

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



DVN
NOV

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-75951

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ACIDO 7-[4-[2-(2,6-DICLORO-4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL]-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-6-CARBOXILICO
COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61P 9/12; C07D 471/08

71. SOLICITANTE ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

DOMICILIO ALLSCHWIL, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 25 JUL 2007

SS

PETITORIO



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.**

Dirección: Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Allschwil, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

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: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BEZENCON, Olivier; BUR, Daniel; FISCHLI, Walter; REMEN, Lubos; RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia; SIFFERLEN, Thierry y WELLER, Thomas.

Dirección: Äussere Baselstrasse 137, CH-4125 Riehen; Im Rosengarten 24, CH-4106 Therwil; Obertorweg 64, CH-4123 Allschwil; Kurzellängeweg 28, CH-4123 Allschwil; 12, Rue Des Beaux Prés, F-68440 Dietwiller; 6, Rue De Thann, F-68116 Guewenheim y Hoelzlistrasse 58, CH-4102 Binningen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/050285

Fecha: 26/01/06

Publicación Internacional No. WO 2006/079988 A1

Fecha: 03/08/06

⑥

Título (54)

"CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ÁCIDO 7-{4-[2-(2,6-DICLORO-4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL}-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-6-CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61P 9/12; C07D 471/08

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

28/01/05

(31) Número de Solicitud

PCT/EP2005/000842

⑨

Comprobante de Pago No. 07-58,749

Fecha: 19 de Julio de 2007

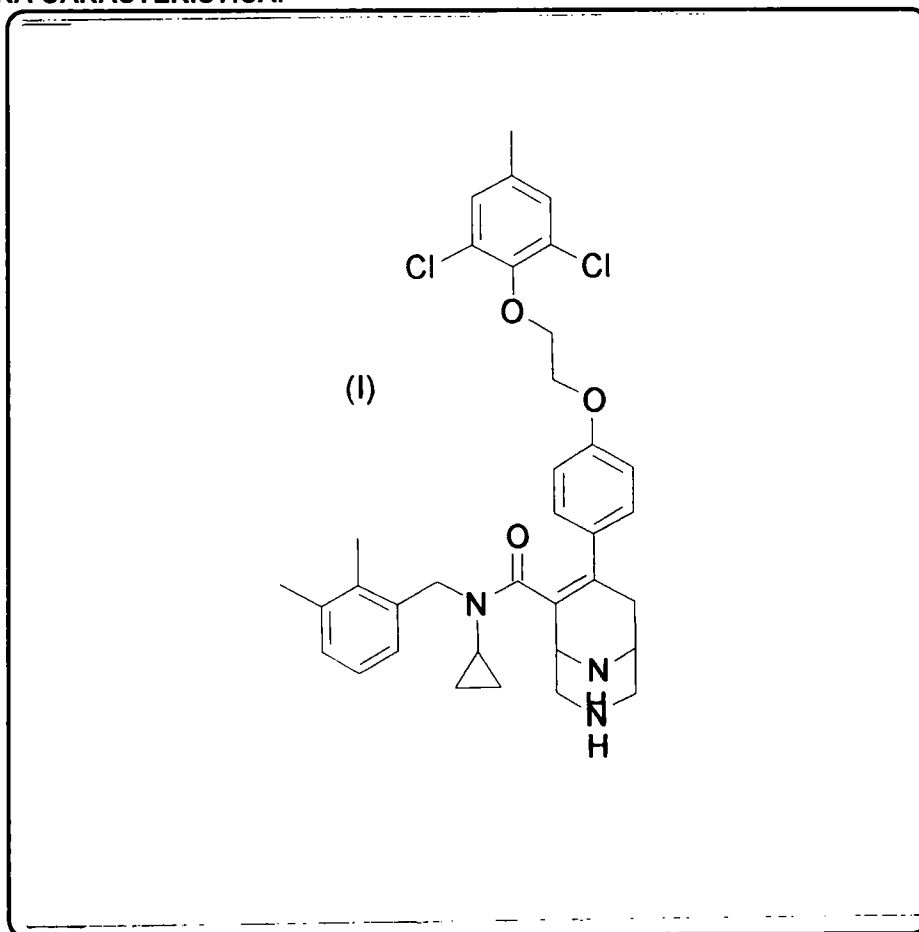
10

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 examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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 y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-075951- -00000-0000

Fecha: 2007-07-25 16:54:54

Tra 11 PATENTEIYII

Act 411 PRESENTACION

Dep 2020 NUECREACIONI

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 58,749
FECHA : JULIO 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55092745	19/07/2007	10,960,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.2004-11-10-538 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

PODER

Colombia --

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ por **Actelion Pharmaceuticals Ltd.**

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español

Dado y firmado el 15 de septiembre del 2004

Actelion Pharmaceuticals Ltd

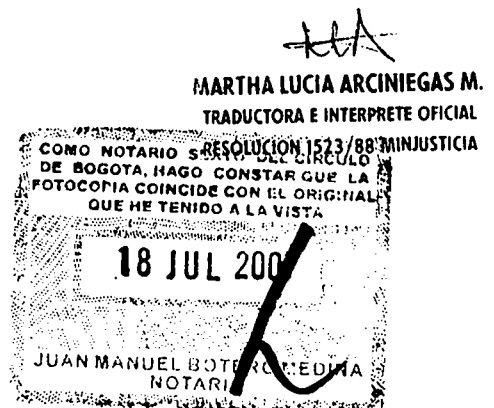
(firma ilegible)

Legalización

Yo, el suscrito notario público del Cantón de Basilea (Suiza), legalizo aquí la autenticidad de las anteriores firmas de Actelion Pharmaceuticals Ltd, una sociedad limitada, con su sede de negocios registrada en CH-4123 Allschwill, firmado por Dr. Marian BOROVSKY (fecha de nacimiento el 25 de septiembre de 1969), ciudadano suizo (natural de Pratteln); residente el Liestal y por el Dr. Frank Schager (con fecha de nacimiento el 25 de julio de 1968), ciudadano alemán, con residencia en Lörrach (Alemania) con derecho para firma colectivamente por dos personas de la compañía, a quienes conozco personalmente.

Laufen, el 22 de octubre del 2004

(firma ilegible)



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
2. Este documento público
ha sido firmado por Bernhard Simonetti
3. actuando en calidad de NOTARIO
4. lleva el sello/estampilla de Bernhard Simonetti, NOTARIO PUBLICO,

CERTIFICADO

5. en Liestal
6. Octubre 26, 2004
7. Cancillería de Estado del Cantón de Basel -. Landshaft
8. No. 2826
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Diana Boner

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa
de su original en inglés de la cual se deja copia para futuras referencias.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

460848
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 12 A 11:17
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



Colombia -

Los abajo firmados,
Una sociedad organizada y existente bajo
las leyes de Suiza.



Creative Science for Advanced Medicine

Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbstrasse 16
CH-4123 Allschwil
Switzerland

con domicilio en

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

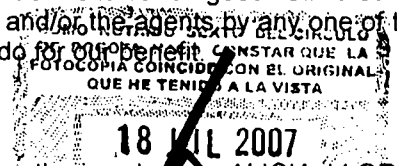
The undersigned, A Corporation organized and existing under the laws of Switzerland.
Actelion Pharmaceuticals Ltd.

domiciled at

Gewerbstrasse 16
CH-4123 Allschwil
Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this Allschwil, September 15, 2004

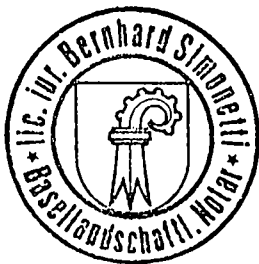
Actelion Pharmaceuticals Ltd.

[Handwritten signatures]

Notarial Legalization

I, the undersigned notary public of the Canton of Basel-Country (Switzerland), herewith certify the authenticity of the overleaf signatures of Actelion Pharmaceuticals Ltd, a company limited by shares with registered business seat in CH-4123 Allschwil, which signature is done by Dr. Marian BOROVSKY, born on the 25th September 1969, Swiss citizen (origin of Pratteln), with residence in Liestal, and by Dr. Frank Schager, born on the 25th July 1968, German citizen, with residence in Lörrach (Germany), with the right to sign collectively by two for the company, and both persons personally known to me.

Laufen, the 22th (twenty-second) October 2004 (two thousand and four)



B. Simonetti, Notary Public

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Switzerland
This public document

2. has been signed by Bernhard Simonetti

3. acting in the capacity of Notar

4. bears the seal/stamp of lic. int. Bernhard Simonetti
Basellandschaftl. Notar

Certified

5. at Liestal

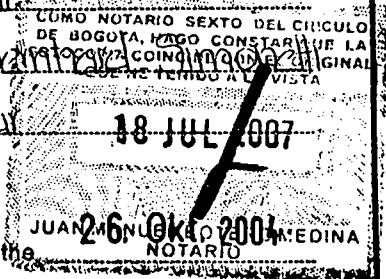
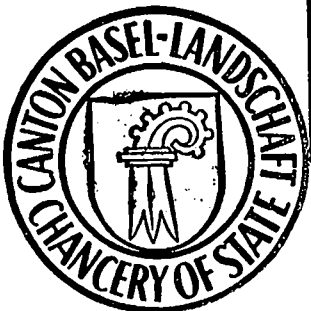
6. the

7. by CHANCERY OF STATE OF CANTON BASEL-LANDSCHAFT

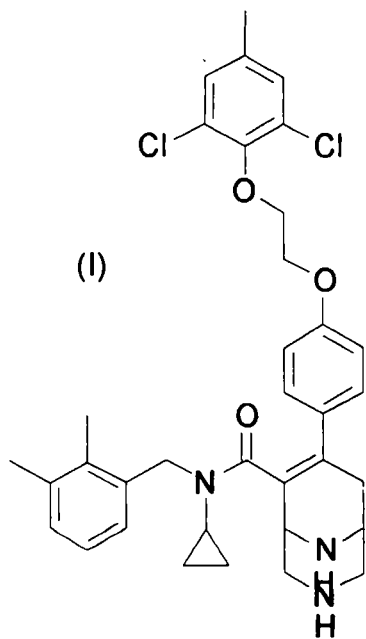
8. No. 2826

9. Seal/stamp :

10. Signature :



Diana Boner
Sachbearbeiterin

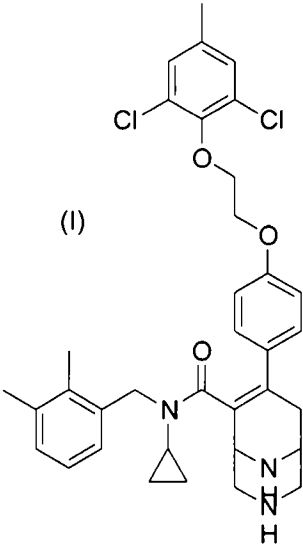


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61P 9/12; C07D 471/08	
(22) Fecha de solicitud: 25-07-07		(71) Solicitante(s): ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad PCT/EP2005/000842	(32) Fecha 28-01-05	(33) País EP
		(72) Inventor(es): BEZENCON, Olivier; BUR, Daniel; FISCHLI, Walter; REMEN, Lubos; RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia; SIFFERLEN, Thierry y WELLER, Thomas.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-08-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03-08-06	
Fecha de presentación de la solicitud: 26-01-06		N° publicación: WO 2006/079988 A1	
No. de solicitud: PCT/IB2006/050285			
(54) Titulo: CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ÁCIDO 7-{4-[2-(2,6-DICLORO-4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL}-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-6-CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I) denominado ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida de ácido (1*R**, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico



y enantiómeros ópticamente puros o una mezcla de enantiómeros; así como también sus sales, complejos de solventes y formas morfológicas.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-07-07

(51) Clasificación Internacional: A61P 9/12; C07D 471/08

(71) Solicitante(s): **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.**

(72) Inventor(es): BEZENCON, Olivier; BUR, Daniel; FISCHLI, Walter; REMEN, Lubos; RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia; SIFFERLEN, Thierry y WELLER, Thomas.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

PCT/EP2005/000842

28-01-05

EP

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28-08-07

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **03-08-06**

Fecha de presentación de la solicitud: 26-01-06

N° publicación: **WO 2006/079988 A1**

No. de solicitud: **PCT/IB2006/050285**

(54) Titulo:

CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ÁCIDO 7-{4-[2-(2,6-DICLORO-4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL}-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-6-CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-07-07

(51) Clasificación Internacional: A61P 9/12, C07D 471/08

(71) Solicitante(s): **ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.**

(72) Inventor(es): BEZENCON, Olivier; BUR, Daniel; FISCHLI, Walter; REMEN, Lubos;
RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia; SIFFERLEN, Thierry y WELLER, Thomas.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PCT/EP2005/000842	28-01-05	EP

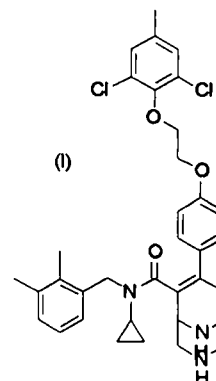
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-08-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 26-01-06
No. de solicitud: **PCT/IB2006/050285**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **03-08-06**

No. Publicación: **WO 2006/079988 A1**



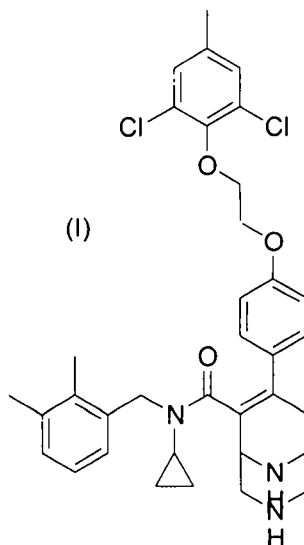
(54) Título:

CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ÁCIDO 7-{4-[2-(2,6-DICLORO-4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL}-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-6-CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I) denominado ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida de ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico



y enantiómeros ópticamente puros o una mezcla de enantiómeros; así como también sus sales, complejos de solventes y formas morfológicas.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/050285

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO INV. C07D471/08 A61K31/504 A61P9/12 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) 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) EPO-Internacional, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/093267 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., SWITZ.) 13 de Noviembre de 2003 (2003-11-13) página 495, líneas 13-15; reivindicaciones 1, 2, 4-7	1-5
X	WO 2004/105762 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD; BUR, DANIEL; FISCHLI, WALTER; REMEN, LUB) 9 de Diciembre de 2004 (2004-12-09) reivindicación 1 ; ejemplo 21 ; tabla 1	1-5
Y	WO 2004/096804 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., SWITZ.) 11 de Noviembre de 2004 (2004-11-11) reivindicación 1	1-5
Y	WO 2004/096116 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD; BEZENCON, OLIVIER; BUR, DANIEL; FISCHLI) 11 de Noviembre de 2004 (2004-11-11) reivindicación 1	1-5
☐ 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 particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional '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) '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		'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 '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 '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 '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 6 de Junio de 2006		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 22/06/2006
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Schuemaker, A

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2006/050285

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 03093267 A1	13-11-2003	AU	2003233960 A1	17-11-2003
		BR	0309498 A	15-02-2005
		CA	2483241 A1	13-11-2003
		CN	1649870 A	03-08-2005
		JP	2005527602 T	15-09-2005
		MA	27305 A1	02-05-2005
		US	2005176700 A1	11-08-2005
WO 2004105762 A	09-12-2004	NINGUNO		
WO 2004096804 A1	11-11-2004	AU	2004234040 A1	11-11-2004
		CA	2521951 A1	11-11-2004
WO 2004096116 A	11-11-2004	AU	2004233577 A1	11-11-2004
		CA	2521898 A1	11-11-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/050285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/08 A61K31/504 A61P9/12

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)

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/093267 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., SWITZ.) 13 November 2003 (2003-11-13) page 495, lines 13-15; claims 1,2,4-7 -----	1-5
X	WO 2004/105762 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD; BUR, DANIEL; FISCHLI, WALTER; REMEN, LUB) 9 December 2004 (2004-12-09) claim 1; example 21; table 1 -----	1-5
Y	WO 2004/096804 A1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD., SWITZ.) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1 -----	1-5
Y	WO 2004/096116 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD; BEZENCON, OLIVIER; BUR, DANIEL; FISCHLI,) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1 -----	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 June 2006

Date of mailing of the international search report

22/06/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schuemaker, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/050285

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03093267	A1	13-11-2003	AU	2003233963 A1		17-11-2003
			BR.	0309498 A		15-02-2005
			CA	2483241 A1		13-11-2003
			CN	1649870 A		03-08-2005
			JP	2005527602 T		15-09-2005
			MA	27305 A1		02-05-2005
			US	2005176700 A1		11-08-2005
WO 2004105762	A	09-12-2004	NONE			
WO 2004096804	A1	11-11-2004	AU	2004234040 A1		11-11-2004
			CA	2521951 A1		11-11-2004
WO 2004096116	A	11-11-2004	AU	2004233577 A1		11-11-2004
			CA	2521898 A1		11-11-2004

(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
3 de Agosto de 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/079988 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/08 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 31/504 (2006.01)

(74) Agente: **GSCHWEND, Thomas**; c/o Actelion Pharmaceuticals Ltd., Legal Department, Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/IB2006/050285

(22) Fecha de Registro Internacional:

26 de Enero de 2006 (26.01.2006)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

PCT/EP2005/000842

28 de Enero de 2005 (28.01.2005) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **ACTELION**

PHARMACEUTICALS LTD [CH/CH];
Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AI, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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 manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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

(54) Título: CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ÁCIDO 7-{4-[2-(2,6-DICLORO-4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL}-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-S-CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

(57) Resumen: La invención se refiere a un nuevo derivado 3,9-diazabicyclo[3.3.1]noneno de fórmula (I) y a sus enantiómeros y a su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la fórmula (I) o (I') y especialmente a su uso como inhibidores de renina (I).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 August 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/079988 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/08 (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)
A61K 31/504 (2006.01)

(74) Agent: **GSCHWEND, Thomas**; c/o Actelion Pharmaceuticals Ltd., Legal Department, Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(21) International Application Number:
PCT/IB2006/050285

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 26 January 2006 (26.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/EP2005/000842
28 January 2005 (28.01.2005) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US):
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH/CH];
Gewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BEZENCON, Olivier** [CH/CH]; Äussere Baselstrasse 137, CH-4125 Riehen (CH). **BUR, Daniel** [CH/CH]; Im Rosengarten 24, CH-4106 Therwil (CH). **FISCHLI, Walter** [CH/CH]; Obertorweg 64, CH-4123 Allschwil (CH). **REMEN, Lubos** [SK/CH]; Kurzellängeweg 28, CH-4123 Allschwil (CH). **RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia** [FR/FR]; 12, Rue Des Beaux Prés, F-68440 Dietwiller (FR). **SIFFERLEN, Thierry** [FR/FR]; 6, Rue De Thann, F-68116 Guewenheim (FR). **WELLER, Thomas** [CH/CH]; Hoelzlistrasse 58, CH-4102 Binningen (CH).

Published:

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

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

(54) Title: 7- [4- [2- (2 , 6-DICHLORO-4-METHYLPHENOXY) ETHOXY] PHENYL]-3 , 9-DIAZABICYCLO [3 .3 . 31] NON - 6-ENE- S- CARBOXYLIC ACID CYCLOPROPYL- (2 , 3-DIMETHYLBENZYD AMIDE AS INHIBITORS OF RENIN FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

(57) Abstract: The invention relates to a novel 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonene derivative of formula (I) and the enantiomers thereof and the use thereof as active ingredients in the preparation of pharmaceutical compositions . The invention also concerns related aspects including pharmaceutical compositions containing at least one compound of formula (I) or (I') and especially their use as inhibitors of renin.(I).

WO 2006/079988 A1

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ver forma PCT/ISA/220

PCT

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de correo
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante o
agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA FUTURAS ACCIONES

Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.

Fecha de registro internacional

Fecha de prioridad

PCT/IB2006/050285

(día/mes/año)

(día/mes/año)

26.01.2006

28.01.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. C07D471/08 A61K31/504 A61P9/12

Solicitante

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases de la opinión
- ☐ 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 la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas 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

2. **ACCIONES FUTURAS**

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA:

Oficina Europea de Patentes

D-80298 Munich

Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d

Fax: +49 89 2399 - 4465

Fecha de terminación de
esta opinión

ver forma
PCT/ISA/210

Funcionario Autorizado

Schuemacher, A

Teléfono No. +49 89 2399-7818

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida con base en:
☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-5
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-5
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-5
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta sea que las reivindicaciones estén totalmente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

Re Ítem V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03/093267 A1 (ACTELION PHARMA LTD., SWITZ) Noviembre 13, 2003
D2: WO 2004/105762 A (ACTELION PHARMA LTD.) Diciembre 9, 2004
D3: WO 2004/096804 A1 (ACTELION PHARMA LTD., SWITZ.) Noviembre 11, 2004
D4: WO 2004/096116 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) Noviembre 11, 2004

1. Artículo 33(2) del PCT:

Con respecto al arte previo revelado en los documentos anteriormente citados, la materia objeto de la presente solicitud, i.e, ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida del ácido (1R*, 5S*)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-eno-6 carboxílico de fórmula (I) parece cumplir los requisitos de Novedad, cf. Artículo 33(2) del PCT:

- Los compuestos de D4 difieren de aquellos reivindicados por cuenta del grupo enlazante V que no abarca un grupo etoxi.
- Los compuestos de D3 tienen un anillo fenilo meta sustituido en lugar de un anillo fenilo para sustituido en la posición 7 del anillo 3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-eno.
- El actual compuesto reivindicado de fórmula (I) caen dentro del alcance de la revelación genérica de los compuestos de D1 y D2. Sin embargo, ninguno de D1 o D2 contiene este compuesto específico de fórmula (I) de la presente reivindicación 1; por lo tanto, la materia objeto de la presente puede ser considerada como una novedosa selección de los compuestos de D1/D2.

2. Artículo 33(3) del PCT:

La presente solicitud se relaciona con el compuesto de fórmula (I) como inhibidores de la renina útiles en el tratamiento de la hipertensión, falla cardíaca congestiva, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca.

Los documentos D1 y D2, dirigidos a inhibidores de la renina son considerados los documentos más cercanos del arte previo. A la luz de D1/D2, la actividad inhibidora de la renina, como se muestra en los ensayos biológicos en las páginas 18-21 de la actual solicitud, no es sorprendente dado que el compuesto reivindicado cae dentro del alcance de la reivindicación 1 de D1/D2.

Dado que la presente solicitud puede ser considerada como una novedosa selección de D1/D2, el problema técnico planteado en la presente invención debe ser visto como la provisión de un compuesto con actividad inhibidora de la renina que tiene un efecto inesperado en comparación con los compuestos de D1/D2.

No hay ninguna indicación o evidencia adicional en la presente solicitud que pruebe que el compuesto de fórmula (I) provee algún efecto inesperado en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos de D1/D2 (eg. compuestos en la página 495, líneas 13 a 15 en D1 o ejemplo 21 en D2).

Por lo tanto, en ausencia de evidencia de dicho efecto sorprendente, no puede considerarse que se haya cumplido con el Artículo 33(3) del PCT.

Re Ítem VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se anota que la solicitud, página 8, líneas 4-8 se refiere a profármacos. "Profármacos" es una definición funcional que intenta definir un compuesto químico en términos de un resultado a ser alcanzado. Esto no es permitido según el Artículo 6 del PCT. "profármacos" es una definición funcional sin una guía técnica específica para la selección de derivados adecuados en la descripción y sin conocimiento general probado que permita mostrar qué derivados son profármacos adecuados. En una situación como esta, cuando la invención no puede ser llevada a cabo para toda el área reclamada sin imponer una sobrecarga indebida, puede considerarse que la revelación es insuficiente en el sentido del Artículo 5 del PCT, aún cuando hayan ensayos in vivo o in vitro simples disponibles para determinar si un compuesto particular está o no cubierto por las reivindicaciones. Dicha expresión debe ser eliminada.

La solicitud no debe afirmar que los artículos (e.g. profármacos página 8, líneas 4-8, método de tratamiento página 5, líneas 22-27 o procesos para la preparación página 7, líneas 19-22) son parte de la invención cuando en realidad no son reivindicadas. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción genera dudas con respecto a la materia para la cual se busca protección, llevando a que las reivindicaciones sean poco claras, Artículo 6 del PCT. Estos artículos deben ser eliminados de la descripción.

Los documentos D1 y D2 deben ser citados en la descripción y deben discutirse brevemente (Regla 5.1 (a) (ii) del PCT).

La afirmación vaga e imprecisa en la descripción en la página 11, línea 17, implica que la materia objeto para la cual se busca protección puede ser diferente a aquella definida por las reivindicaciones, resultando en una falta de claridad (Artículo 6 del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/B2006/050285

International filing date (day/month/year)
26.01.2006

Priority date (day/month/year)
28.01.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/08 A61K31/504 A61P9/12

Applicant
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Schuemacher, A

Telephone No. +49 89 2399-7818



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2006/050285

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2006/050285

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-5
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-5
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-5
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

P3 ← D1: WO 03/093267 A1 (ACTELION PHARMA LTD., SWITZ.) 13 November 2003

P3 ← D2: WO 2004/105762 A (ACTELION PHARMA LTD) 9 December 2004

D3: WO 2004/096804 A1 (ACTELION PHARMA LTD., SWITZ.) 11 November 2004

D4: WO 2004/096116 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD) 11 Nov. 2004

1. Article 33(2) PCT:

With regard to the prior art disclosed in the documents cited above the subject-matter of the present application, ie (1R*,5S*)-7-{4-[2-(2,6-dichloro-4-methylphenoxy)ethoxy]phenyl} -3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene-6-carboxylic acid cyclopropyl-(2,3-dimethylbenzyl)amide of formula (I), appears to fulfil the requirements of novelty, cf. Article 33(2) PCT:

- The compounds of D4 differ from the one claimed on account of the linker V that does not encompass an ethoxy group.
- The compounds of D3 have a meta substituted phenyl ring instead of a para substituted phenyl ring in the 7-position of the 3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-ene ring.
- The presently claimed compound of formula (I) falls under the scope of the generic disclosure of compounds of D1 and D2. Nevertheless none of D1 or D2 contains this specific compound of formula (I) of present claim 1; hence, the subject-matter of the present application could be considered as a novel selection of the compounds of D1/D2.

2. Article 33(3) PCT:

The present application is related to the compound of formula (I) as renin inhibitor useful in the treatment of hypertension, congestive heart failure, renal insufficiency or cardiac insufficiency.

Documents D1 and D2, directed to renin inhibitors are considered as the closest prior art documents. In the light of D1/D2, the renin inhibitory activity as shown in the biological assays on p. 18-21 of the current application is not surprising since the claimed compound falls under the scope of claim 1 of D1/D2.

Since the present application can be considered as a novel selection of D1/D2, the technical problem underlying the present invention has to be seen in the provision of a compound with renin inhibitory activity which has an unexpected effect compared to the compounds of D1/D2. There is no further indication or evidence in the present application proving that the compound of formula (I) provides any unexpected effect compared to the structurally closest compounds of D1/D2 (eg. compounds on p.495, l.13-15 in D1 or example 21 in D2). Thus, in the absence of evidence of such surprising effect, Article 33(3) PCT cannot be considered to be satisfied.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

It is noted that the application page 8, l.4-8 refers to prodrugs. "Prodrugs" is a functional definition which attempts to define a chemical compound in terms of a result to be achieved. This is not allowable under Article 6 PCT. "prodrugs" is a functional definition without a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives in the description and without proven general knowledge to show which derivatives are suitable prodrugs. In such a situation, when the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, the disclosure may be considered insufficient in the sense of Art 5 PCT, even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims. The said term should be deleted.

The application should not state that items (e.g. prodrugs p.8, l.4-8, method of treatment p.5, l.22-27 or process for the preparation p.7, l.19-22) are part of the invention when they are not actually claimed. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT. These items should be deleted from the description.

The documents D1 and D2 should be cited in the description and briefly discussed (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

The vague and imprecise statement in the description on p.11, l.17 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2006/050285

CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ÁCIDO 7-{4-[2-(2,6-DICLORO-
4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL}-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-6-
CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE
LA HIPERTENSIÓN

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a un nuevo derivado 3,9-diazabicyclo[3.3.1]noneno de fórmula (I) y a sus enantiómeros y a su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la fórmula (I) o (I') y especialmente a su uso como inhibidores de renina.

CICLOPROPIL-(2,3-DIMETILBENCIL)AMIDAS DE ÁCIDO 7-{4-[2-(2,6-DICLORO-4-METILFENOXI)ETOXI]FENIL}-3,9-DIAZABICICLO[3.3.1]NON-6-EN-6-CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE RENINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula (I) y su enantiómero de la fórmula (I'). La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procesos para la preparación de los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la fórmula (I) o (I') y especialmente a su uso como inhibidores de renina en eventos cardiovasculares e insuficiencia renal.

En el sistema renina-angiotensina (RAS), la angiotensina II (Ang II) biológicamente activa se genera a través de un mecanismo de dos pasos. La enzima altamente específica renina escinde el angiotensinógeno a angiotensina I (Ang I), que luego es procesado a Ang II a través de una enzima convertidora de angiotensina (ACE), menos específica. Se sabe que Ang II actúa al menos sobre dos subtipos de receptor denominados AT₁ y AT₂. Mientras que, en apariencia, AT₁ parece transmitir la mayoría de las funciones conocidas de Ang II, aún se desconoce el papel de AT₂.

La modulación de RAS representa un importante avance en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Se ha aceptado que los inhibidores de ACE y los bloqueadores de AT₁ sirven para el tratamiento de hipertensión (Waeber B. *et al.*, "The renin-angiotensin system: role in experimental and human hypertension", en Birkenhager W. H., Reid J. L. (eds): *Hypertension*, Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, **1986**, 489-519; Weber M. A., *Am. J. Hypertens.*, **1992**, 5, 247S). Además, se usan los inhibidores de ACE para la protección renal (Rosenberg M. E. *et al.*, *Kidney International*, **1994**, 45, 403; Breyer J. A. *et al.*, *Kidney International*, **1994**, 45, S156), en la prevención de insuficiencia cardíaca

congestiva (Vaughan D. E. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, **1994**, 28, 159; Fouad-Tarazi F. *et al.*, *Am. J. Med.*, **1988**, 84 (Suppl. 3A), 83) e infarto de miocardio (Pfeffer M. A. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **1992**, 327, 669).

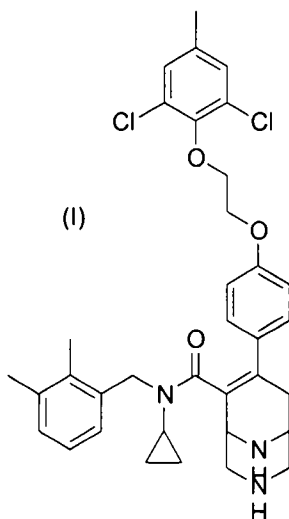
El fundamento para desarrollar los inhibidores de renina es la especificidad de la renina (Kleinert H. D., *Cardiovasc. Drugs*, **1995**, 9, 645). El único sustrato conocido de la renina es el angiotensinógeno, que sólo puede ser procesado (en condiciones fisiológicas) por la renina. En contraste, ACE también puede escindir la bradiquinina, además de Ang I y puede ser superada por la quimasa, una serina proteasa (Husain A., *J. Hypertens.*, **1993**, 11, 1155). En consecuencia, en los pacientes la inhibición de ACE conduce a la acumulación de bradiquinina, lo cual produce tos (5-20%) y edema angioneurótico que puede poner en peligro la vida (0,1-0,2%) (Israili Z. H. *et al.*, *Annals of Internal Medicine*, **1992**, 117, 234). La quimasa no es inhibida por los inhibidores de ACE. En consecuencia, la formación de Ang II aún es posible en pacientes tratados con inhibidores de ACE. Por otra parte, el bloqueo del receptor AT₁ (p. ej. por losartano) expone en exceso otros subtipos de receptor AT (p. ej. AT₂) a Ang II, cuya concentración aumenta significativamente con el bloqueo de receptores AT₁. En síntesis, se espera que los inhibidores de renina muestren un perfil farmacéutico diferente que los inhibidores de ACE y los bloqueadores de AT₁, respecto de la eficacia en el bloqueo de RAS y en los aspectos de seguridad.

Sólo hay limitada experiencia clínica (Azizi M. *et al.*, *J. Hypertens.*, **1994**, 12, 419; Neutel J. M. *et al.*, *Am. Heart*, **1991**, 122, 1094) con los inhibidores de renina, por su insuficiente actividad oral debido al carácter peptidomimético (Kleinert H. D., *Cardiovasc. Drugs*, **1995**, 9, 645). Se ha detenido el desarrollo clínico varios compuestos por este problema, junto con el alto costo de los productos. Sólo se han realizado estudios clínicos con un compuesto que contiene cuatro centros (Rahuel J. *et al.*, *Chem. Biol.*, **2000**, 7, 493; Mealy N. E.,

Drugs of the Future, **2001**, 26, 1139). En consecuencia, se requieren inhibidores de renina con buena biodisponibilidad oral y larga duración de acción. Recientemente se describieron los primeros inhibidores de renina no peptídicos, que muestran elevada actividad *in vitro* (Oefner C. *et al.*, *Chem. Biol.*, **1999**, 6, 127; solicitud de patente WO 97/09311; Märki H. P. *et al.*, *Il Farmaco*, **2001**, 56, 21). Sin embargo, se desconoce el estado de desarrollo de estos compuestos.

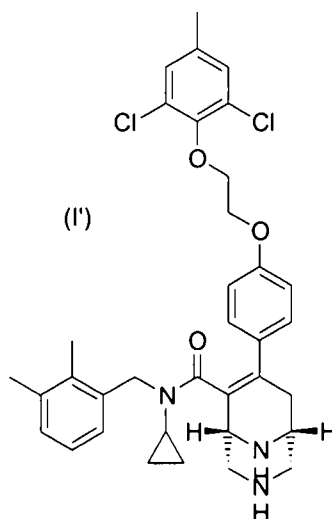
La presente invención se refiere a inhibidores de renina de naturaleza no peptídica y bajo peso molecular. Se describen inhibidores de renina con actividad por vía oral de la fórmula (I) y (I') que tienen prolongada duración de acción y que son activos en indicaciones más allá de la regulación de la presión arterial, en donde se puede activar el sistema tisular de renina-quimasa conducente a funciones locales fisiopatológicamente alteradas, tales como remodelación renal, cardíaca y vascular, aterosclerosis, y posiblemente restenosis.

En particular, la presente invención se refiere a un nuevo compuesto de la fórmula estructural (I): ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida del ácido (1*R**, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico;



y enantiómeros ópticamente puros o una mezcla de enantiómeros tales como un racemato; así como también sus sales, complejos solventes y formas morfológicas farmacéuticamente aceptables.

Un enantiómero preferido es el representado por la fórmula (I'): ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida del ácido (1*R*, 5*S*)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico;



en donde, en esta descripción, cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, también se pretende significar un compuesto singular, sal, o similares.

Cualquier referencia a un compuesto de la fórmula (I) se debe entender como referida también a los enantiómeros ópticamente puros, o a una mezcla de enantiómeros tales como un racemato, además de sales (especialmente sales farmacéuticamente aceptables) y complejos de solventes (incluso hidratos) de dichos compuestos y formas morfológicas, según sea apropiado y expeditivo, mientras que cualquier referencia a un compuesto de la fórmula (I') se debe entender como referida también a las sales (especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) y complejos de solventes (incluso hidratos) de dicho compuesto, y formas morfológicas, según sea apropiado y expeditivo.

La expresión sales farmacéuticamente aceptables abarca las sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido palmoico, ácido esteárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares que no son tóxicos para organismos vivos. Se prefiere especialmente la sal del ácido bis-metanosulfónico. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede referir a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de la fórmula (I) contienen dos átomos de carbono asimétricos interdependientes con la estereoquímica relativa ($1R^*$, $5S^*$) y se pueden preparar en la forma de los enantiómeros ópticamente puros de ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida del ácido ($1R$, $5S$)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico (es decir, se prefiere el compuesto de la fórmula (I')) y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida del ácido ($1S$, $5R$)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico, o como mezcla de los dos enantiómeros, tales como un racemato. La presente invención abarca todas estas formas. Las mezclas se pueden separar de una manera conocida *per se*, es decir por cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, HPLC o cristalización. También es posible una resolución del racemato en el compuesto final o cualquier intermediario químico, al usar una sustancia enantioméricamente pura portadora de un resto ácido. Por ejemplo, es posible dicha resolución al usar ácido tartárico con el compuesto 1 en el Esquema 1.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (I') son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asociadas con la desregulación del sistema renina-angiotensina, en particular enfermedades tales como o relacionadas con

hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, isquemia renal, falla renal, fibrosis renal, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, isquemia de miocardio, cardiomiopatía, glomerulonefritis, cólico renal, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, glaucoma, elevada presión intraocular, aterosclerosis, restenosis posangioplastia, complicaciones posteriores a cirugía vascular o cardíaca, disfunción eréctil, hiperaldosteronismo, fibrosis pulmonar, esclerodermia, ansiedad, trastornos de la cognición, complicaciones de tratamientos con agentes inmunosupresores y otras enfermedades relacionadas con el sistema renina-angiotensina.

Los compuestos de la fórmula (I) y (I') son especialmente útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, isquemia renal, falla renal, fibrosis renal, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, isquemia de miocardio, cardiomiopatía, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía.

En una forma de realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades asociadas con una desregulación del sistema renina-angiotensina, en particular a un método para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades antes mencionadas, en donde dichos métodos comprenden administrar a un ser humano o animal una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula (I) o (I').

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o (I') y un material portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticas se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades antes mencionadas. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar para

administración enteral, parenteral o tópica. Se pueden administrar, por ejemplo, por vía peroral, p. ej. en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p. ej. en la forma de supositorios, por vía parenteral, p. ej. en la forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o tópicamente, p. ej. en la forma de ungüentos, cremas o aceites.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) o (I') para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades antes mencionadas.

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede realizar de una manera que será conocida por cualquier persona con experiencia en el arte (ver, por ejemplo, Mark Gibson, editor, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, IHS Health Group, Englewood, CO, EE. UU., 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20.ª Edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) al proveer los compuestos descritos de la fórmula (I) o (I') o sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales portadores adecuados no sólo son materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. En consecuencia, se pueden usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (según la naturaleza del

ingrediente activo, sin embargo, no se requieren portadores en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida y similares. Los materiales portadores adecuados para inyecciones son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esterol, polietilenglicol y derivados de celulosa.

Los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de consistencia, agentes mejoradores de sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias buffer, solubilizantes, colorantes y agentes enmascaradores y antioxidantes habituales se tienen en consideración como coadyuvantes farmacéuticos.

Las formas de dosificación de los compuestos de la fórmula (I) y (I') pueden variar dentro de amplios límites, según la enfermedad que se desea controlar, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y obviamente se debe ajustar a los requerimientos individuales de cada caso en particular.

En una forma de realización preferida, esta cantidad comprende entre 2 mg y 1000 mg por día.

En una forma de realización de particular preferencia, esta cantidad comprende entre 1 mg y 500 mg por día.

En una forma de realización de más particular preferencia, esta cantidad comprende entre 5 mg y 200 mg por día.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (I'). De acuerdo con dicho proceso, se mezclan uno o dos ingredientes activos de la fórmula (I) y (I') con excipientes inertes en una forma conocida *per se*.

Los compuestos de la fórmula (I) y (I') o las composiciones farmacéuticas antes mencionadas también son útiles en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos tales como inhibidores de ACE, inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de receptor de angiotensina II, antagonistas de receptores de endotelina, vasodilatadores, antagonistas de calcio, activadores de potasio, diuréticos, simpaticolíticos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos y/u otros fármacos con beneficios para la prevención o el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas, tales como antagonistas de aldosterona, inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y activadores solubles de guanilato ciclasa.

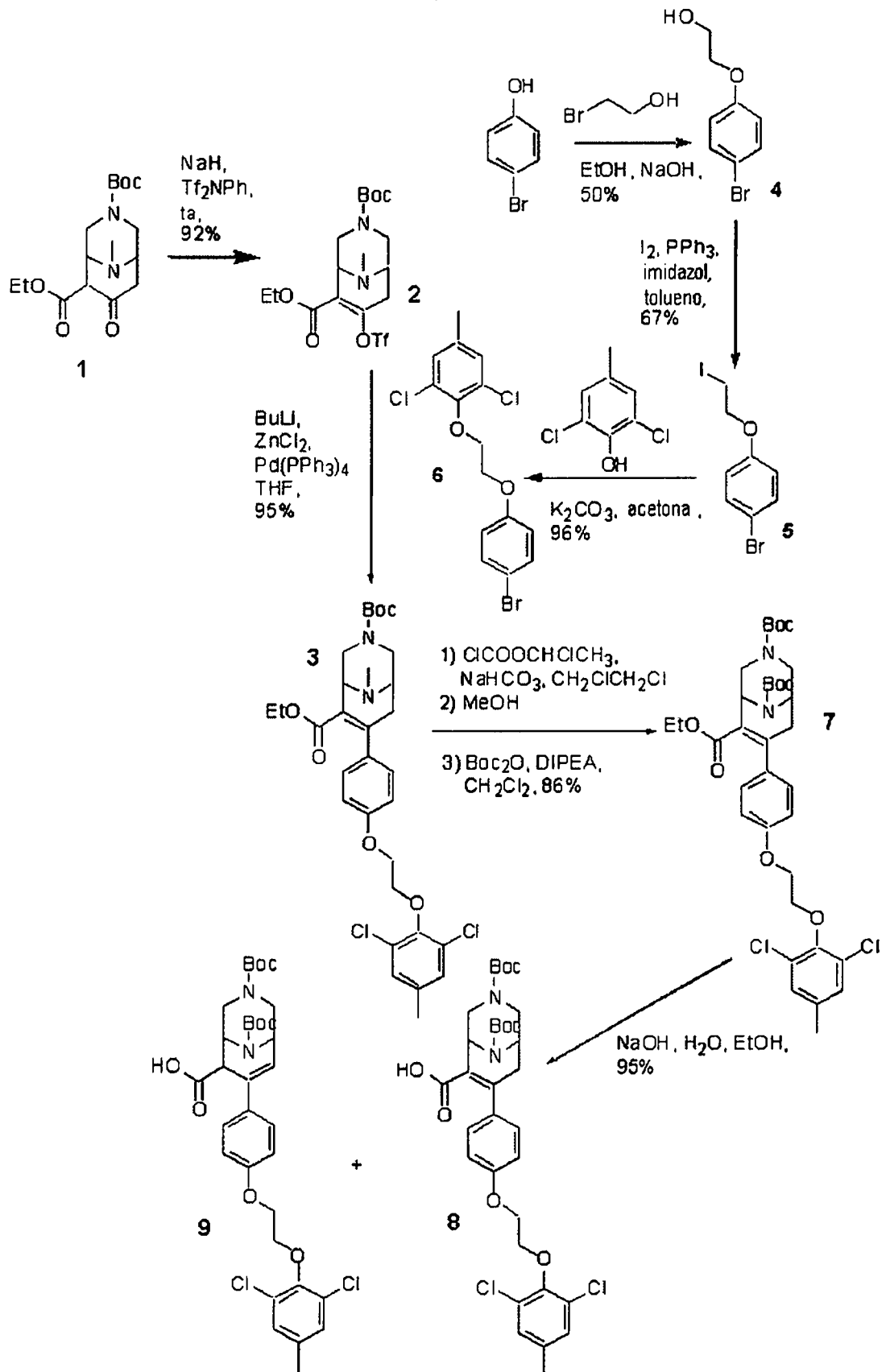
La presente invención también se refiere a profármacos de un compuesto de la fórmula (I) o (I') que se convierten *in vivo* en el compuesto de la fórmula (I) o (I') como tales. En consecuencia, cualquier referencia a un compuesto de la fórmula (I) o (I') se debe entender en referencia también a los correspondientes profármacos del compuesto de la fórmula (I) o (I'), según sea apropiado y expeditivo.

Los compuestos de la fórmula (I) y (I') se pueden fabricar por los métodos destacados más adelante, por el método descrito en el ejemplo o mediante métodos análogos.

La síntesis de los compuestos de la fórmula (I) y (I') descritos de esta manera es una de las posibles síntesis entre muchas otras alternativas. Otras vías de síntesis y metodologías serán aparentes para la persona experta en el arte.

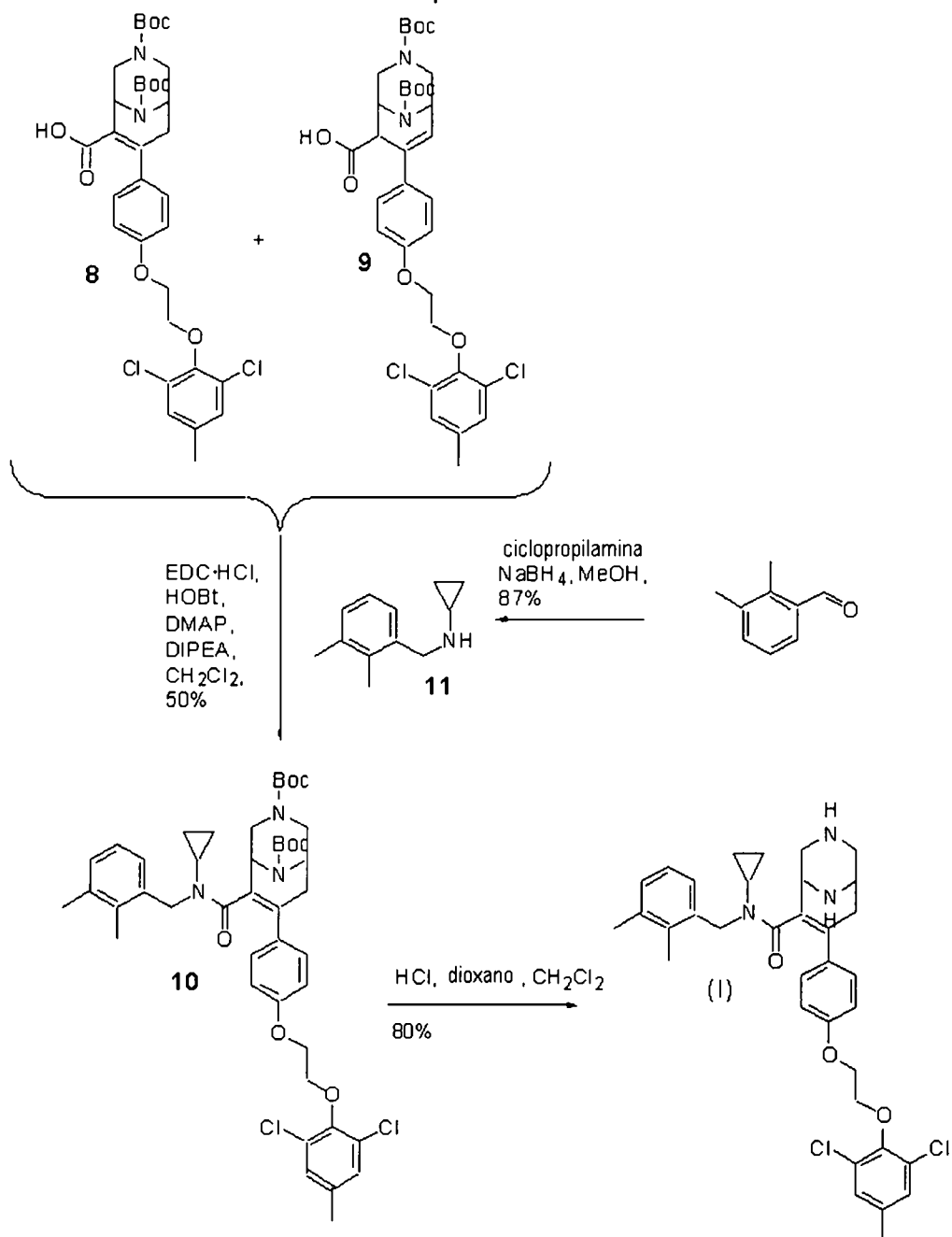
El derivado bicliclononano **1** (Esquema 1) se puede preparar como racemato, tal como se describió con anterioridad (documento WO 2003/093267). La preparación del triflato de vinilo **2** procede con el uso de hidruro de sodio y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida). Un acoplamiento de *Negishi* entre el sistema bicliclico **2** y el derivado bromofenilo **6** conduce a diazabiclicloneno **3**. Se prepara el derivado bromofenilo **6** en tres etapas a partir de 4-bromofenol, por alquilación con 2-bromoetanol (→ compuesto **4**), luego una conversión del grupo hidroxilo en yodo (→ compuesto **5**), y por último la formación de un éter arilo al compuesto **6**. Luego se transprotege el bicliclononeno **3** a bicliclononeno **7**. La saponificación de éster etílico en condiciones fuertemente básicas conduce a una mezcla de los derivados de ácido carboxílico **8** y **9**.

Esquema 1



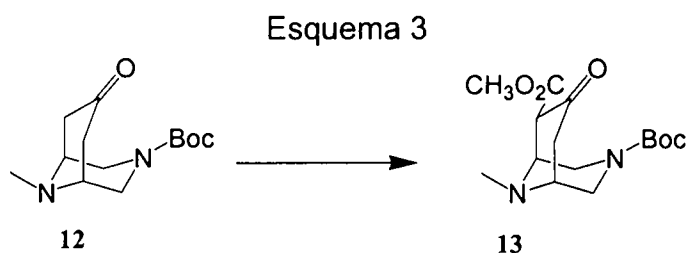
La mezcla de compuestos **8** y **9** no se separa y se usa directamente en el paso de acoplamiento de la amida con el derivado amina **11**, que se prepara en un paso mediante aminación reductora (Esquema 2). Se obtiene el producto de acoplamiento de la amida **10**. La escisión de ambos grupos protectores de Boc conduce a un compuesto de la fórmula general (I).

Esquema 2



Síntesis enantioselectiva:

Los compuestos de la presente invención contienen dos centros quirales que, sin embargo, no son independientes entre sí. Los métodos de síntesis presentados hasta el momento conducen a un racemato. El racemato se puede separar al compuesto de la fórmula (I') y su enantiómero mediante una columna quiral por HPLC. Además, se pueden preparar selectivamente ambos enantiómeros a partir de un derivado *meso*-biciclononano, tal como el compuesto **12** (Esquema 3), mediante una acilación enantioselectiva (Majewski M., Lasny R., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5825), como la descrita en el documento WO 2003/093267. Otra alternativa sería una resolución del racemato mediante un derivado quiral de ácido orgánico.



El siguiente ejemplo sirve para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, de ninguna manera pretende limitar su alcance.

EjemploComentarios generales:

El compuesto se caracteriza al menos por LC-MS y ¹H-RMN. Sólo se proveen en la presente los datos por LC-MS (columna Zorbax SB-AQ, 5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: 0,04% de ácido trifluoroacético en agua; eluyente B: acetonitrilo; gradiente 5% → 100% de eluyente B durante 1,5 min, flujo de 1 ml/min)

Abreviaturas (tal como se usan en la presente)

ACE	Enzima convertidora de angiotensina
Ang	Angiotensina

ac.	acuoso
Boc	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo
BSA	Albúmina sérica bovina
BuLi	<i>n</i> -Butil-litio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC·HCl	Clorhidrato de etil- <i>N,N</i> -dimetilaminopropilcarbodiimida
EIA	Inmunoensayo enzimático
ES+	Electropulverización, ionización positiva
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FC	Cromatografía flash
h	hora(s)
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	Cromatografía líquida por espectrometría de masa
min	minuto(s)
MeOH	Metanol
org.	orgánico
Ph	Fenilo
R _f	Índice de retención (en TLC)
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
sol.	Solución
Tf	Trifluorometilsulfonilo

THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
t _R	tiempo de retención

Éster 3-ter-butilico de éster 6-etílico de ácido (*rac.*)-(1*R, 5*S**)-9-metil-7-trifluorometanosulfonilo-3,9-diazabicyclo-[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico (2)**

Se disolvió el compuesto **1** (documento WO 2003/093267, 99,58 g, 305 mmol) en THF seco (1450 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se agregó NaH (16,64 g; 55% de dispersión en aceite mineral, 381 mmol) en porciones de 2 g durante un período de 35 min, mientras se mantuvo la temperatura entre 0 y 4 °C. Se observó la evolución de un gas. Tras la adición se agitó la mezcla de reacción durante 75 min a 0 a 4 °C. Luego se agregó Tf₂NPh (128,6 g, 360 mmol) como sólido durante 5 min. La mezcla de reacción se tornó marrón. Se retiró el baño refrigerante y se agitó la mezcla de reacción durante el fin de semana a ta. Se volcó la mezcla de reacción sobre 1 L de hielo/agua y se extrajo el THF a presión reducida. Se extrajo la fase de agua remanente con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). Luego se secó la fase org. sobre MgSO₄, se filtró, y los solventes se evaporaron a presión reducida. Al residuo marrón crudo (174 g), se agregaron 50 ml de pentano y la mezcla se agitó a 4 °C durante la noche. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con hexano frío (70 ml) y una mezcla fría de hexano/éter dietílico (4:1, 100 ml). Se obtuvieron así 84 g de producto que contenía algo de TfNHPPh. Este material se filtró sobre gel de sílice (75 g). El TfNHPPh se eliminó por lavado con heptano. Luego se lavó el producto del título con EtOAc (3 veces 1 L) para dar, después de evaporación a presión reducida, el producto del título en tres fracciones: a) 44,45 g de cristales blanquecinos, b) 27,98 g de pequeños cristales marrones y c) 15 g de un aceite amarillo que

contiene el producto y TfNHPPh. Después de 2 días, el TfNHPPh contenido en las fracciones c) había cristalizado. Se filtró para obtener 9,43 g del producto como aceite marrón.

Tratamiento de los licores madre:

Los licores madres combinados obtenidos como se describió con anterioridad se concentraron al vacío. El residuo de aceite marrón (75 g) se purificó por FC (1500 g de gel de sílice) con un gradiente de (EtOAc/heptano 1-9 → EtOAc). Luego se lavó la columna con EtOAc/MeOH 9:1. Se aisló el compuesto del título como 25,44 g de un sólido blanquecino como producto puro. LC-MS: t_R = 0,87 min; ES+: 459,24.

Éster 3-ter-butílico del éster 6-etílico del ácido (*rac.*)-(1*R, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-9-metil-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3,6-dicarboxílico (3)**

Una sol. de compuesto **6** (49,8 g, 132 mmol) en THF (1,10 L) en nitrógeno se enfrió a -78 °C. Se agregó BuLi (1,6 M en hexano, 88,0 ml, 143 mmol). Después de 1 h se agregó ZnCl₂ (1 M en THF, 198 ml, 198 mmol). La mezcla se dejó entibiar hasta ta. Se agregó el compuesto **2** (55,0 g, 112 mmol) en THF (100 ml) y luego Pd(PPh₃)₄ (3,47 g, 3,00 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, y se dejó enfriar hasta ta. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 M (1x) ac. Los extractos org. se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se eliminaron los solventes con presión reducida. La purificación del residuo por FC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:49 → 1:24 → 3:47 → 4:45) dio como resultado el producto del título (47,3 g, 79%). LC-MS: t_R = 0,95 min; ES+: 605,34.

2-(4-Bromofenoxi)etanol (4)

A una sol. de 4-bromofenol (40 g, 231 mmol) en EtOH (140 ml) se agregó NaOH (10,2 g, 254 mmol). La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 30 min hasta disolver toda la cantidad de NaOH. Se agregó una sol. de 2-bromoetanol

(17,3 ml, 231 mmol) en EtOH (40 ml) gota a gota a 70°C. La sol. rápidamente se tornó lechosa. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Los solventes se extrajeron con presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se eliminaron los solventes con presión reducida. La purificación del crudo por FC (EtOAc/heptano 1:5 → 1:4 → 1:3 → 1:2 → EtOAc) dio como resultado el compuesto del título (39,2 g, 78%) como aceite marrón pálido que cristalizó cuando se colocó a -18 °C. R_f = 0,3 en (EtOAc/heptano 1:1).

1-Bromo-4-(2-yodoetoxi)benceno (5)

A una sol. de compuesto **4** (39,2 g, 181 mmol) en tolueno seco (500 ml) se agregó imidazol (61,5 g, 903 mmol), PPh₃ (90 g, 343 mmol) y yodo (87,1 g, 343 mmol). Esta mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se filtró sobre *Celite*, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:5 → 1:4 → 1:3 → 1:2 → 1:1) dio como resultado el compuesto del título (39,9 g, 67%).

Compuesto 6

En un frasco de 500 ml de 3 bocas equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo, se mezclaron el compuesto **5** (39,9 g, 122 mmol) y 2,6-dicloro-*p*-cresol (21,6 g, 122 mmol) en acetona seca (1200 ml). A esta mezcla se agregó K₂CO₃ (16,86 g, 122 mmol), y la suspensión obtenida se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió con EtOAc y esta fase org. se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x). La capa org. se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró con presión reducida. La purificación del residuo con un corto FC (EtOAc/heptano 1:9) dio como resultado el compuesto del título (44,4 g, 96%).

Éster 3,9-di-*ter*-butílico del éster 6-etílico de ácido (*rac.*)-(1*R, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico (7)**

El compuesto **3** (57,3 g, 94,6 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano seco (1,00 L). Se agregaron NaHCO₃ (80,4 g, 946 mmol) y 1-cloroetilcloroformiato (103 ml, 946 mmol), y la suspensión se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó con presión reducida. El residuo se secó durante 15 min con alto vacío. Luego se diluyó el producto en MeOH (900 ml), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, y se eliminaron los solventes con presión reducida. El residuo se secó con alto vacío durante 1 h. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,00 L), y la sol. se enfrió a 0 °C. Se agregaron DIPEA (97,2 ml, 567 mmol) y Boc₂O (62,0 g, 283 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (110 ml). La capa org. se lavó con HCl ac. 1 M (2 x 300 ml), y NaHCO₃ ac. sat. (300 ml). La capa org. se secó con MgSO₄, se filtró, y los solventes se evaporaron con presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 1:5 → 1:38 → 1:1 → EtOAc) dio como resultado el compuesto del título (47,9 g, 73%). LC-MS: t_R = 1,22 min; ES+: 691,37.

Mezcla de éster 3,9-di-*ter*-butílico de ácido (*rac.*)-(1*R, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3,6,9-tricarboxílico (8) y éster 3,9-di-*ter*-butílico de ácido (*rac.*)-(1*R**, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-7-en-3,6,9-tricarboxílico (9)**

Una mezcla de compuesto **7** (47,8 g, 69,1 mmol) en NaOH ac. 1 M (350 ml) y EtOH (700 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se evaporó parcialmente en presión reducida, y se agregó EtOAc (500 ml). La fase ac. se

acidificó con HCl ac. 3 M, y se extrajo la mezcla. Se separó la capa org., se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y los solventes se extrajeron con presión reducida. El residuo se secó con alto vacío, para obtener una mezcla 1:1 de los compuestos **8** y **9** que se usó sin purificación (50,2 g, de rendimiento cuantitativo). LC-MS: t_R = 1,12 y 1,14 min; ES+: 663,33.

Éster di-*ter*-butílico de ácido (*rac.*)-(1*R, 5*S**)-6-[ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)carbamoil]-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-3,9-dicarboxílico (10)**

Una mezcla de compuestos **8** y **9** (14,6 g, 22,0 mmol), compuesto **11** (9,64 g, 55 mmol), EDC·HCl (12,7 g, 66,0 mmol), HOBT (3,72 g, 27,5 mmol), DMAP (672 mg, 5,50 mmol) y DIPEA (15,1 ml, 88 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se agitó a ta durante 4 días. Dos veces se agregó EDC·HCl (2,10 g, 10,6 mmol) y compuesto **11** (3,85 g, 22,0 mmol). La mezcla se diluyó con más CH_2Cl_2 , y se lavó con HCl ac. 1 M (3 x), y NaHCO_3 ac. sat. (2x). La capa org. se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se extrajeron los solventes con presión reducida. La purificación por FC produjo el compuesto del título (13,8 g, 76%). LC-MS: t_R = 1,20 min; ES+: 820,53.

Ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina (11)

Una mezcla de 2,3-diclorobenzaldehído (68,9 g, 514 mmol) y ciclopropilamina (72 ml, 1,02 mol) en MeOH seco (1300 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó NaBH_4 (25,3 g, 668 mmol). La mezcla de reacción se volvió a agitar a ta durante la noche. Se agregó hielo a la mezcla de reacción, y los solventes se evaporaron con presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con NaOH ac. 1 M. La capa ac. se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos org. combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se eliminaron los solventes con presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc / heptano 9:1 → 1:1) dio como resultado el compuesto del título (78,4 g, 87%). LC-MS: t_R = 0,84 min; ES+: 176,13.

Compuesto (I): ciclo-propil-(2,3-dimetilbencil)amida de ácido (*rac.*)-(1*R, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)-etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]-non-6-en-6-carboxílico**

Una sol. de compuesto **10** (13,8 g, 16,9 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) se enfrió a 0 °C. Se agregó HCl (4 M en dioxano, 120 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, luego 2 h a ta. Los solventes se extrajeron con presión reducida, y el residuo se secó con alto vacío. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con NaOH ac. 1 M hasta que la capa aq. se mantuvo básica. Los extractos org. se secaron con MgSO₄, se filtraron, y los solventes se extrajeron con presión reducida. La purificación del residuo por FC (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95 → 10:90 → 20:80 con 1% Et₃N todo el tiempo) dio como resultado el compuesto del título (9,45 g, 90%). LC-MS: t_R = 0,87 min; ES+: 620,40.

Compuesto (I'): ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida de ácido (1*R*, 5*S*)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]-fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico

El compuesto (**I**) (9,45 g, 15,2 mmol) se purificó en una columna Regis Whelk 01, 50 x 250 mm en condiciones isocráticas (25% de EtOH, 0,1% de dietilamina, 75% de hexano) y un flujo de 100 ml/min. El compuesto deseado se obtuvo como primer enantiómero (t_R = 17,85 min). Después de evaporar los solventes con presión reducida, el residuo se secó con alto vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, y se lavó con K₂CO₃ ac. al 10%. Los extractos org. se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se extrajeron los solventes con presión reducida. Al secar el residuo con alto vacío se obtuvo el compuesto del título (3,40 g).

Ensayos biológicos

1. Inmunoensayo enzimático (EIA) para estimar la acumulación de Ang I y la inhibición de renina

1.1 Preparación de conjugado de Ang I-BSA

Se disolvieron 1,3 mg (1 μ mol) de Ang I [1-10 (Bachem, H-1680)] y 17 mg (0,26 μ mol) de BSA (Fluka, 05475) en 4 ml de buffer fosfato 0,1 M, pH 7,4, y luego se agregaron gota a gota 2 ml de una dilución 1:100 de glutaraldehído en H₂O (Sigma G-5882). La mezcla se incubó durante la noche a 4 °C, luego se dializó contra 2 litros de 0,9% de NaCl, dos veces durante 4 h a ta, seguido de diálisis contra 2 litros de PBS 1X durante la noche a ta. La solución luego se filtró con un filtro de jeringa, 0,45 μ m (Nalgene, N.º de cat. 194-2545). El conjugado se puede almacenar en tubos de polipropileno en 0,05% de azida sódica a 4 °C durante al menos 12 meses.

1.2 Preparación de MTP recubierto por BSA-Ang I

Se incubaron placas de microtitulación (MPT384, MaxiSorp™, Nunc) durante la noche a 4 °C con 80 μ l de conjugado de Ang I (1-10)/BSA, diluido 1:100.000 en PBS 1X en un recipiente de teflón (la dilución exacta depende del lote de conjugado), se vació, se llenó con 90 μ l de solución bloqueante [0,5% BSA (Sigma A-2153) en PBS 1X, 0,02% NaN₃], y se incubó durante al menos 2 h a ta, o durante la noche a 4 °C. Se recubrieron 96 cavidades de MTP (MaxiSorp™, Nunc) con 200 μ l de conjugado y se bloquearon con 250 μ l de solución bloqueante como la anterior, salvo en que la solución bloqueante contenía 3% de BSA. Las placas se pueden almacenar en solución bloqueante a 4 °C durante 1 mes.

1.3 Ang I-EIA en MTP de 384 cavidades

La MTP recubierta con Ang I (1-10)/BSA se lavó 3 veces con buffer de lavado (PBS 1X, 0,01% Tween 20) y se llenó con 75 μ l de solución primaria de anticuerpo (antisuero anti-Ang I, prediluido 1:10 en suero de caballo), diluido a una concentración final de 1:100.000 en buffer de ensayo (PBS 1X, 1mM EDTA, 0,1% BSA, pH 7,4). Se añadieron 5 μ l de la reacción de renina (o estándares en buffer de ensayo) (ver más adelante) a la solución de anticuerpo primario, y las

placas se incubaron durante la noche a 4 °C. Después de la incubación se lavaron las placas 3 veces con buffer de lavado y se incubaron con anticuerpo secundario [anti IgG de conejo, ligado a peroxidasa de rábano (Amersham Bioscience, NA 934V), diluido 1:2.000 en buffer de lavado] durante 2 h a ta. Las placas se lavaron 3 veces con buffer de lavado y luego se incubaron durante 1 h a ta con solución sustrato [1,89 mM ABTS (2,2'-azino-di-(3-etil-benzotiazolinsulfonato)] (Roche Diagnostics, 102 946) y 2,36 mM de H₂O₂ [30%, (Fluka, 95300] en buffer sustrato (acetato de sodio 0,1 M, fosfato de hidrógeno 0,05 M y sodio, pH 4,2). La DO de la placa se leyó a 405 nm en un lector de microplaca (FLUOStar Optima de BMG). La producción de Ang I durante la reacción de renina se cuantificó por comparación de la DO de la muestra con la DO de una curva estándar de Ang I(1-10), medida en paralelo.

2. Ensayo de inhibición primaria de renina: IC₅₀ en buffer, MTP de 384 cavidades

El ensayo de renina se adaptó de un ensayo descrito con anterioridad (Fischli W. *et al.*, *Hypertension*, **1991**, 18:22-31) y consiste en dos pasos: en el primer paso, se incubó renina recombinante humana con su sustrato (sustrato comercial de tetradecapéptido de renina humana) para crear el producto Angiotensina I (Ang I). En el segundo paso, la Ang I acumulada se mide mediante un ensayo inmunológico (inmunoensayo enzimático, EIA). La descripción detallada de este ensayo se encuentra más adelante. El EIA es muy sensible y adecuado para las mediciones de la actividad de renina en buffer o en plasma. Debido a la baja concentración de renina usada en este ensayo (2 fmol por tubo de ensayo o 10 pM), es posible medir afinidades de inhibidor en este ensayo primario hasta una baja concentración pM.

2.1 Metodología

Se premezclaron renina recombinante humana (3 pg/ μ l) en buffer de ensayo (PBS 1X, 1 mM EDTA, 0,1% BSA, pH 7,4), sustrato de tetradecapéptido humano (1-14) (Bachem, M-1120) [5 μ M en 10 mM de HCl], sulfato de hidroxiquinolina (Fluka, 55100) [30 mM en H₂O] y buffer de ensayo a 4 °C con una proporción de 100:30:10:145. Se transfirieron 47,5 μ l por cavidad de esta premezcla a placas de polipropileno (MTP384, Nunc). Los compuestos de prueba se disolvieron y diluyeron en 100% de DMSO y se agregaron 2,5 μ l a la premezcla, luego se incubaron a 37 °C durante 3 h. Al final del período de incubación, se transfirieron 5 μ l de la mezcla de reacción de renina (o estándares en buffer de ensayo) a ensayos de EIA (tal como se describió con anterioridad) y se cuantificó el Ang I producido por la renina. El porcentaje de inhibición de renina (disminución de Ang I) se calculó para cada concentración del compuesto y se determinó la concentración de inhibición de renina que inhibía la actividad de enzima en 50% (IC₅₀).

El compuesto de la fórmula (I') muestra un valor de IC₅₀ de 0,3 nM.

Mediciones hemodinámicas (método por telemetría)

Animales – Ratas hembra dobles transgénicas con renina humana y angiotensinógeno humano se adquirieron de RCC Ltd, Füllingsdorf, Suiza. Todos los animales se mantuvieron en idénticas condiciones y tenían libre acceso a alimento normal en pellet para ratas y agua. Las ratas se trataron inicialmente con enalapril (1 mg/kg/día) durante 2 meses. Después de aproximadamente dos semanas siguientes al cese de tratamiento con enalapril, las ratas transgénicas dobles se tornan hipertensas y alcanzan presiones arteriales medias en el rango de 160-170 mmHg.

Implantación del transmisor – Las ratas se anestesian con una mezcla de 90 mg/kg de HCl de cetamina (Ketavet, Parke-Davis, Berlín, RFA) y 10 mg/kg de xilazina (Rompun, Bayer, Leverkusen, RFA) i.p. Se implantó el transmisor de presión en condiciones asépticas en la cavidad peritoneal con el catéter sensor

colocado en la aorta descendente por debajo de las arterias renales, dirigidos corriente arriba. El transmisor se suturó a la musculatura abdominal y se cerró la piel.

Sistema de telemetría – Las unidades de telemetría se adquirieron de Data Sciences (St. Paul, MN). El sensor implantado consiste en un catéter lleno de fluido (0,7 mm de diámetro, 8 cm de largo; modelo TA11PA-C40) conectado a un transductor de presión altamente estable de baja conductancia con calibre de tensión, que midió la presión arterial absoluta respecto del vacío, y un transmisor de frecuencia de radio. La punta del catéter se llenó con un gel viscoso que impide el reflujo de la sangre y se recubrió con una película antitrombogénica para inhibir la formación de trombos. Los implantes (longitud = 2,5 cm, diámetro = 1,2 cm) pesaban 9 g y tenían una típica batería de vida de 6 meses. Una plataforma receptora (RPC-1, Data Sciences) conectaba la señal de radio a la entrada digitalizada que se enviaba a una computadora personal especial (Compaq, deskpro). Se calibraron las presiones arteriales con la entrada de referencia de presión ambiental (APR-1, Data Sciences). Se expresó la presión arterial sistólica, media y diastólica en milímetros de mercurio (mmHg).

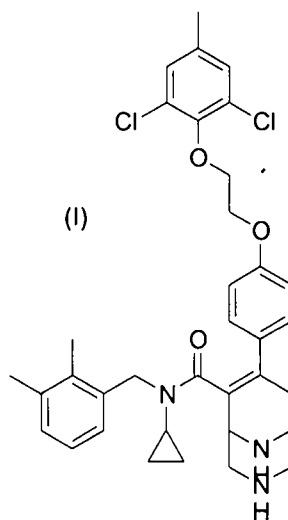
Medición hemodinámica – Las ratas transgénicas dobles con transmisores de presión implantados se dosaron por cebadura oral con vehículo o 10 mg/kg de la sustancia de prueba (n = 6 por grupo) y se monitoreó continuamente la presión arterial media. El efecto de la sustancia de prueba se expresa como máxima disminución de presión arterial media (MAP) en el grupo tratado versus el grupo control.

El compuesto de la fórmula (I') era activo en este modelo animal. Condujo a una disminución de la presión arterial de 30 mmHg en una dosis oral única de 10 mg/kg, y una disminución de presión arterial de 17 mmHg con una única dosis oral de 3 mg/kg.

REIVINDICACIONES

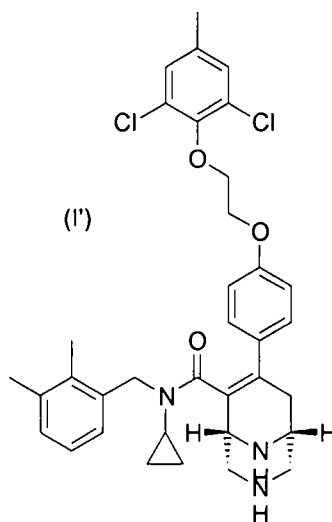
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de la fórmula (I) denominado ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida de ácido (1*R**, 5*S**)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico



y enantiómeros ópticamente puros o una mezcla de enantiómeros; así como también sus sales, complejos de solventes y formas morfológicas.

2. Un enantiómero del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (I') y denominado ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amida de ácido (1*R*, 5*S*)-7-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)etoxi]fenil}-3,9-diazabicyclo[3.3.1]non-6-en-6-carboxílico



y sus sales, complejos de solventes y formas morfológicas.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un material portador farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición de acuerdo con la reivindicación 3, para usar como medicamento.

5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades seleccionadas de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, isquemia renal, falla renal, fibrosis renal, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, isquemia de miocardio, cardiomiopatía, glomerulonefritis, cólico renal, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, glaucoma, elevada presión intraocular, aterosclerosis, restenosis

posangioplastia, complicaciones posteriores a cirugía vascular o cardíaca, disfunción eréctil, hiperaldosteronismo, fibrosis pulmonar, esclerodermia, ansiedad, trastornos de la cognición, complicaciones de tratamientos con agentes inmunosupresores y otras enfermedades relacionadas con el sistema renina-angiotensina.

p.: ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.



No. 07-075951- -00000-0000

Fecha: 2007-07-25 16:54:54 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 30
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha **25 JUL. 2007**

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