preferiblemente R^4 , R^5 , R^6 , R^7 son H;

en donde el grupo $-\text{ONO}_2$ está enlazado a



en donde n^5 es como se definió anteriormente;

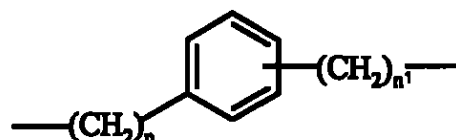
15 Y^2 es un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre,
y es seleccionado de



2. Un compuesto de la fórmula general (I) o una sal o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y es un radical bivalente del siguiente significado:

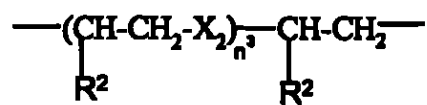
a) alquileno C₁-C₁₀ recto o ramificado, que está sustituido opcionalmente con T₀, en donde T₀ es como se definió anteriormente;

b)



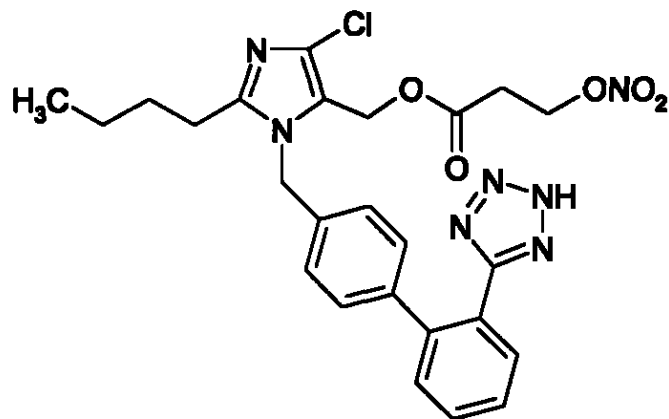
en donde n es un entero igual a 0 ó 1, y n' es un entero igual a 1; con la condición que el grupo -ONO₂ está enlazado a un grupo -(CH₂)_n';

g)

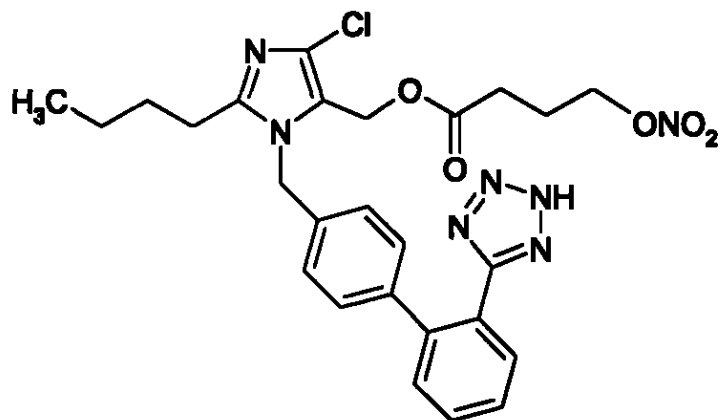


en donde X_2 es $-\text{O}-$ ó $-\text{S}-$, n^3 es un entero igual a 1 y R^2 es H.

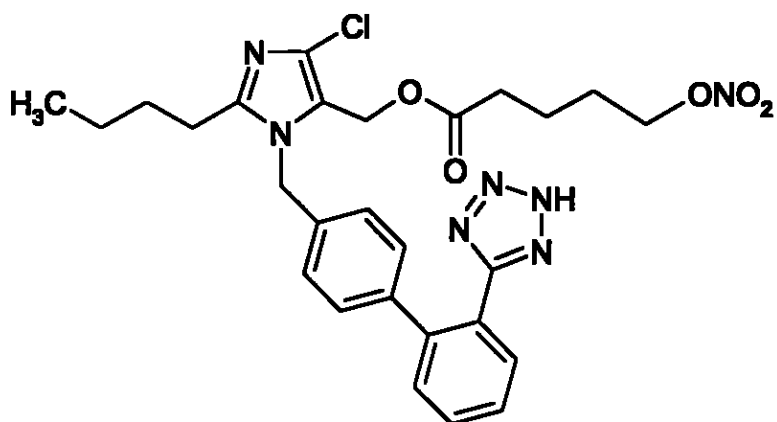
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 2, seleccionado del grupo que consiste de:



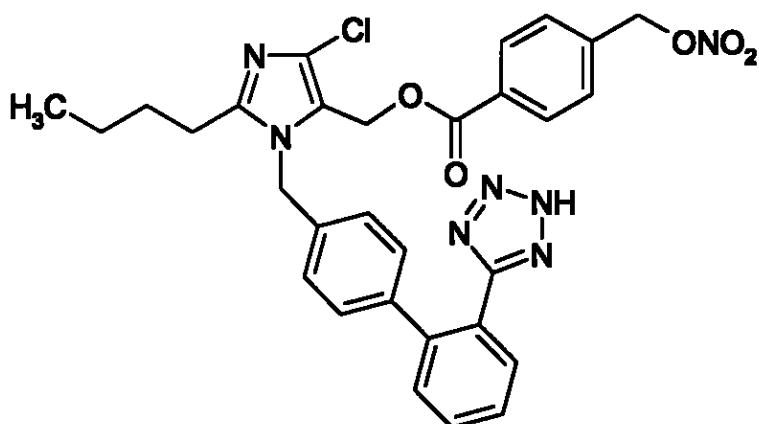
(1)



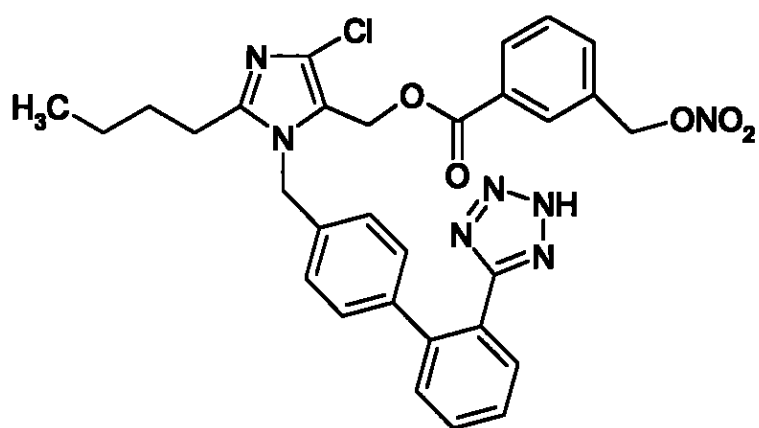
(2)



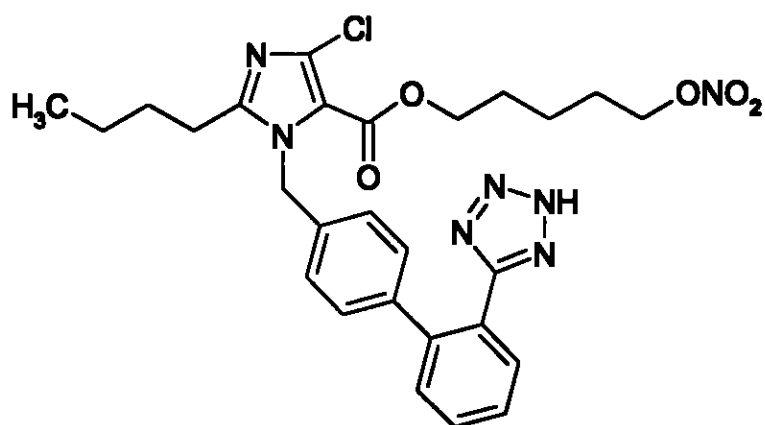
(3)



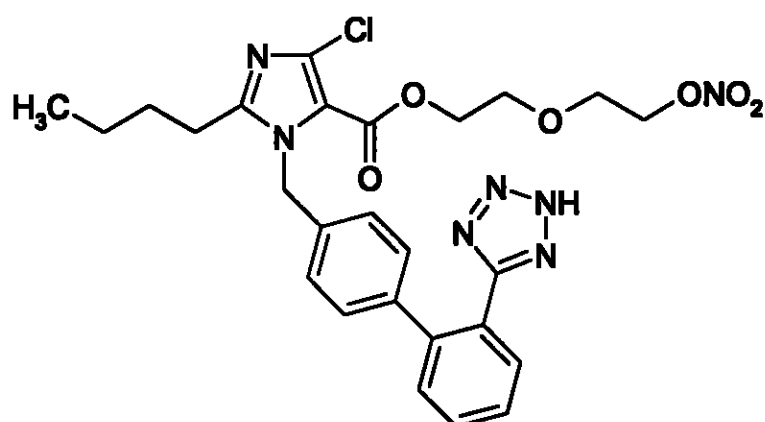
(4)



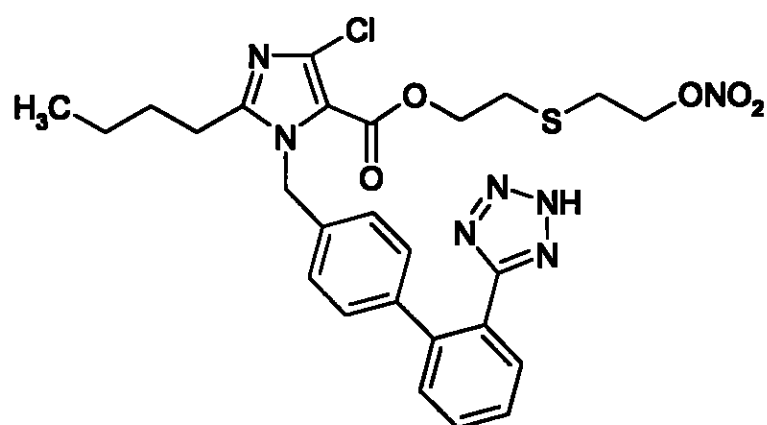
(5)



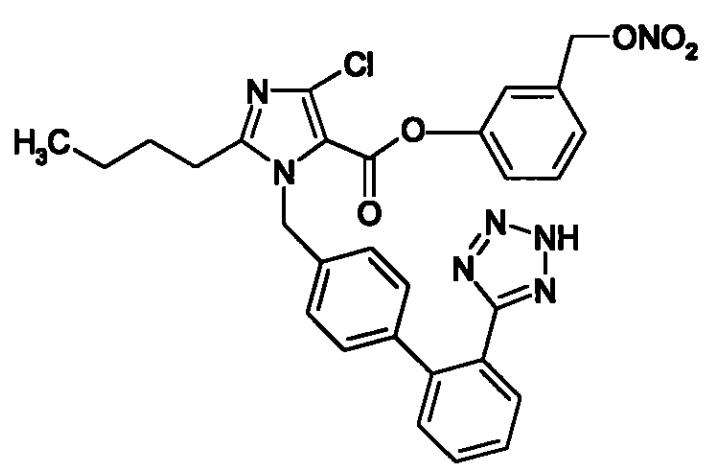
(9)



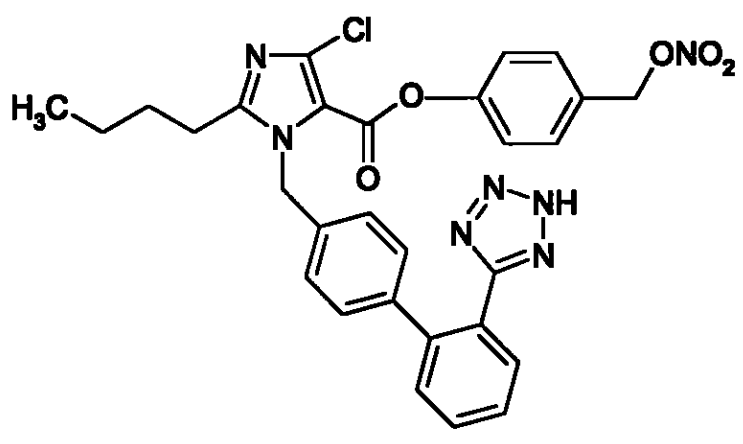
(10)



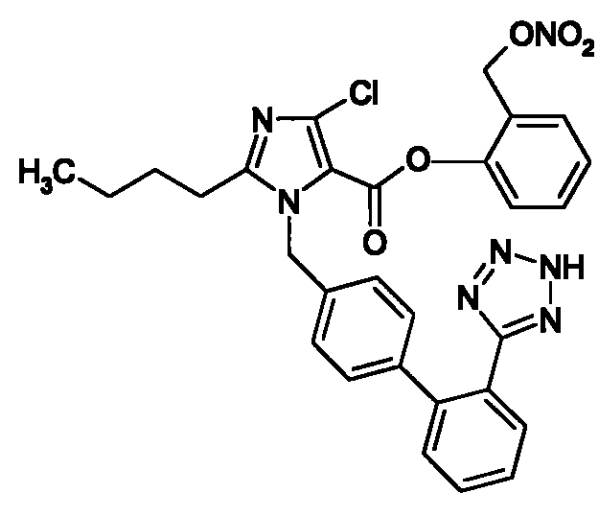
(11)



(12)

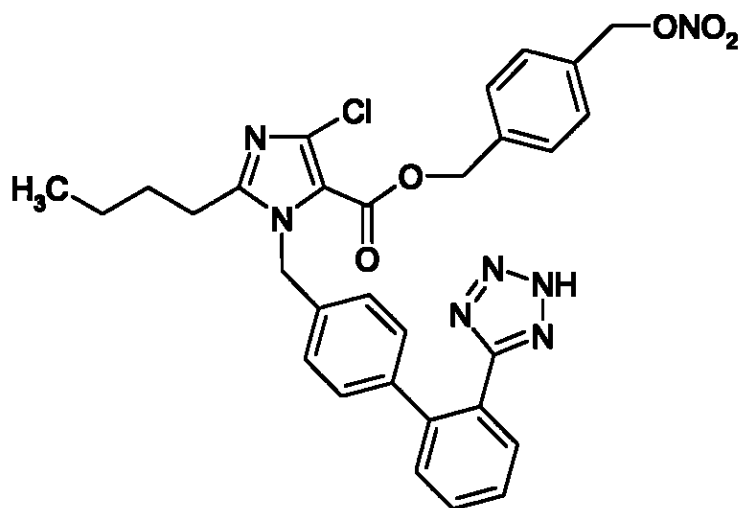


(13)

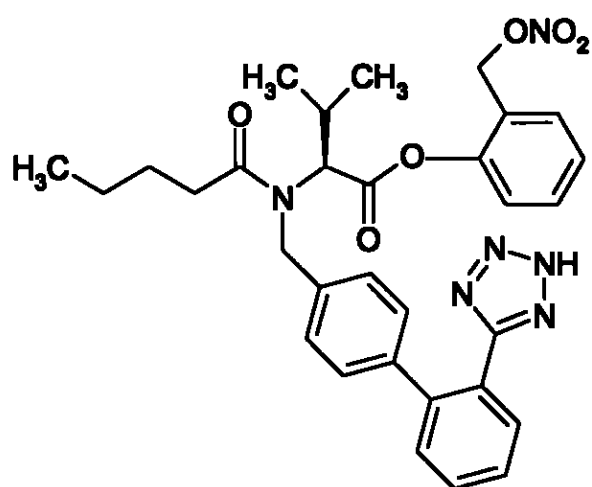


(14)

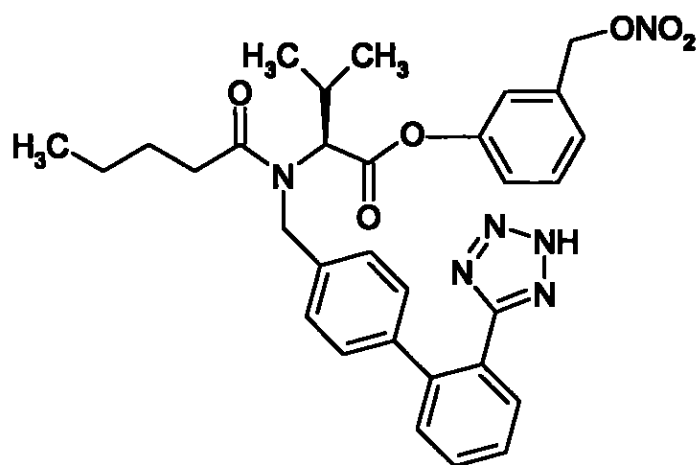




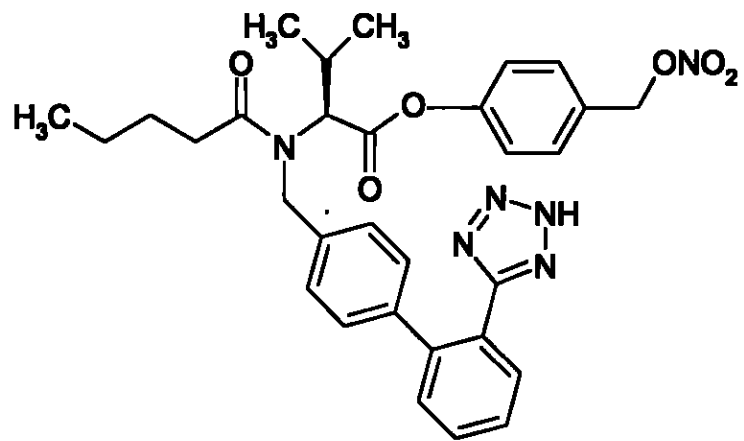
(17)



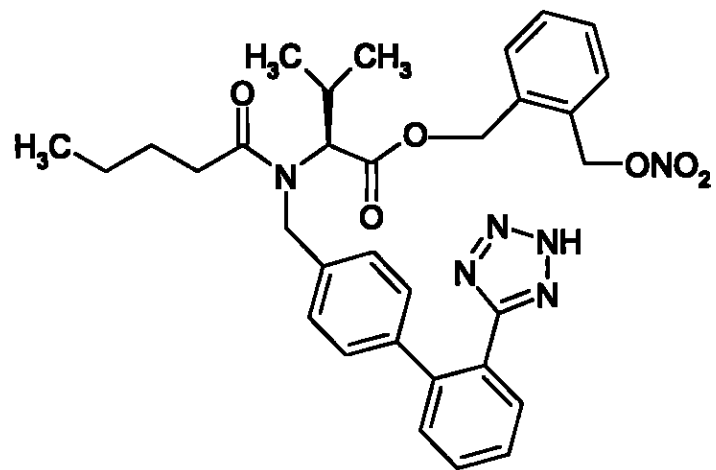
(18)



(19)

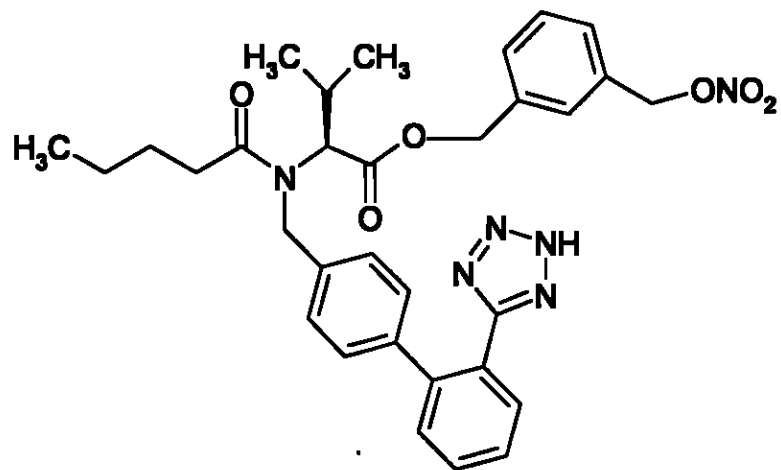


(20)

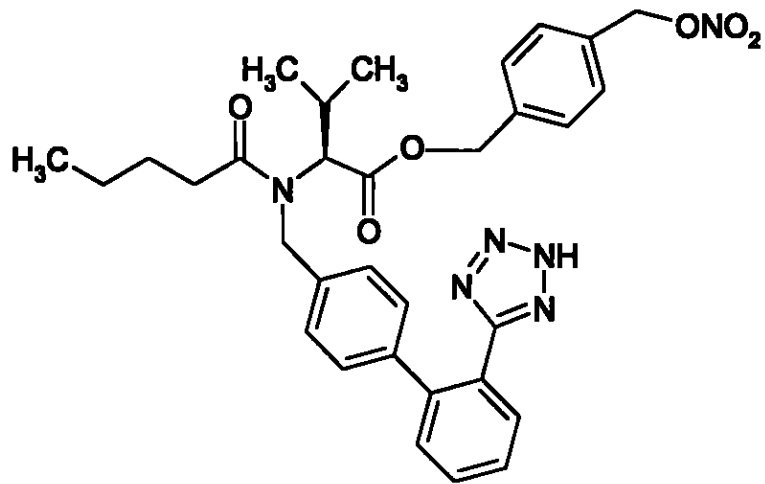


(21)

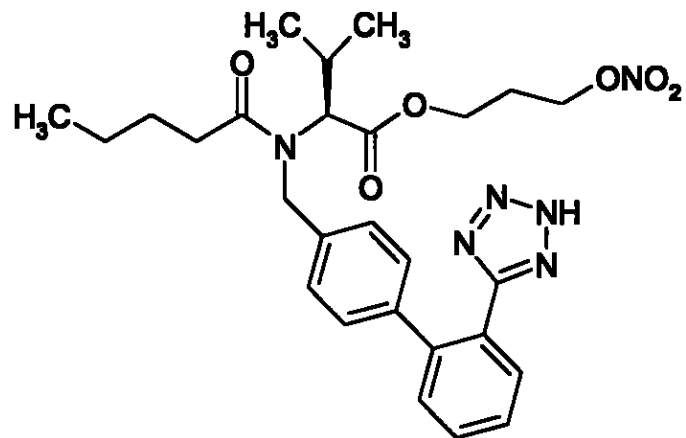
5



(22)

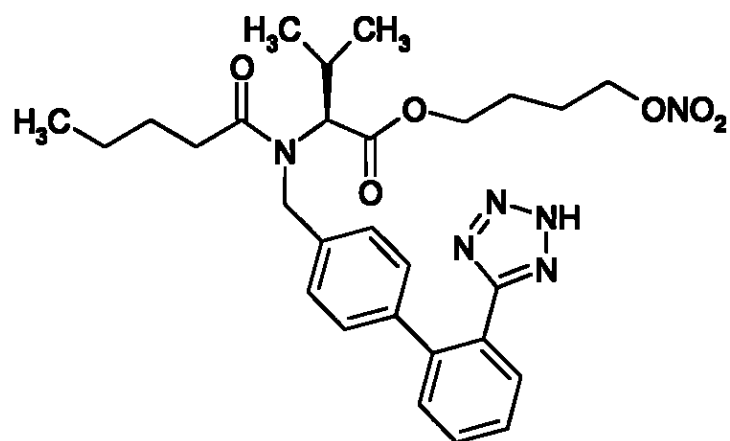


(23)

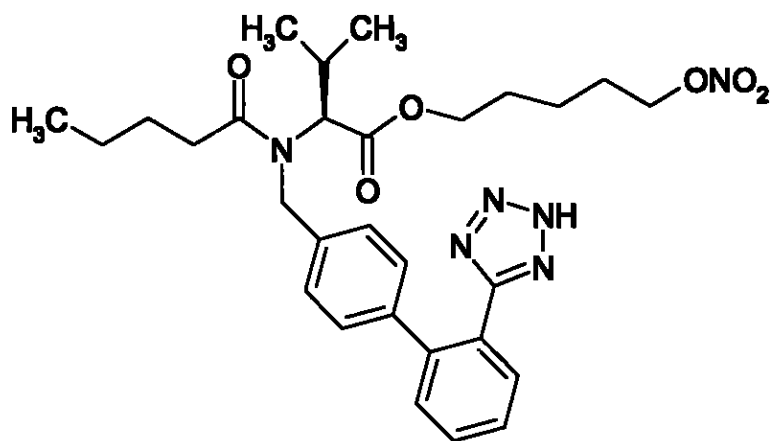


(24)

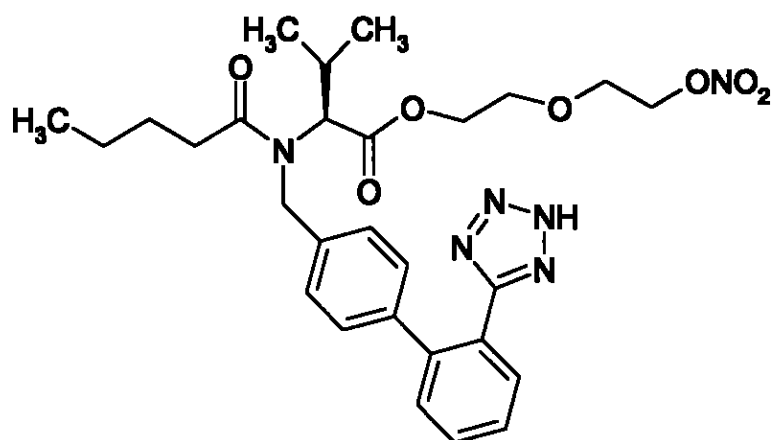
5



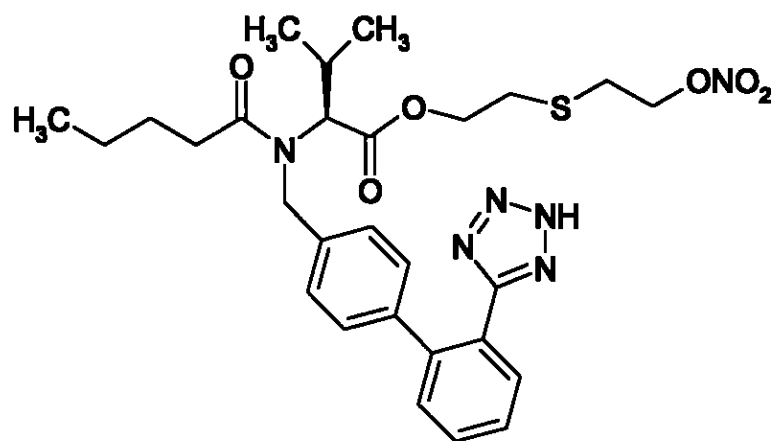
(25)



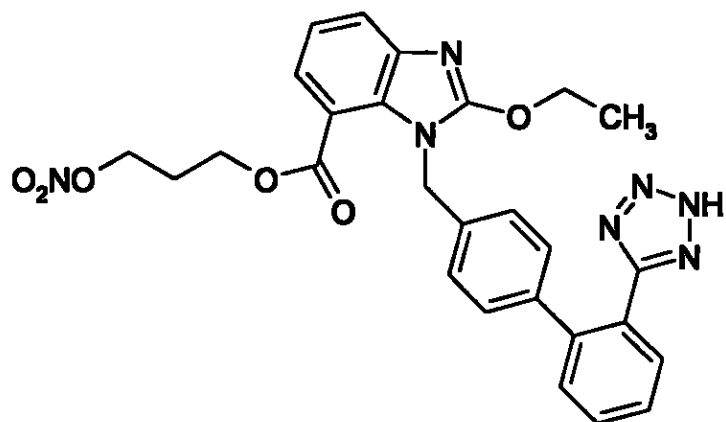
(26)



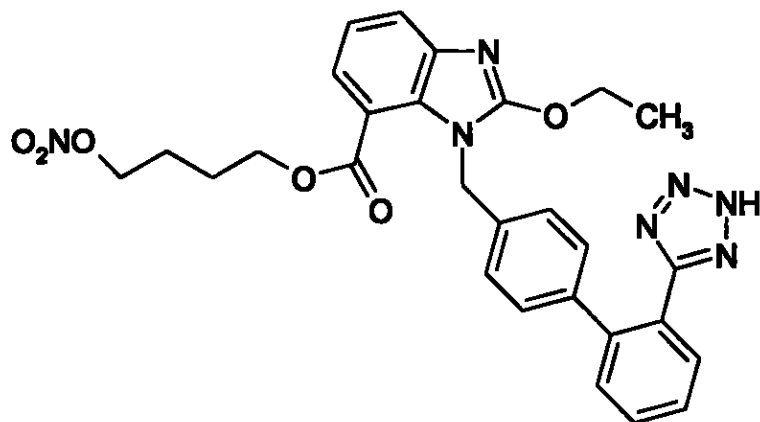
(27)



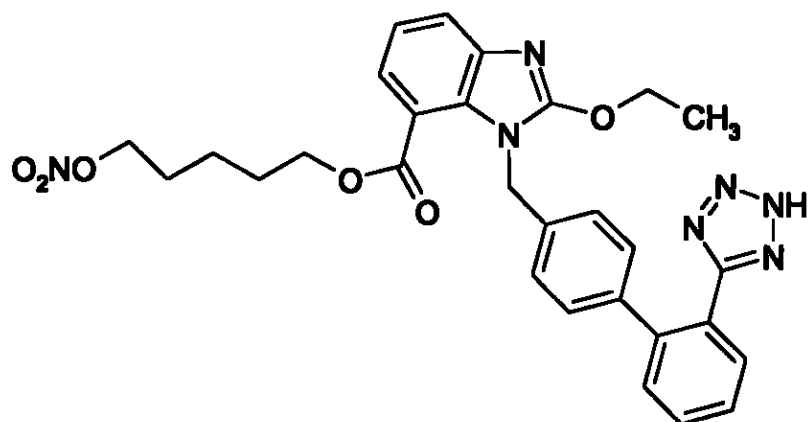
(28)



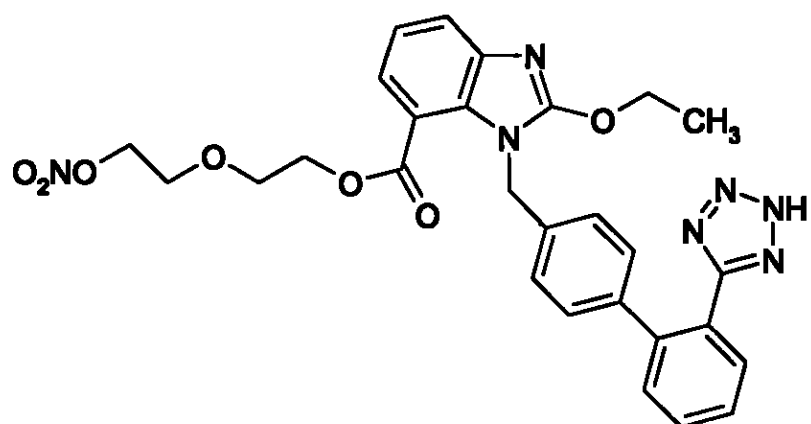
(29)



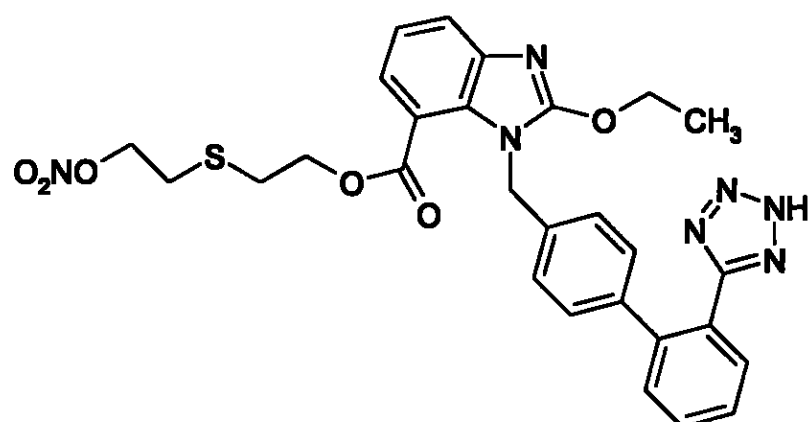
(30)



(31)

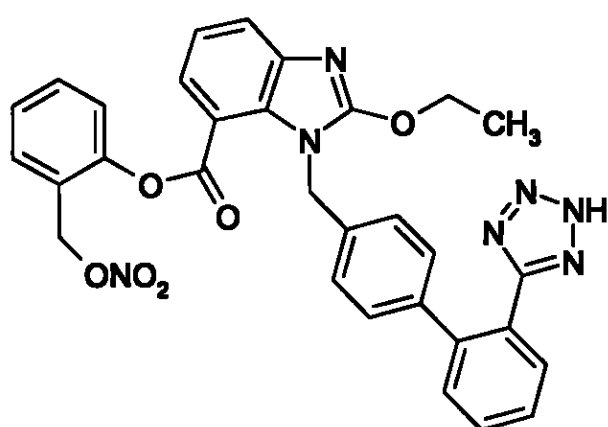


(32)

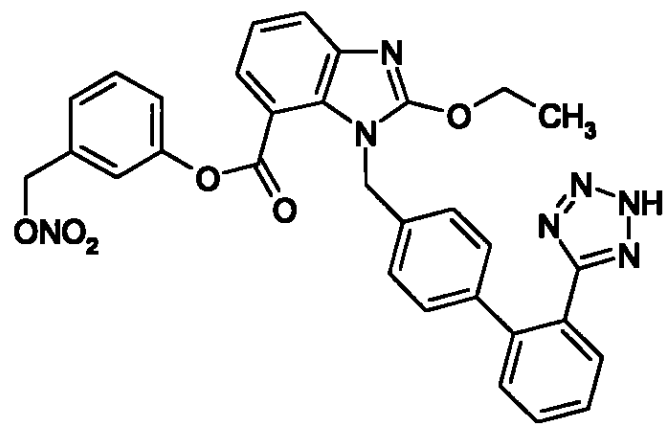


(33)

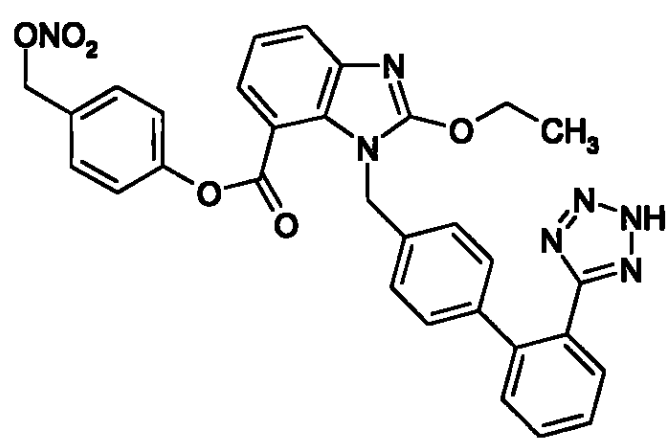
5



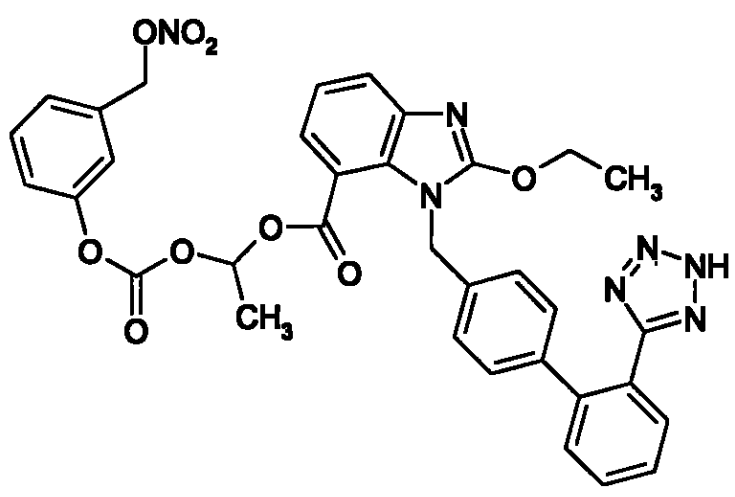
(34)



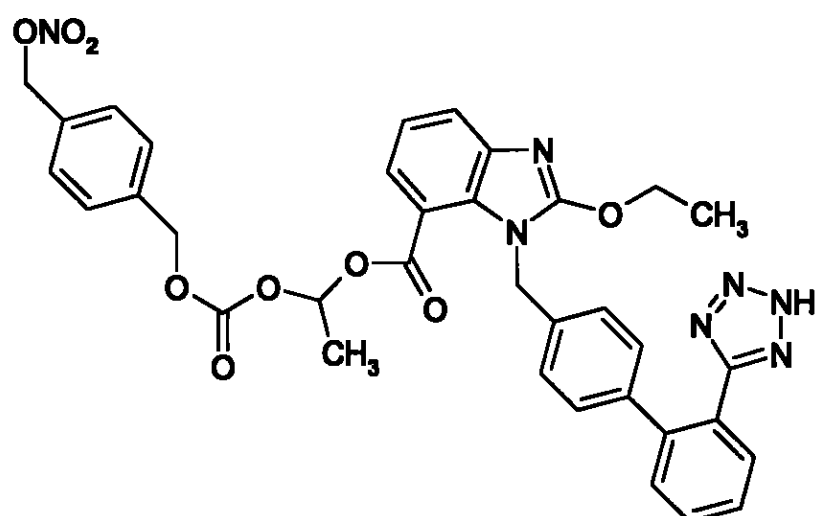
(35)



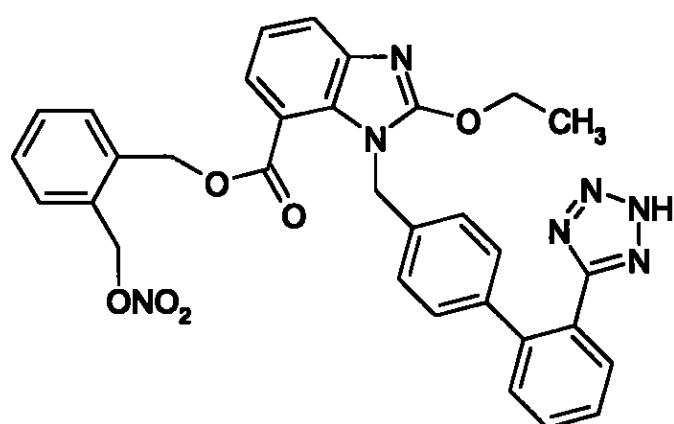
(36)



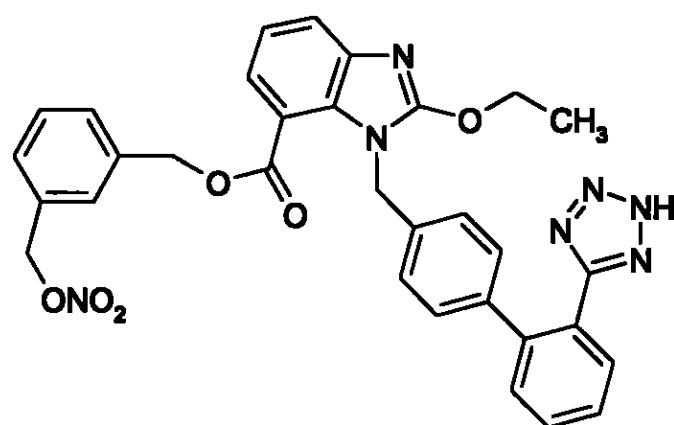
(37)



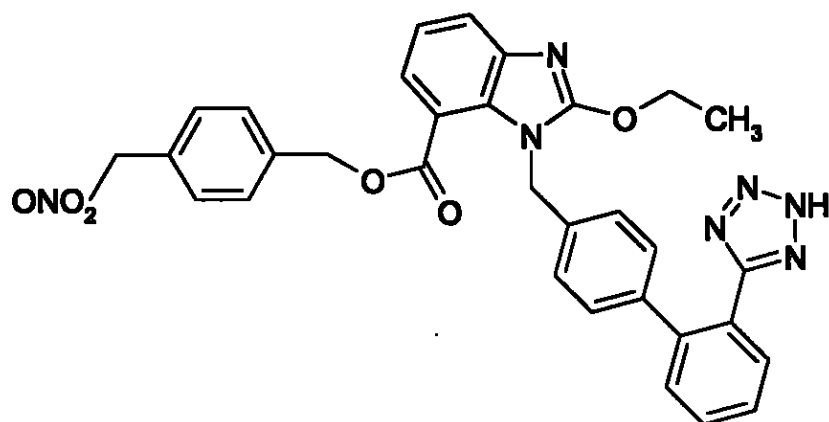
(38)



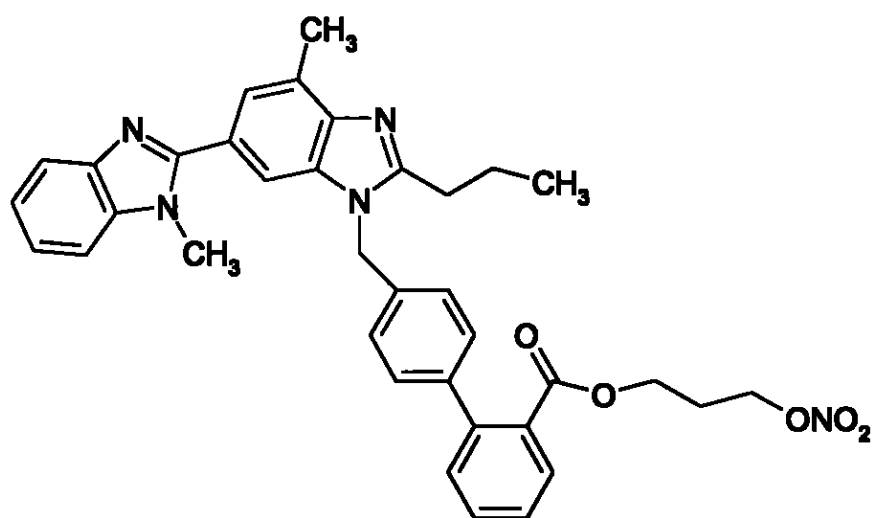
(39)



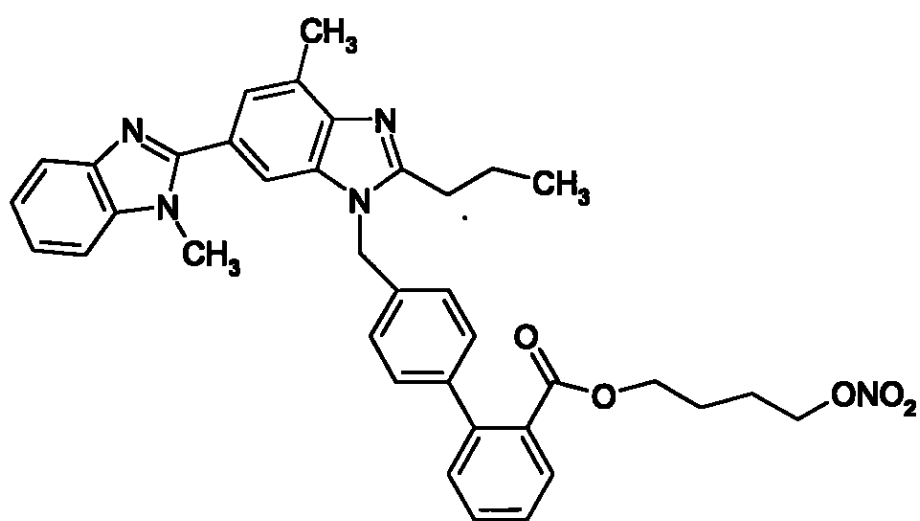
(40)



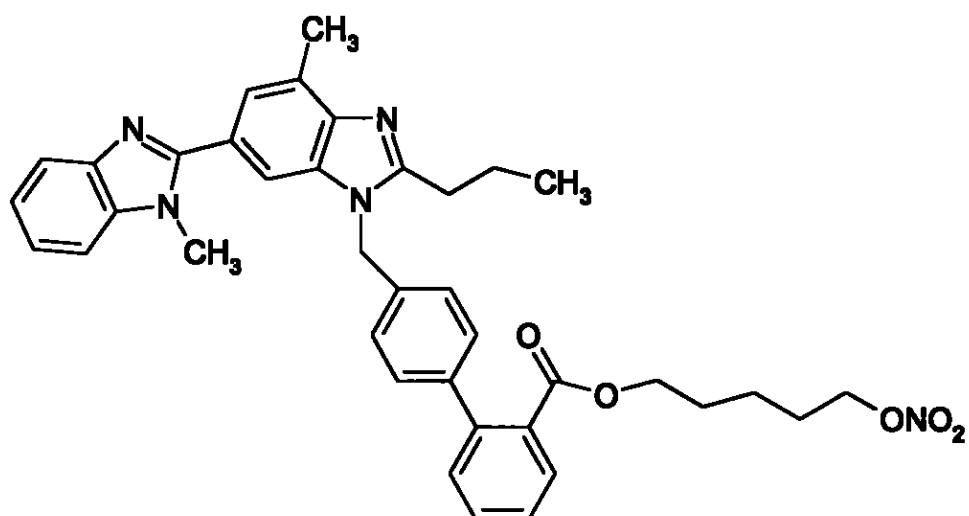
(41)



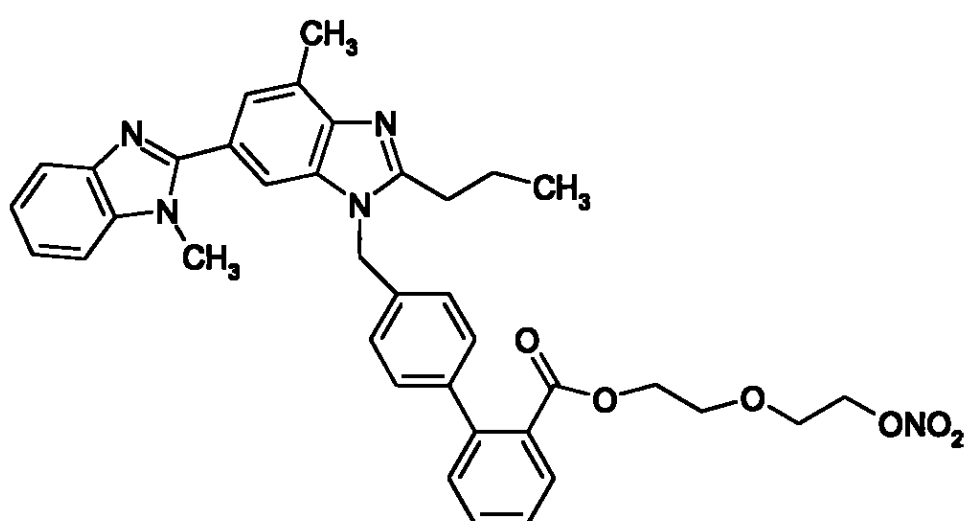
(42)



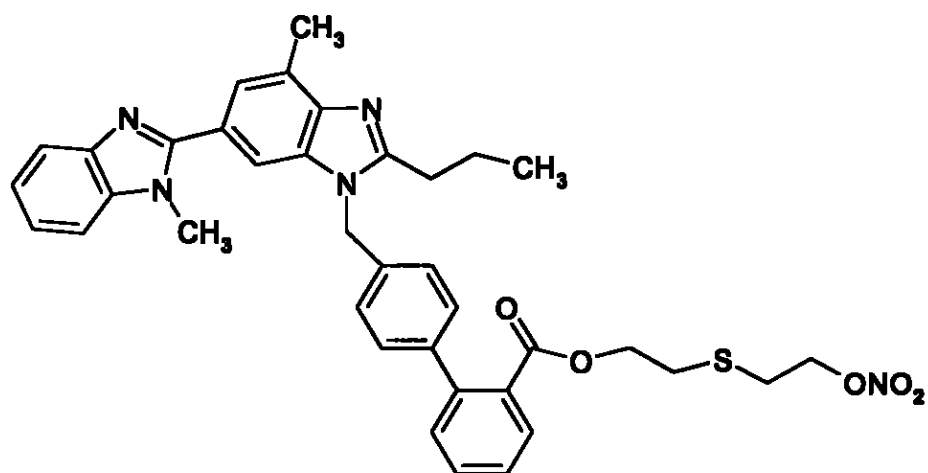
(43)



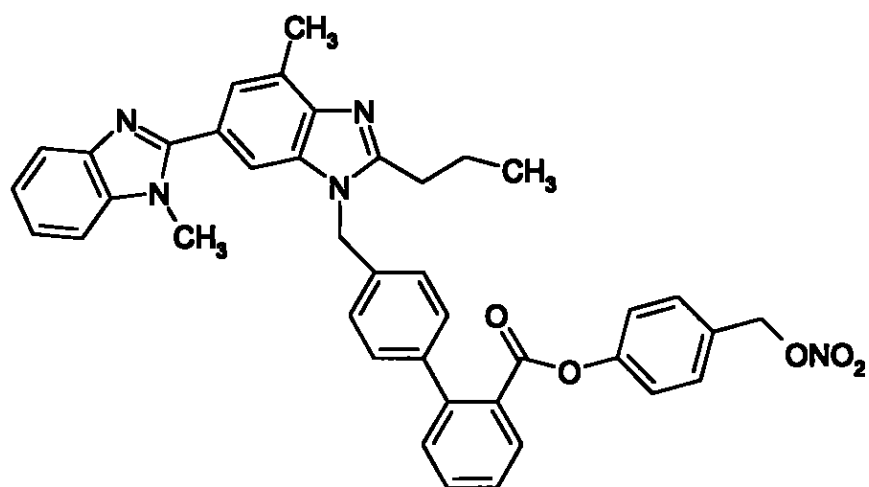
(44)



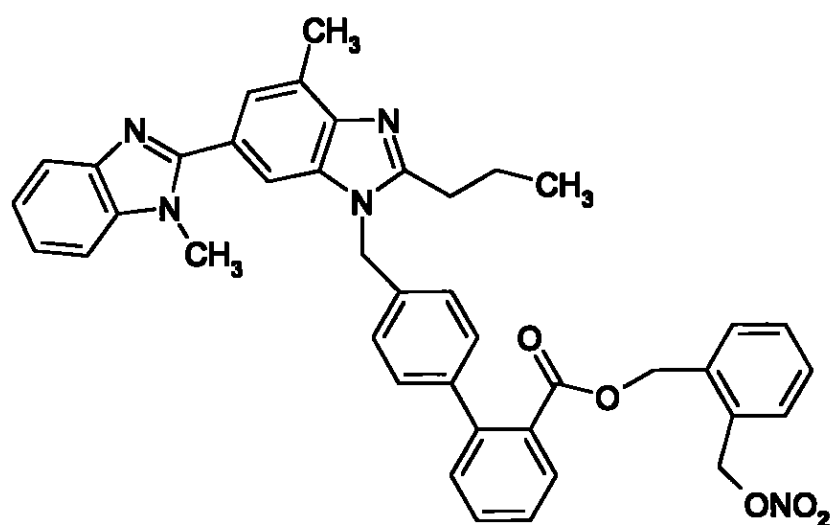
(45)



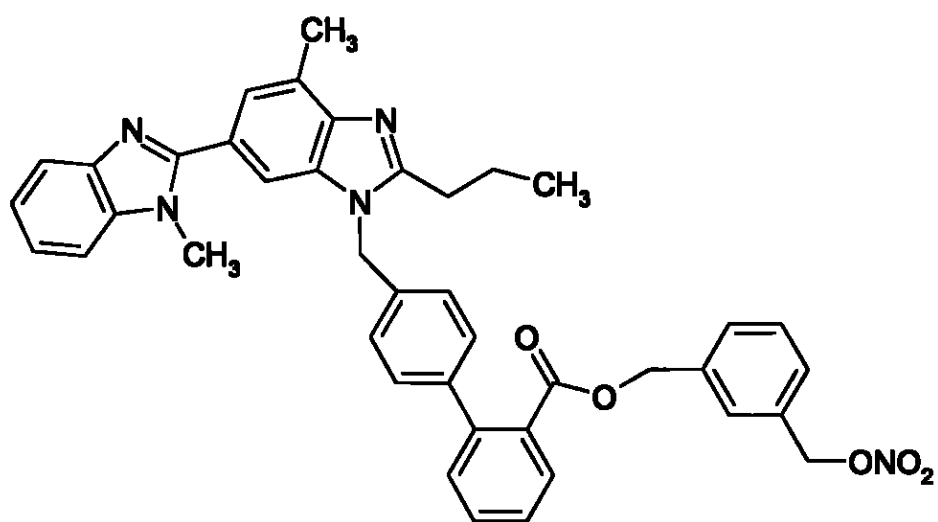
(46)



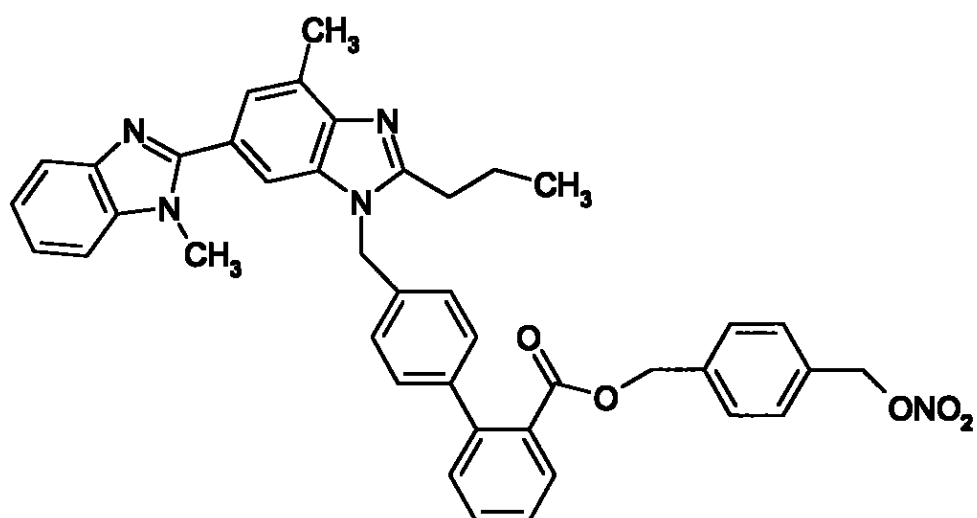
(49)



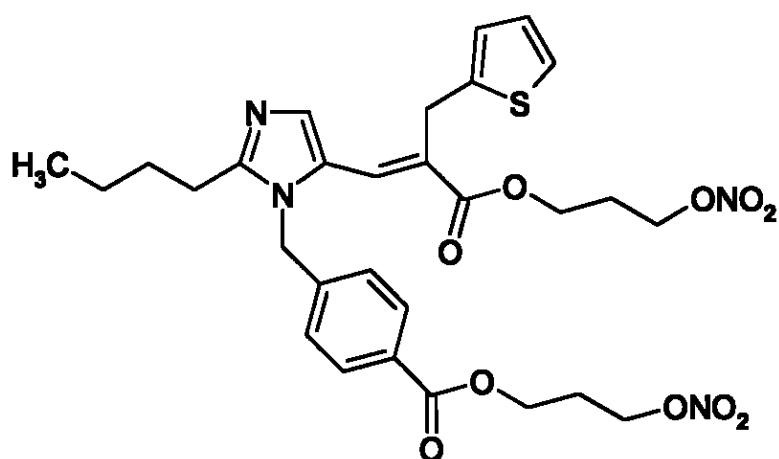
(50)



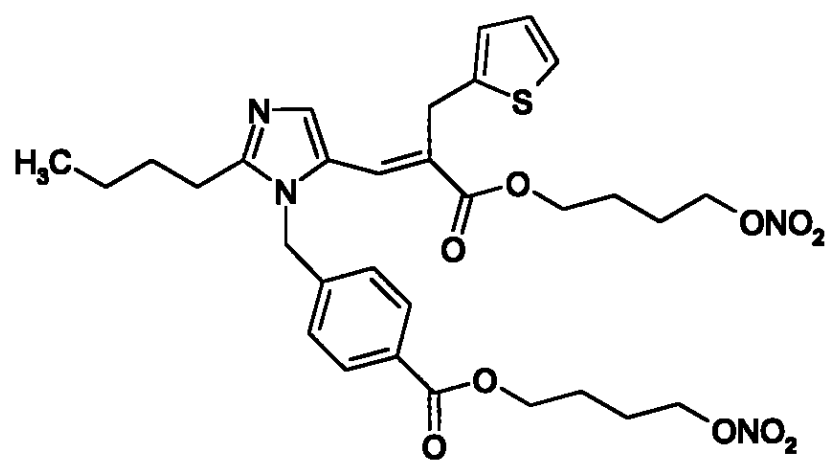
(51)



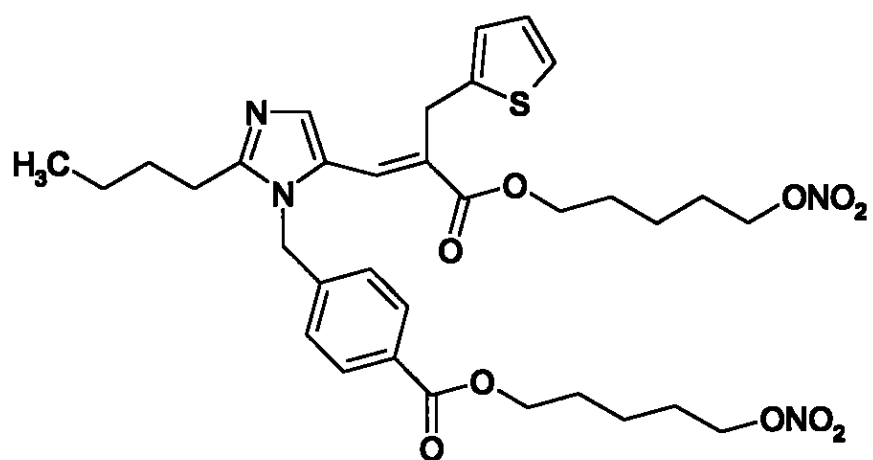
(52)



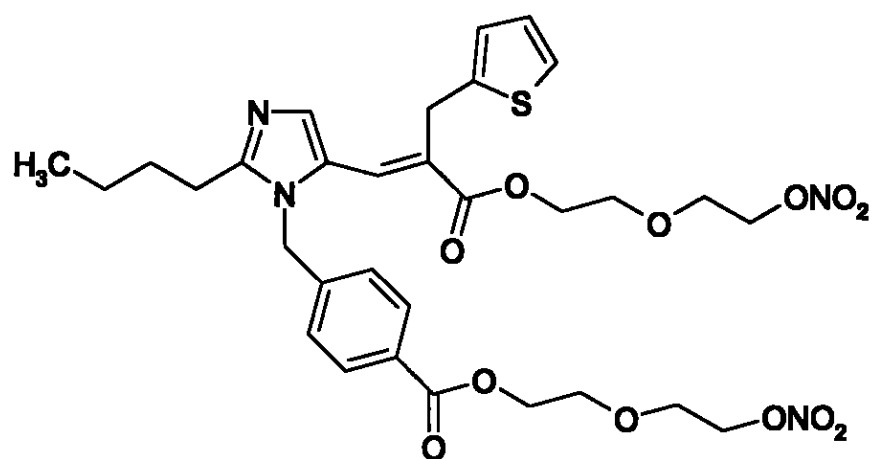
(53)



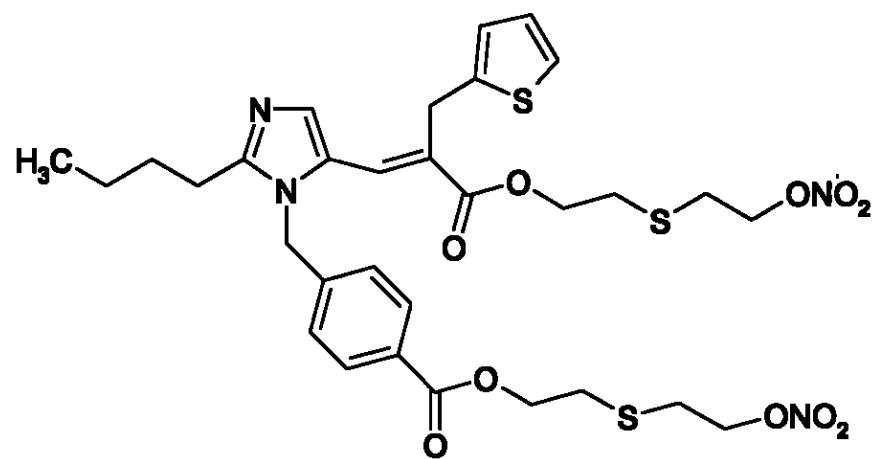
(54)



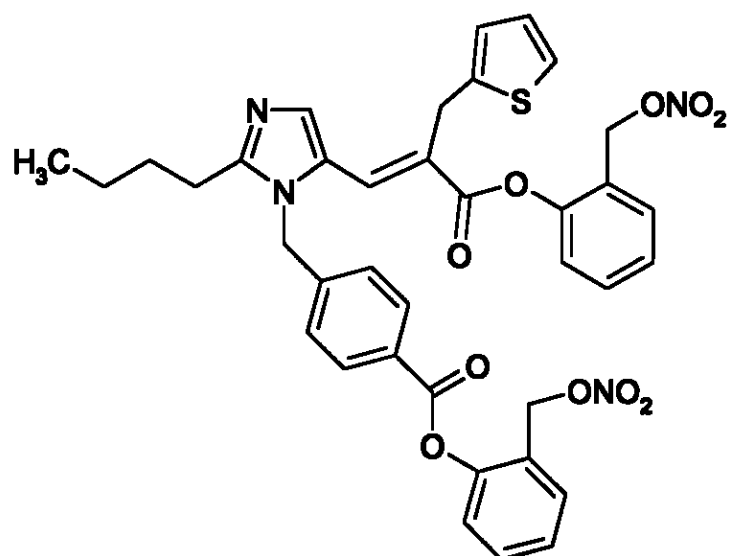
(55)



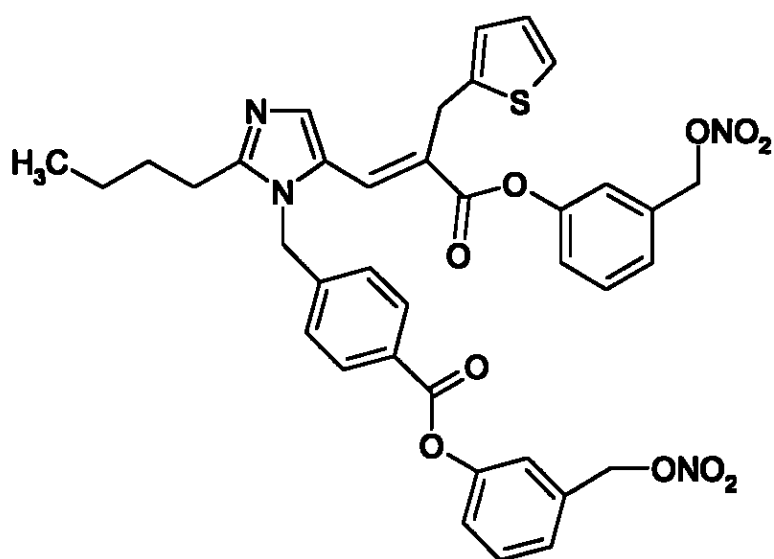
(56)



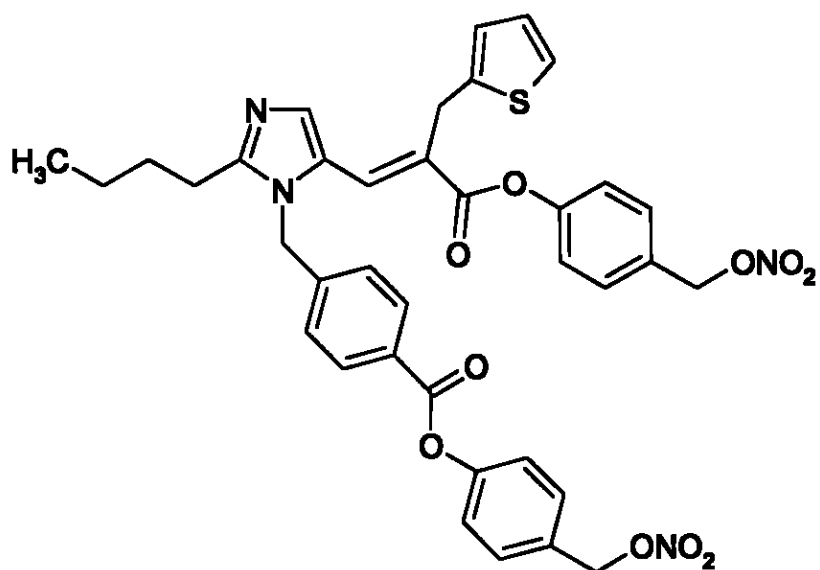
(57)



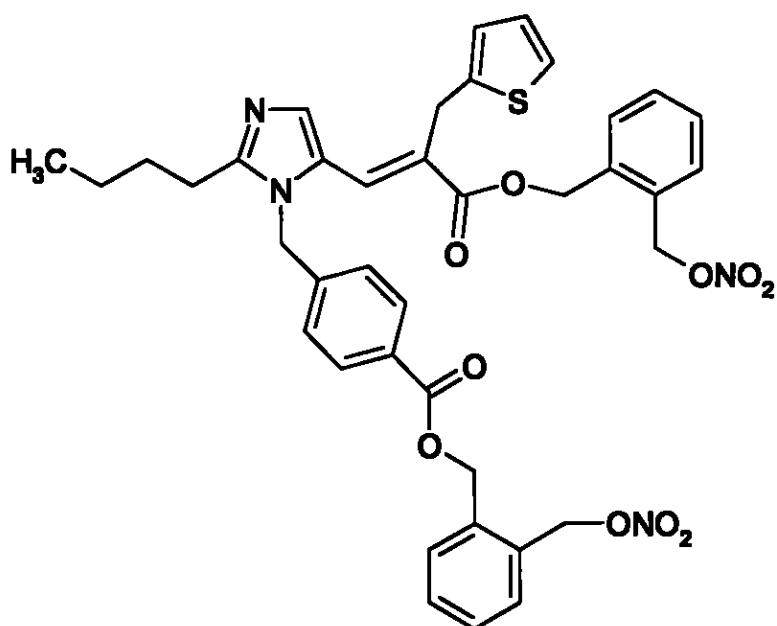
(58)



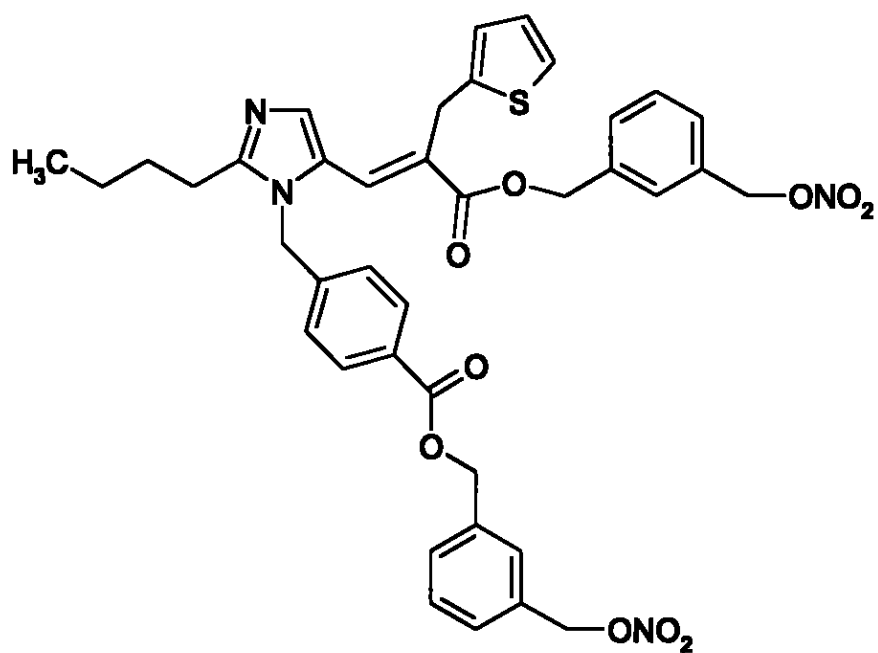
(59)



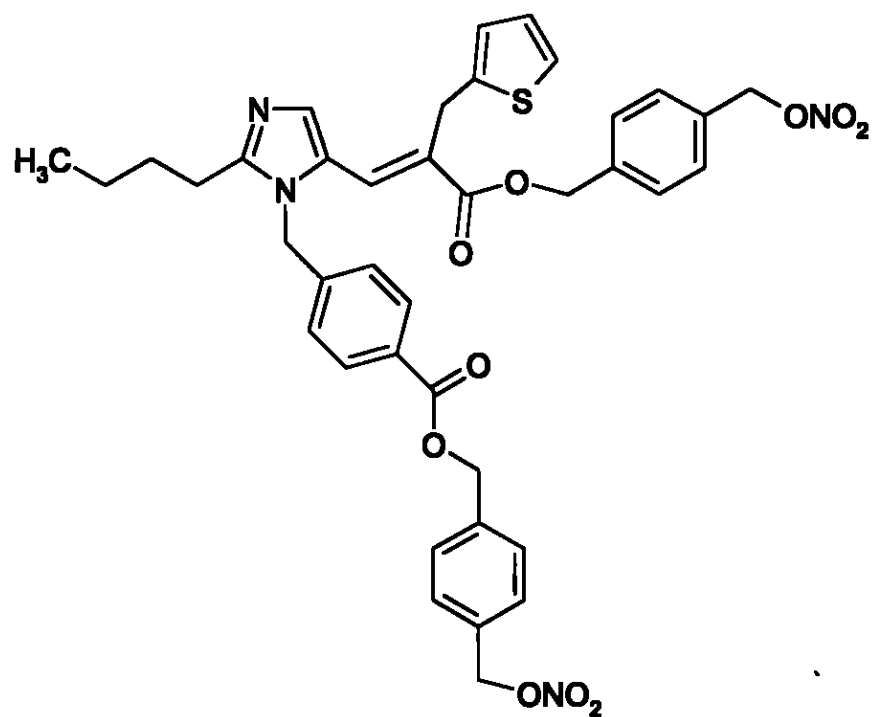
(60)



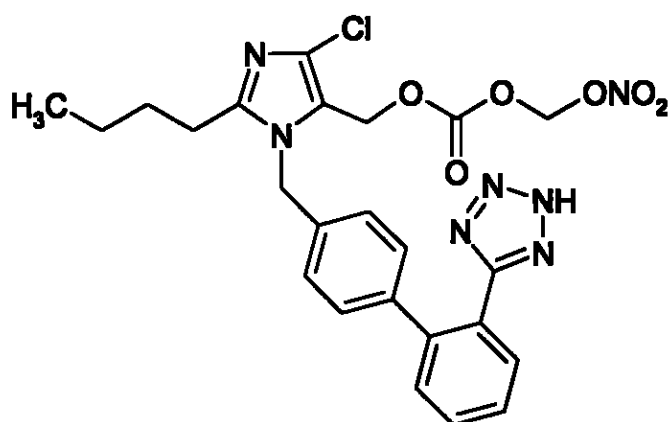
(61)



(62)

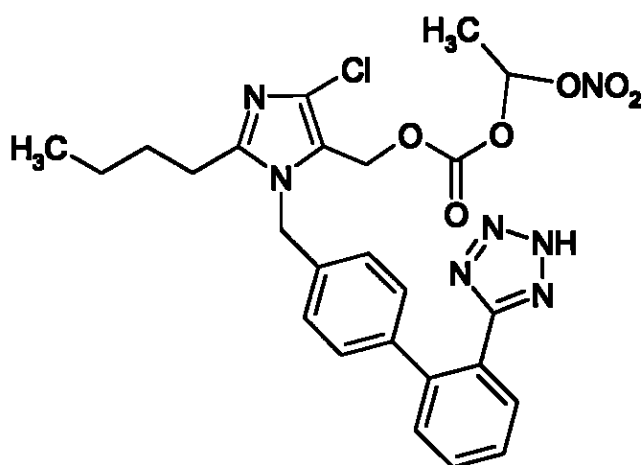


(63)



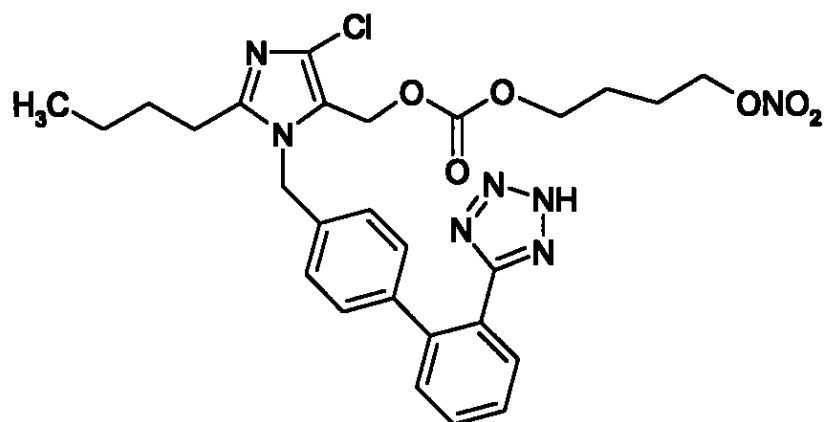
(64)

5

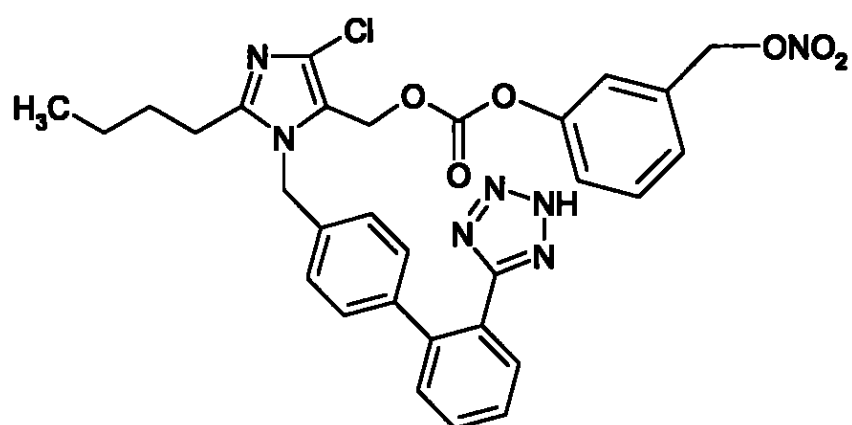


(65)

21

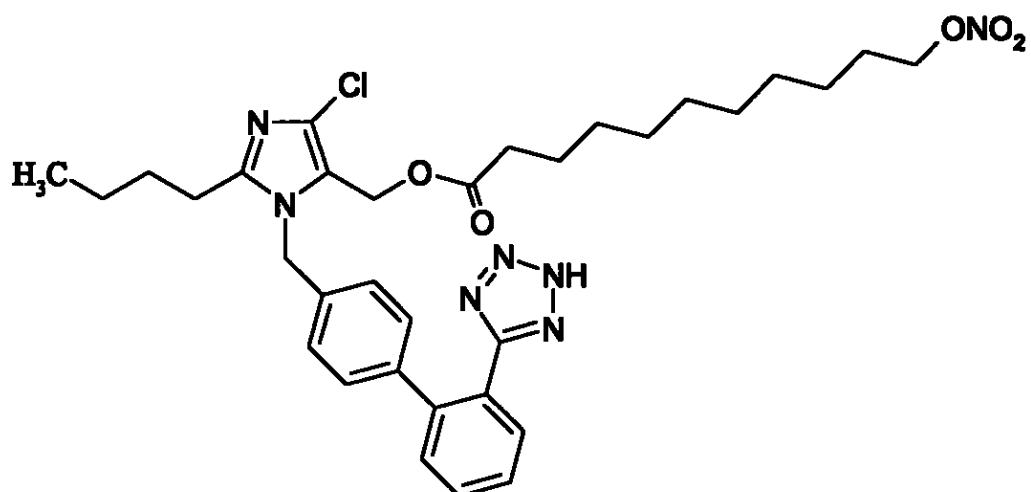


(66)

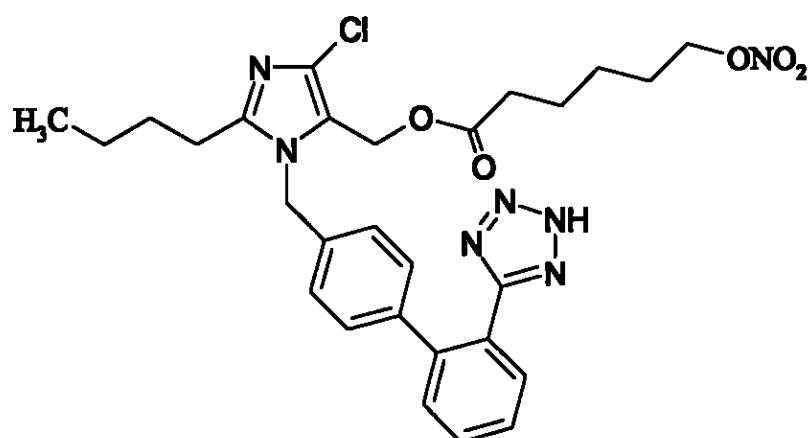


(67)

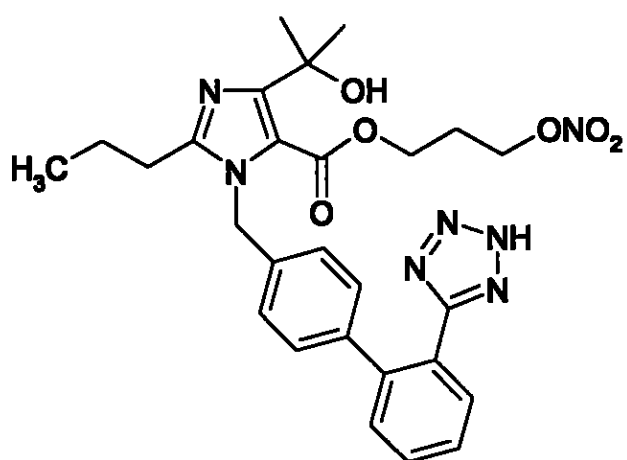
5



(68)

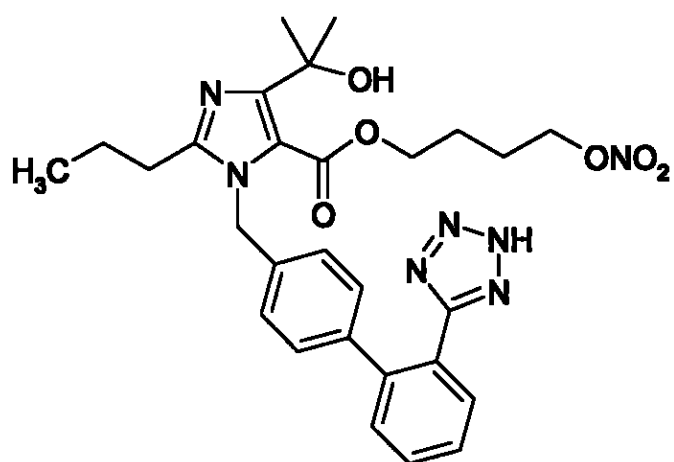


(69)

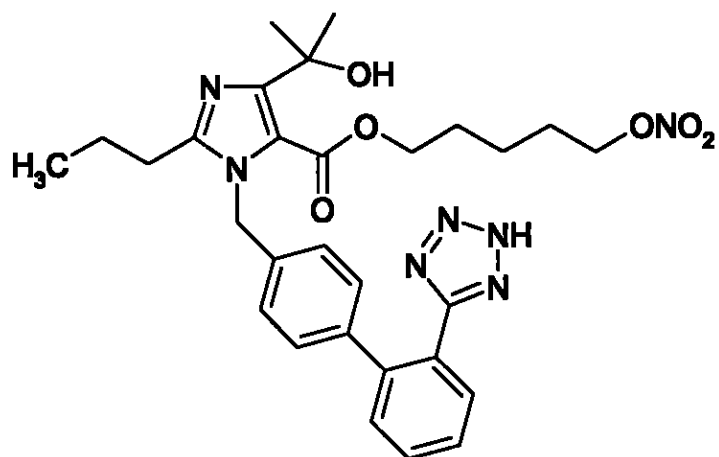


(70)

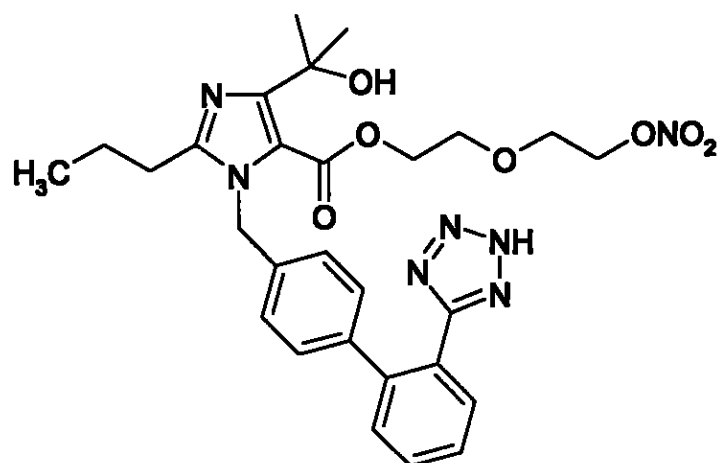
5



(71)

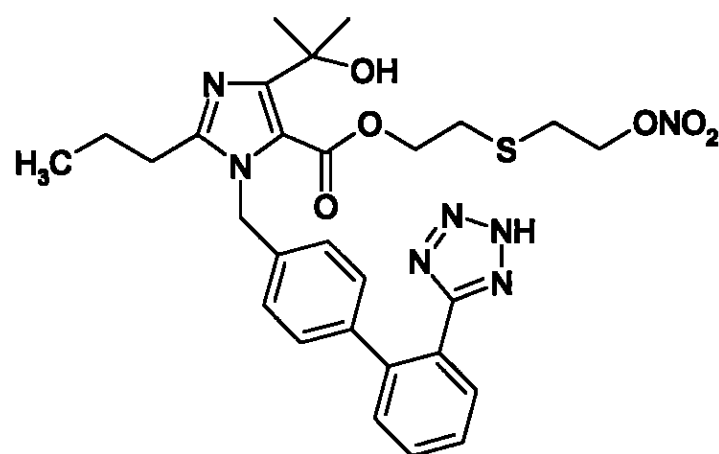


(72)

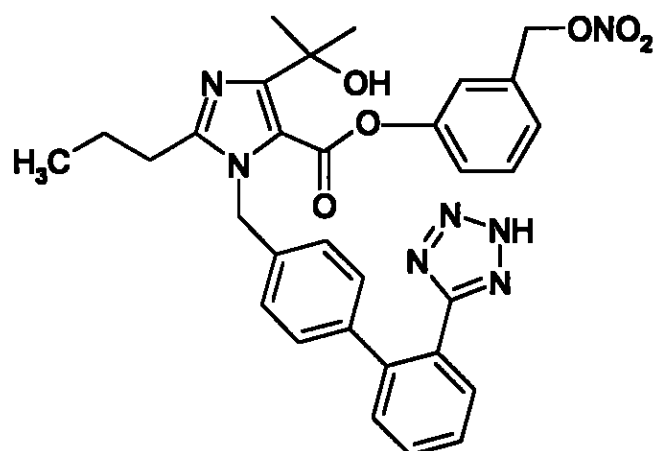


(73)

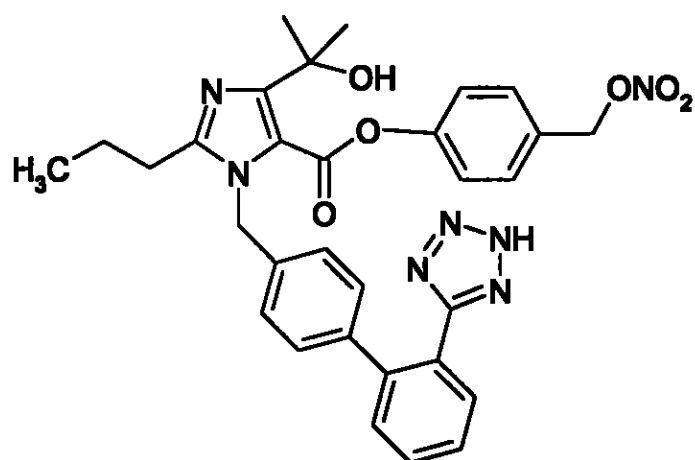
5



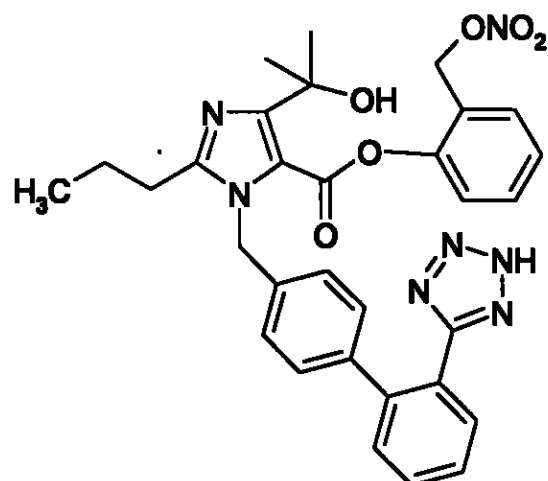
(74)



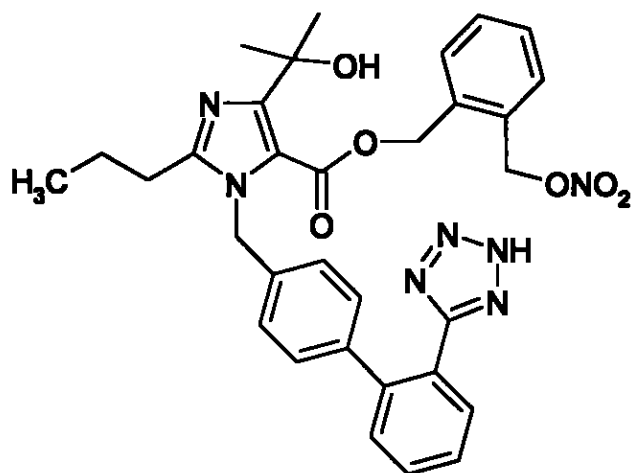
(75)



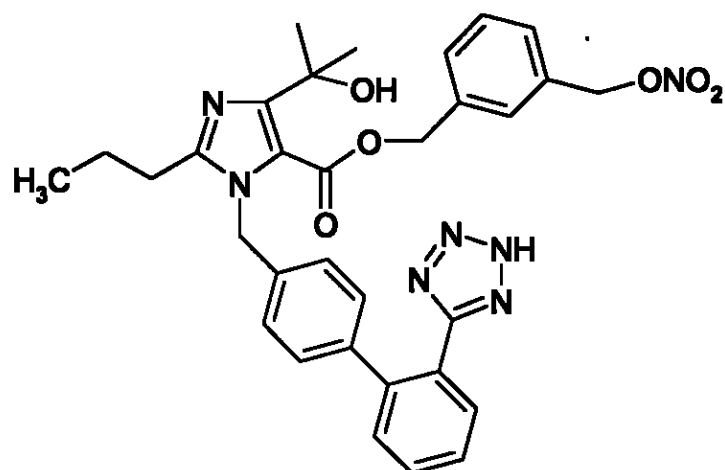
(76)



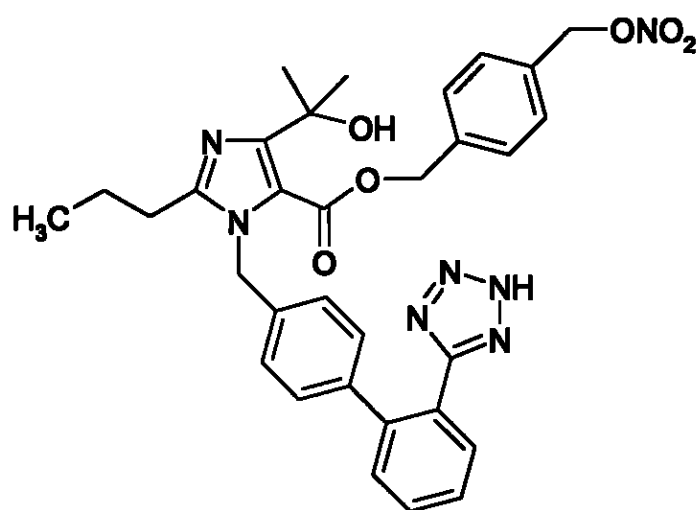
(77)



(78)



(79)



(80)

4. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3 para su uso como un medicamento.

5 5. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula general (I) o una sal o esteroisómero del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3.

10 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en una forma adecuada para la administración oral, parenteral, rectal, tópica y transdérmica, por inhalación en spray o aerosol o dispositivos de iontoforesis.

7. Composición farmacéutica líquida o sólida para la administración oral,
15 parenteral, rectal, tópica y transdérmica o de inhalación en la forma de tabletas, cápsulas y pastillas eventualmente con recubrimiento entérico, polvos, gránulos, geles, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, formas inyectables, supositorios, en parches transdérmicos o liposomas, que contienen un compuesto de la fórmula (I) o una sal o esteroisómero del mismo
20 de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I), al menos un compuesto empleado para tratar una
25 enfermedad cardiovascular y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto empleado para tratar la enfermedad cardiovascular es seleccionado del grupo que consiste de: inhibidores ACE, inhibidores de reductasa HMGC_oA, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, antitrombóticos tal como aspirina, inhibidores ACE nitrados, inhibidores de reductasa HMGC_oA nitrados, bloqueadores beta-adrenérgicos nitrados, aspirina nitrada y diuréticos nitrados.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

223
219

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	6 18270
	Solicitud internacional	EP2004/051550
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4315

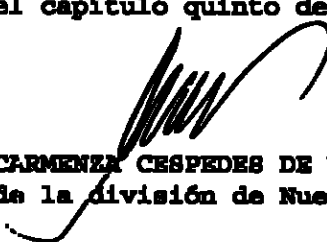
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad NICOX S.A., con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

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

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


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR 2006
jramos