

Clarke, Mc
COLON

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-110942- -00006-0000

Fecha: 2012-10-18 15:20:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR 1
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

P-2323

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 09.110.942
Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE, INC.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **THERAVANCE, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 14193 notificado por fijación en lista el 14 de agosto de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 41 reivindicaciones y reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones a la claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Reivindicaciones de Uso

Con el fin de subsanar la objeción presentada por el examinador, se han eliminado las reivindicaciones de uso.

3. Claridad de la solicitud

Con el fin de subsanar las objeciones presentadas a la claridad del capítulo reivindicatorio, el solicitante adjunta un nuevo capítulo en el cual se subsanan todas las objeciones presentadas.

Particularmente, el solicitante quisiera hacer énfasis en el hecho que las nuevas reivindicaciones se ajustan a lo divulgado por los ejemplos, de acuerdo a lo sugerido por el examinador. Específicamente, los cambios realizados tienen el siguiente sustento:

P-2323

- Los compuestos donde Y representa -C(R³)-, C es -N-, Q es -C(R²)- y W es un enlace se encuentran en los ejemplos 1 – 26, 32 y 33;
- Los compuestos donde Y representa -N-, Z es -C(R³)-, Q es -C(R²)- y W es un enlace se encuentran en el ejemplo 27;
- Los compuestos donde Y representa -C(R³)-, Z es -N-, Q es -N- y W es un enlace se encuentran en los ejemplos 28 - 30;
- Los compuestos donde Y representa -C(R³)-, Z es -CH-, Q es -C(R²)- y W es -C(O)- se encuentran en el ejemplo 31.

Por último, el grupo R5 ha sido corregido para representar aquellos compuestos que se hace en la solicitud, a saber:

R ⁵	Sub-grupo	Ej.
-C _{0,3} alquilen-SR ^{5a}	R ^{5a} es H	1c
	R ^{5a} es -C(O)-R ^{5aa} y R ^{5aa} es C1-6 alquilo	1a
	R ^{5a} es -C(O)-R ^{5aa} y R ^{5aa} es C _{0,6} alquilen-C _{3,7} cicloalquilo	9 - 25
	R ^{5a} es -C(O)-R ^{5aa} y R ^{5aa} es C _{0,6} alquilenarilo	9 - 20
	R ^{5a} es -C(O)-R ^{5aa} y R ^{5aa} es C _{0,6} alquilenmorfolino	2
-C _{0,3} alquilen-C(O)NR ^{5b} R ^{5c}	R5b es OH	2
	R ^{5b} es OC(O)R ^{5ba} y R ^{5ba} es C ₁₋₆ alquilo	5 – 18
	R ^{5b} es OC(O)R ^{5ba} y R ^{5ba} es -OCH ₂ -arilo	8 – 24
	R ^{5b} es OC(O)R ^{5ba} y R ^{5ba} es -CH ₂ O-arilo	8 – 25
	R ^{5b} es -CH ₂ COOH	6 – 10
	R ^{5b} es OC(O)R ^{5bb} R ^{5bc} y R ^{5bb} y R ^{5bc} son -C _{1,4} alquilo	8 – 32
	R ^{5c} es H	2
-NH-C _{0,1} alquilen-P(O)(OR ^{5c}) ₂	R ^{5c} es H	6 – 26
-C _{0,2} alquilen-CHR ^{5g} -COOH	R ^{5g} es H	14 – 20
	R ^{5C} es -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	5-1
-C _{0,3} alquilen-C(O)-NR ^{5h} -CHR ⁵ⁱ -COOH	R ^{5h} es H R ⁵ⁱ es C _{0,3} alquilenarilo	6-20

4. Falta de unidad de invención

Con el fin de subsanar las objeciones presentadas a la unidad del capítulo reivindicatorio, el solicitante adjunta un nuevo capítulo en el cual se subsanan todas las objeciones presentadas.

5. Falta de Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud, argumentando que los compuestos reclamados ya habían sido descritos en las anterioridades EP 0437103 (en adelante D1) y EP 0505954 (en adelante D2). El respecto, el solicitante quisiera anotar que ninguna de las anterioridades citadas enseña compuestos con actividad inhibidora de neprelisina como los de la presente solicitud. De hecho, tanto la anterioridad D1 como la anterioridad D2 enseñan antagonistas de angiotensina II. Más aún, el grupo $-XCR^5R^6R^7$ como se presenta en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto es novedoso y se cree que es el encargado de impartir la actividad de los compuestos reclamados.

En este sentido, me permito manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada anteriormente, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la ***totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes***. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis íntegro mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y cualquiera de las anterioridades D1 o D2.

Es necesario resaltar que el examinador está considerando los aspectos generales de la invención, sin tener en cuenta que son las particularidades las que conceden la novedad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “*hay que advertir que toda creación es en cierta*

forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria” (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios; y

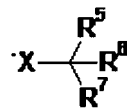
-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Como se puede observar, la decisión no establece en ningún punto que la novedad se estudie en base a las características esenciales, como lo está evaluando el examinador. La novedad debe ser absoluta, en el sentido que todas y cada una de las características de la invención deben estar contenidas en la anterioridad para que ésta pueda afectar la novedad de la solicitud.

6. Falta de altura inventiva

El examinador establece que la reivindicación 26 de la presente solicitud carece de altura inventiva sobre la anterioridad US 5616599 (en adelante D3). En su oficio, el examinador argumenta lo siguiente:

“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 26 y el compuesto



de D3 consiste en que las sustituciones del grupo $\text{X}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, entre las cuales se contempla $\text{X}-\text{C}_{1,12}\text{alquilen-}$, donde al menos una porción $-\text{CH}_2-$ en el alquilen se reemplaza con una Porción $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$, donde R^{4a} se selecciona entre H, $-\text{OH}$ y $\text{C}_{1,4}$ alquilo y en donde las sustituciones de R^5 , R^6 y R^7 son diferentes al COO-Me de D3.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de fórmula (I) reclamados en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica.”

Clarke, Modet & C^o

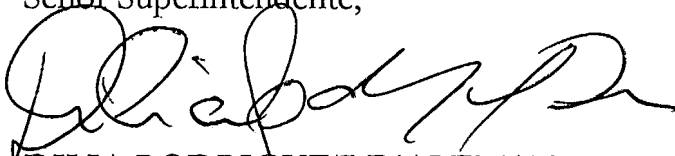
COLOMBIA

5

Para el solicitante no resulta claro el fundamento técnico en el cual se basa el examinador para establecer de manera tan categórica que *“Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de fórmula (I) reclamados en esta solicitud”*, cuando para cualquier experto con habilidad ordinaria en la materia resulta evidente que los compuestos de D3 son agonistas de angiotensina II, en tanto que los compuestos de la solicitud en estudio no solo actúan como agonistas de angiotensina, sino además tienen actividad como inhibidores de neprisilina. Esta doble actividad es claramente un efecto sorprendente e inesperado logrado mediante las sustituciones reclamadas por el solicitante, por lo que es evidente que la solicitud en estudio tiene altura inventiva a la luz del efecto logrado con el medicamento reclamado.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de claridad, unidad, novedad y altura inventiva respecto a los compuestos expuestos en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
- ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

THERAVANCE, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	901 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080	SAN FRANCISCO
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA **C.C. 41.654.882** **20824 CSJ**
Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>info@clarkemodet.com.co</u>	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 09-110.942

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.
Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 41 reivindicaciones.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

5. Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

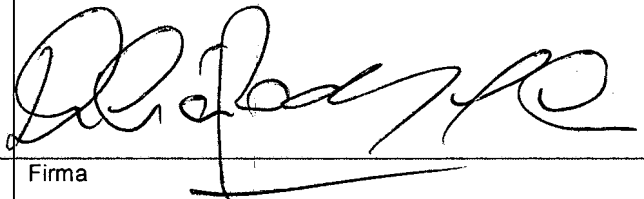
☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Nombre y apellidos



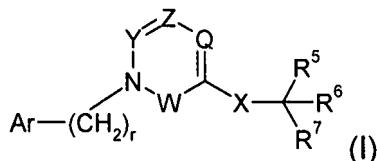
Firma

C.C. 41.654.882

Tarjeta Profesional 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

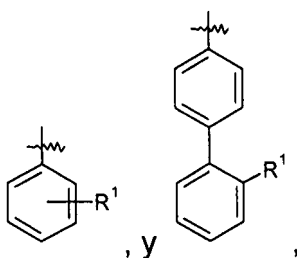
1. Un compuesto de fórmula I:



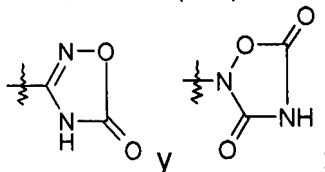
donde:

r es 1;

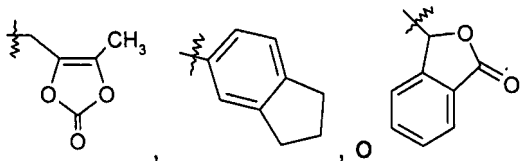
Ar se selecciona entre:



R¹ se selecciona entre -COOR^{1a}, -NH₂SO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R^{1e})-COOH, tetrazol-5-ilo,



R^{1a} es H, -C₁₋₆alquilo, -C₁₋₃alquilenarilo, -C₁₋₃alquilenheteroarilo, -C₃₋₇cicloalquilo, -CH(C₁₋₄alquil)OC(O)R^{1aa}, -C₀₋₆alquilenmorfolina,



R^{1aa} es -O-C₁₋₆alquilo, -O-C₃₋₇cicloalquilo, -NR^{1ab}R^{1ac}, o -CH(NH₂)CH₂COOCH₃;

R^{1ab} y R^{1ac} se selecciona independientemente entre H, -C₁₋₆alquilo, y bencilo, o se toman juntos como -(CH₂)₃₋₆-; R^{1b} es R^{1c} o -NHC(O)R^{1c}; R^{1c} es -C₁₋₆alquilo, -C₀₋₆alquilen-O-R^{1ca}, -C₁₋₅alquilen-NR^{1cb}R^{1cc}, -C₀₋₄alquilenarilo o -C₀₋₄alquilenheteroarilo;

R^{1ca} es H, -C₁₋₆alquilo, o -C₁₋₆alquilen-O-C₁₋₆alquilo; R^{1cb} y R^{1cc} se selecciona independientemente entre H y -C₁₋₆alquilo, o se toman juntos como -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂-N[C(O)CH₃]- (CH₂)₂-; R^{1d} es H, R^{1c}, -C(O)R^{1c}, o -C(O)NHR^{1c}; R^{1e} es -C₁₋₄alquilo o arilo;

Y es $-C(R^3)-$, Z es $-N-$, Q es $-C(R^2)-$ y W es una unión; Y es $-N-$, Z es $-C(R^3)-$, Q es $-C(R^2)-$ y W es una unión; Y es $-C(R^3)-$, Z es $-N-$, Q es $-N-$ y W es una unión; o Y es $-C(R^3)-$, Z es $-CH-$, Q es $-C(R^2)-$ y W es $-C(O)-$;

R^2 se selecciona entre H, halo, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{2-6}$ alquenilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-CN$, $-C(O)R^{2a}$, $-C_{0-5}$ alquilen- OR^{2b} , $-C_{0-5}$ alquilen- $NR^{2c}R^{2d}$, $-C_{0-3}$ alquilenarilo, y $-C_{0-3}$ alquilen-heteroarilo; donde R^{2a} se selecciona entre H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-OR^{2b}$ y $-NR^{2c}R^{2d}$; R^{2b} se selecciona entre H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, y $-C_{0-1}$ alquilenarilo; y R^{2c} y R^{2d} se selecciona independientemente entre H, $-C_{1-4}$ alquilo, y $-C_{0-1}$ alquilenarilo;

R^3 se selecciona entre $-C_{1-10}$ alquilo, $-C_{2-10}$ alquenilo, $-C_{3-10}$ alquinilo, $-C_{0-3}$ alquilen- C_{3-7} cicloalquilo, $-C_{2-3}$ alquenilene- C_{3-7} cicloalquilo, $-C_{2-3}$ alquinilen- C_{3-7} cicloalquilo, $-C_{0-5}$ alquilen- NR^{3a} - C_{0-5} alquilen- R^{3b} , $-C_{0-5}$ alquilen-O- C_{0-5} alquilen- R^{3b} , $-C_{0-5}$ alquilen-S- C_{1-5} alquilen- R^{3b} , y $-C_{0-3}$ alquilenarilo; donde R^{3a} se selecciona entre H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-7}$ cicloalquilo, y $-C_{0-3}$ alquilenarilo; y R^{3b} se selecciona entre H, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-7}$ cicloalquilo, $-C_{2-4}$ alquenilo, $-C_{2-4}$ alquinilo, y arilo;

X es $-C_{1-12}$ alquilen-, donde al menos una porción $-CH_2-$ en el alquilenos se reemplaza con una porción $-NR^{4a}-C(O)-$ o $-C(O)-NR^{4a}-$, donde R^{4a} se selecciona entre H, $-OH$, y $-C_{1-4}$ alquilo;

R^5 se selecciona entre $-C_{0-3}$ alquilen- SR^{5a} , $-C_{0-3}$ alquilen- $C(O)NR^{5b}R^{5c}$, $-C_{0-3}$ alquilen- $NR^{5b}-C(O)R^{5d}$, $-NH-C_{0-1}$ alquilen- $P(O)(OR^{5e})_2$, $-C_{0-2}$ alquilen- $CHR^{5g}-COOH$, y $-C_{0-3}$ alquilen- $C(O)NR^{5h}-CHR^{5i}-COOH$; R^{5a} es H o $-C(O)-R^{5aa}$; R^{5aa} es $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{0-6}$ alquilen- C_{3-7} cicloalquilo, $-C_{0-6}$ alquilenarilo, o $-C_{0-6}$ alquilenmorfolina; R^{5b} es $-OH$, $-OC(O)R^{5ba}$, $-CH_2COOH$, o $-OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}$; R^{5ba} es $-C_{1-6}$ alquilo, $-OCH_2$ -arilo o $-CH_2O$ -arilo; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente $-C_{1-4}$ alquilo; R^{5c} es H; R^{5d} es H; R^{5g} es H o $-CH_2O-(CH_2)_2-O-CH_3$; R^{5h} es H; R^{5i} es $-C_{0-3}$ alquilenarilo;

R^6 se selecciona entre $-C_{1-6}$ alquilo, $-CH_2O(CH_2)_2-O-CH_3$, $-C_{1-6}$ alquilen-O- C_{1-6} alquilo, $-C_{0-3}$ alquilenarilo, $-C_{0-3}$ alquilenheteroarilo, y $-C_{0-3}$ alquilen- C_{3-7} cicloalquilo; y

R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar $-C_{3-8}$ cicloalquilo;

donde:

cada grupo $-CH_2-$ en $-(CH_2)_r-$ se sustituye opcionalmente con 1 o 2

sustituyentes seleccionados independientemente entre -C₁₋₄alquilo y fluoro;

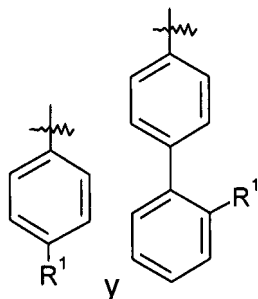
cada anillo en Ar y cada arilo y heteroarilo en R¹⁻³ y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -C₁₋₆alquilo, -C₂₋₄alquenilo, -C₂₋₄alquinilo, -CN, halo, -O-C₁₋₆alquilo, -S-C₁₋₆alquilo, -S(O)-C₁₋₆alquilo, -S(O)₂-C₁₋₄alquilo, -fenilo, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁₋₆alquilo y -N(C₁₋₆alquil)₂, donde cada alquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con entre 1 y 5 átomos de carbono;

cada átomo de carbono en X se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R^{4b} y una porción -CH₂- en X se puede reemplazar con un grupo seleccionado entre -C₄₋₈cicloalquilen-, -CR^{4d}=CH-, y -CH=CR^{4d}-; donde R^{4b} se selecciona entre -C₀₋₅alquilen-COOR^{4c}, -C₁₋₆alquilo, -C₀₋₁alquilen-CONH₂, -C₁₋₂alquilen-OH, -C₀₋₃alquilen-C₃₋₇cicloalquilo, 1H-indol-3-ilo, bencilo, y hidroxibencilo, donde R^{4c} es H o -C₁₋₄alquilo; y R^{4d} se selecciona entre -CH₂-2-tiofeno y fenilo;

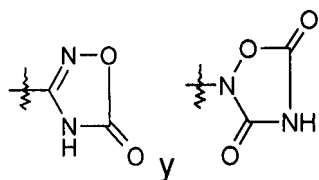
cada alquilo y cada arilo en R¹⁻³, R^{4a-4d}, y R⁵⁻⁶ se sustituye opcionalmente con entre 1 y 7 átomos de flúor;

y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar se selecciona entre:

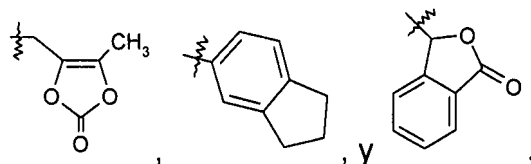


3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona entre -COOH, -NHSO₂R^{1b}, -SO₂NHR^{1d}, -SO₂OH, -C(O)NH-SO₂R^{1c}, -P(O)(OH)₂, -CN, -O-CH(R^{1e})-COOH, tetrazol-5-ilo,



4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R¹ se selecciona entre -COOH, -SO₂NHR^{1d}, y tetrazol-5-ilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, donde R^{1a} se selecciona entre $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-3}$ alquilenarilo, $-\text{C}_{1-3}$ alquilenheteroarilo, $-\text{C}_3$ -7cicloalquilo, $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}$ alquil) $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, $-\text{C}_{0-6}$ alquilenmorfolina,



6. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Z es $-\text{N}-$, Q es $-\text{C}(\text{R}^2)-$ y W es una unión.
7. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Z es $-\text{N}-$, Q es $-\text{N}-$ y W es una unión.
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Z es $-\text{CH}-$, Q es $-\text{C}(\text{R}^2)-$ y W es $-\text{C}(\text{O})-$.
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y representa $-\text{N}-$, Z es $-\text{C}(\text{R}^3)-$, Q es $-\text{C}(\text{R}^2)-$ y W es una unión.
10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 se selecciona entre H, halo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, y $-\text{C}_{0-5}$ alquilen- OR^{2b} .
11. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 se selecciona entre $-\text{C}_{1-10}$ alquilo y $-\text{C}_{0-5}$ alquilen- $\text{O}-\text{C}_{0-5}$ alquilen- R^{3b} , donde R^{3b} es $-\text{C}_{1-6}$ alquilo.
12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R^3 se selecciona entre $-\text{C}_{2-5}$ alquilo y $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ alquilo.
13. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es $-\text{C}_{1-11}$ alquilen-, 1 a 4 $-\text{CH}_2-$ porciones en el alquileno se reemplazan con una porción $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$, y R^{4a} se selecciona entre H y $-\text{OH}$.

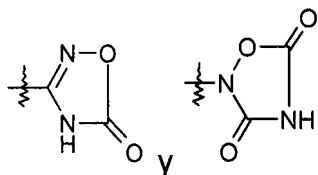
14. El compuesto de la reivindicación 13 donde X se selecciona entre: -C(O)NH-; -CH₂-NHC(O)-; -C(O)NH-CH₂-; -C(O)NH-NHC(O)-; -CH=C(-CH₂-2-tiofen)-C(O)NH-; -(CH₂)₂-NHC(O)-; -C(O)NH-CH₂-CH(COOH)-CH₂-; -C(O)NH-CH(bencil)-CH₂-NHC(O)-; -C(O)NH-CH(bencil)-CH₂-C(O)NH-; -CH₂-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH₂-N(OH)C(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-CH₂-CH(COOH)-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₂-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₂-C(O)N(OH)-CH₂-; -C(O)NH-(CH₂)₂-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₄-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₂-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₃-CH(COOH)-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₂-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₂-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₄-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₄-CH(COOH)-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₂-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH₂-C(O)NH-(CH₂)₂-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₄-NHC(O)-CH₂-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₄-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₆-NHC(O)-; -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₄-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; -C(O)NH-(CH₂)₆-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-; y -CH₂-NHC(O)-(CH₂)₆-NHC(O)-ciclohexilen-NHC(O)-.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde X se selecciona entre -C(O)NH- y -CH₂-NHC(O)-.

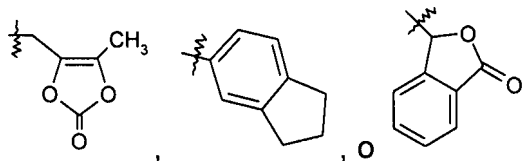
16. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁵ se selecciona entre -C₀₋₃alquilen-SR^{5a}, -C₀₋₃alquilen-C(O)NR^{5b}R^{5c}, -C₀₋₃alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}, -NH-C₀₋₃alquilen-P(O)(OR^{5e})₂, -C₀₋₂alquilen-CHR^{5g}-COOH, y -C₀₋₃alquilen-C(O)NR^{5h}-CHR⁵ⁱ-COOH; R^{5a} es H, R^{5b} es -OH, R^{5c} es H, R^{5d} es H, y R^{5e} es H.

17. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁵ se selecciona entre -C₀₋₃alquilen-SR^{5a}, -C₀₋₃alquilen-C(O)NR^{5b}R^{5c}, y -C₀₋₃alquilen-NR^{5b}-C(O)R^{5d}; donde R^{5a} es -C(O)-R^{5aa}; R^{5b} es -OC(O)R^{5ba}, o -OC(S)NR^{5bb}R^{5bc}.

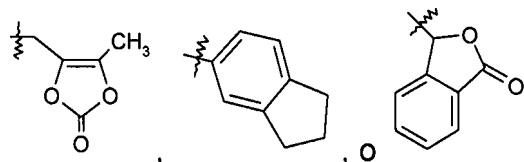
18. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^1 se selecciona entre $-\text{COOH}$, $-\text{NHSO}_2R^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2R^{1c}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O-CH(R}^{1e})\text{-COOH}$, tetrazol-5-ilo,



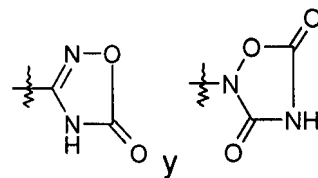
19. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, donde R^{1a} es $-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alquilenarilo}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alquilenheteroarilo}$, $-\text{C}_{3-7}\text{cicloalquilo}$, $-\text{CH(C}_{1-4}\text{alquil)OC(O)R}^{1aa}$, $-\text{C}_{0-6}\text{alquilenmorfolina}$,



20. El compuesto de la reivindicación 16, donde R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, y R^{1a} es $-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alquilenarilo}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alquilenheteroarilo}$, $-\text{C}_{3-7}\text{cicloalquilo}$, $-\text{CH(C}_{1-4}\text{alquil)OC(O)R}^{1aa}$, $-\text{C}_{0-6}\text{alquilenmorfolina}$,



21. El compuesto de la reivindicación 17, donde R^1 se selecciona entre $-\text{COOH}$, $-\text{NHSO}_2R^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)NH-SO}_2R^{1c}$, $-\text{P(O)(OH)}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O-CH(R}^{1e})\text{-COOH}$, tetrazol-5-ilo,

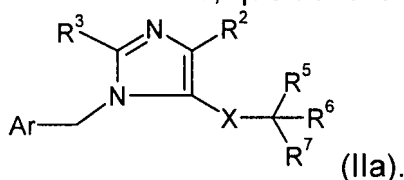


22. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^6 se selecciona entre $-\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $-\text{C}_{0-3}\text{alquilenarilo}$, $-\text{C}_{0-3}\text{alquilenheteroarilo}$, y $-\text{C}_{0-3}\text{alquilen-C}_{3-7}\text{cicloalquilo}$.

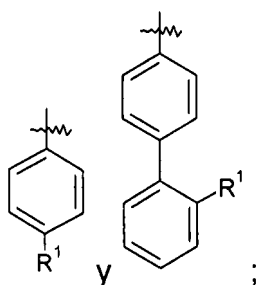
23. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^7 es H o se toma junto con R^6

para formar ciclopentilo.

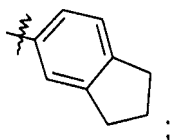
24. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula IIa:



25. El compuesto de la reivindicación 24, donde Ar se selecciona entre:



R^1 se selecciona entre $-\text{COOR}^{1a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{1b}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{1d}$, $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{1e})-\text{COOH}$, y tetrazol-5-ilo; donde R^{1a} es H, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{1-3}$ alquilenarilo, $-\text{C}_{1-3}$ alquilenheteroarilo, $-\text{C}_{3-7}$ cicloalquilo, $-\text{CH}(\text{C}_{1-4}$ alquil) $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1aa}$, o



R^{1aa} es $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo o $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ cicloalquilo; R^{1b} es R^{1c} ; R^{1c} es $-\text{C}_{1-6}$ alquilo o $-\text{C}_{0-4}$ alquilenarilo; R^{1d} es H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1c}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{1c}$; R^{1e} es $-\text{C}_{1-4}$ alquilo;

R^2 se selecciona entre H, halo, $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo, y $-\text{C}_{0-5}$ alquilen- OR^{2b} ; donde R^{2b} se selecciona entre H y $-\text{C}_{1-6}$ alquilo;

R^3 se selecciona entre $-\text{C}_{1-10}$ alquilo y $-\text{C}_{0-5}$ alquilen- $\text{O}-\text{C}_{0-5}$ alquilen- $-\text{C}_{1-6}$ alquilo;

X es $-\text{C}_{1-11}$ alquilen-, donde 1 a 4 $-\text{CH}_2-$ porciones en el alquilen se reemplazan con una porción $-\text{NR}^{4a}-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{4a}-$, donde R^{4a} se selecciona entre H y $-\text{OH}$;

R^5 se selecciona entre $-\text{C}_{0-3}$ alquilen- SR^{5a} , $-\text{C}_{0-3}$ alquilen- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5b}\text{R}^{5c}$, $-\text{NH}-\text{C}_{0-1}$ alquilen- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5e})_2$, $-\text{C}_{0-2}$ alquilen- $\text{CHR}^{5g}-\text{COOH}$ y $-\text{C}_{0-3}$ alquilen- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5h}-\text{CHR}^{5i}-\text{COOH}$; R^{5a} es H o $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{5aa}$; R^{5aa} es $-\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}_{0-6}$ alquilen- $-\text{C}_{3-7}$ cicloalquilo, $-\text{C}_{0-6}$ alquilenarilo, o $-\text{C}_{0-6}$ alquilenmorfolina; R^{5b} es H, $-\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5ba}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, o $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{5bb}\text{R}^{5bc}$; R^{5ba} es $-\text{OCH}_2$ -arilo o $-\text{CH}_2\text{O}$ -arilo; R^{5bb} y R^{5bc} son independientemente $-\text{C}_{1-4}$ alquilo; R^{5c} es H; R^{5e} es H; R^{5g} es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$;

R^{5h} es H; y R^{5i} es $-C_{0-3}$ alquilenarilo;

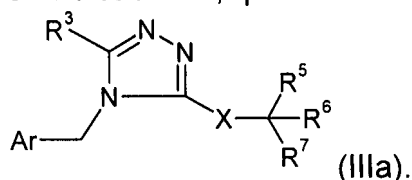
R^6 se selecciona entre $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{0-3}$ alquilenarilo, $-C_{0-3}$ alquilenheteroarilo, y $-C_{0-3}$ alquilen- C_{3-7} cicloalquilo; y

R^7 es H o se toma junto con R^6 para formar ciclopentilo.

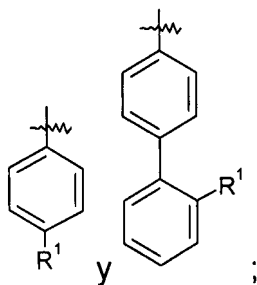
26. El compuesto de la reivindicación 25, donde R^1 se selecciona entre $-COOH$, $-CO(O)(C_{1-6}$ alquilo), $-NHSO_2(C_{1-6}$ alquilo), y $-SO_2NH[-C(O)(C_{1-6}$ alquil)]; R^2 se selecciona entre H, halo, $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, y $-C_{0-5}$ alquilen-OH; R^3 es $-C_{0-5}$ alquilen-O- $-C_{0-5}$ alquilen- $-C_{1-6}$ alquilo; X es $-C_{1-11}$ alquilen-, donde 1 a 4 $-CH_2-$ porciones en el alquilen se reemplazan con $-NHC(O)-$ o $-C(O)NH-$; R^5 es $-C_{0-3}$ alquilen- SR^{5a} o $-C_{0-3}$ alquilen- $C(O)NH(OH)$; R^{5a} es H o $-C(O)-R^{5aa}$; R^{5aa} es $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{0-6}$ alquilenarilo, o $-C_{0-6}$ alquilenmorfolina; R^6 se selecciona entre $-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{0-3}$ alquilenarilo, y $-C_{0-3}$ alquilen- $-C_{3-7}$ cicloalquilo; y R^7 es H.

27. El compuesto de la reivindicación 28, donde un anillo en Ar se sustituye con 1 o 2 átomos de flúor.

28. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la fórmula IIIa:



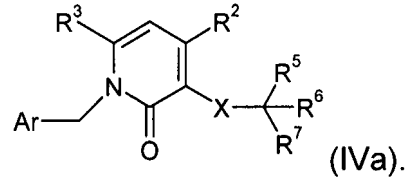
29. El compuesto de la reivindicación 28, donde Ar se selecciona entre:



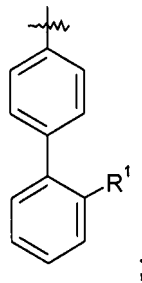
R^1 es $-COOR^{1a}$, donde R^{1a} es H o $-C_{1-6}$ alquilo; R^3 es $-C_{1-10}$ alquilo; X es $-CH_2-NHC(O)-$; R^5 se selecciona entre $-C_{0-3}$ alquilen- SR^{5a} y $-C_{0-3}$ alquilen- $C(O)N(OH)H$; R^{5a} es H o $-C(O)C_{1-6}$ alquilo; R^6 se selecciona entre $-C_{1-6}$ alquilo y $-C_{0-3}$ alquilenarilo;

y R^7 es H.

30. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la fórmula IVa:

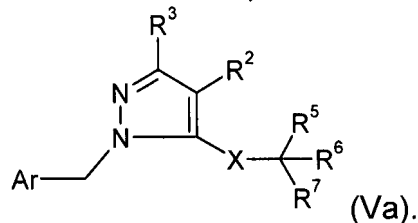


31. El compuesto de la reivindicación 30, donde Ar es:

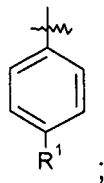


R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, donde R^{1a} es H o $-\text{C}_{1-6}$ alquilo; R^2 es H; R^3 es $-\text{C}_{1-10}$ alquilo; X es $-\text{CH}_2-\text{NHC(O)}-$; R^5 se selecciona entre $-\text{C}_{0-3}$ alquilen- SR^{5a} y $-\text{C}_{0-3}$ alquilen- C(O)N(OH)H ; R^{5a} es H o $-\text{C(O)C}_{1-6}$ alquilo; R^6 se selecciona entre $-\text{C}_{1-6}$ alquilo y $-\text{C}_{0-3}$ alquilenarilo; y R^7 es H.

32. El compuesto de la reivindicación 9, que tiene la fórmula Va:



33. El compuesto de la reivindicación 32, donde Ar es:



R^1 es $-\text{COOR}^{1a}$, donde R^{1a} es H o $-\text{C}_{1-6}$ alquilo; R^2 es H; R^3 es $-\text{C}_{1-10}$ alquilo; X es $-\text{C(O)NH}-$; R^5 se selecciona entre $-\text{C}_{0-3}$ alquilen- SR^{5a} y $-\text{C}_{0-3}$ alquilen- C(O)N(OH)H ; R^{5a} es H o $-\text{C(O)C}_{1-6}$ alquilo; R^6 es $-\text{C}_{0-3}$ alquilenarilo; y R^7 es H.

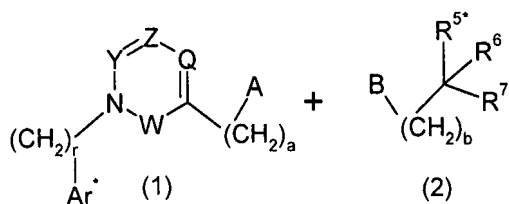
34. Una composición farmacéutica que comprende al compuesto de la

reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

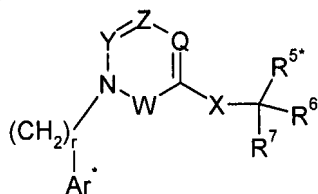
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34 que además comprende un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de diuréticos, bloqueantes del receptor adrenérgico β_1 , bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT_1 , inhibidores de neprilisina, agentes anti-inflamatorios no esteroides, prostaglandinas, agentes antilipídico, agentes anti-diabéticos, agentes anti-trombóticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas de aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/neprilisina, antagonistas del receptor de vasopresina y combinaciones de los mismos.

36. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplar un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de la fórmula 2:



para producir un compuesto de la fórmula:

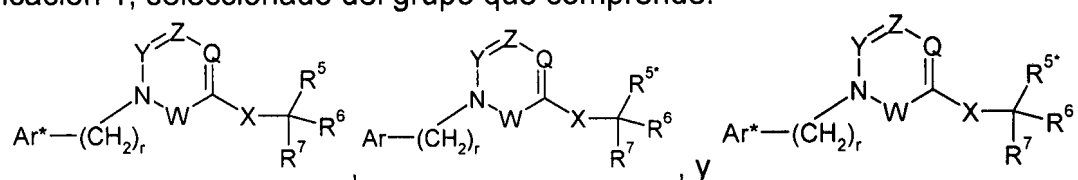


donde: A es $-NH_2$ y B es $-COOH$ o A es $-COOH$ y B es $-NH_2$; la suma de a y b se encuentra en el rango de entre 0 y 11; Ar^* representa $Ar-R^{1*}$, donde R^{1*} es R^1 o una forma protegida de R^1 ; y R^{5*} representa R^5 o una forma protegida de R^5 ; los átomos de carbono en los grupos $-(CH_2)_a$ y $-(CH_2)_b$ se pueden sustituir con uno o más grupos R^{4b} ; y un grupo $-CH_2-$ en el grupo $-(CH_2)_a$ o el grupo $-(CH_2)_b$ se puede reemplazar por $-C_{4-8}\text{cicloalquileo-}$, $-CR^{4d}=CH-$ o $-CH=CR^{4d}-$; y

(b) cuando R^{1*} es una forma protegida de R^1 y/o R^{5*} es una forma protegida de R^5 , desproteger el producto del paso (a) para producir un compuesto de la fórmula I.

37. Un compuesto preparado mediante el proceso de la reivindicación 36.

38. Un intermediario de utilidad en la síntesis del compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que comprende:



en donde: Ar^* es $Ar-R^{1*}$; R^{1*} se selecciona entre $-C(O)O-P^2$, $-SO_2O-P^5$, $-SO_2NH-P^6$, $-P(O)(O-P^7)_2$, $-OCH(CH_3)-C(O)O-P^2$, $-OCH(aril)-C(O)O-P^2$ y tetrazol-5-il- P^4 ; R^{5*} se selecciona entre $-C_{0-3}alquileo-S-P^3$, $-C_{0-3}alquileo-C(O)NH(O-P^5)$, $-C_{0-3}alquileo-N(O-P^5)-C(O)R^{5d}$, $-NH-C_{0-1}alquileo-P(O)(O-P^7)_2$, $-C_{0-2}alquileo-CHR^{5f}-C(O)O-P^2$ y $-C_{0-3}alquileo-C(O)NR^{5g}-CHR^{5h}-C(O)O-P^2$; P^2 es un grupo de carboxi-protector seleccionado de metilo, etilo, t-butilo, bencilo, p-metoxibencilo, 9-fluorenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, y difenilmetilo; P^3 es un grupo tiol – protector seleccionado de éteres y ésteres; P^4 es un grupo de tetrazol-protector seleccionando de tritilo y difenilmetilo; P^5 es un grupo de hidroxilo-protector seleccionado de C_{1-6} alquilo, grupos sililo, ésteres y arilmetilo; P^6 es un grupo de sulfonamida-protector seleccionado de t-butilo y grupos acilo; y P^7 es un grupo de fosfato-protector seleccionado de C_{1-4} alquilo, arilo y arilo sustituido; y las sales de los mismos.

39. Un compuesto de la reivindicación 1 de utilidad para el tratamiento de hipertensión o insuficiencia cardíaca.

40. Un compuesto de la reivindicación 1 de utilidad para antagonizar un receptor de un angiotensina II tipo 1 en un mamífero.

41. Un compuesto de la reivindicación 1 de utilidad para inhibir una enzima neprilisina en un mamífero.