

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P Radicación : 01010168 00000005 Folios: 2
Tels.: (371) 6162051 - (Fax (Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

As. 2429/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 01-010.168
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG., domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 03 - 52,299 de julio 25, 2003, por la suma de \$335.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de usaquén

T.P. 68.228

Cod. 5376

JEU/ra.

2429

140

743

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01010160 00000005
Fecha (AMB): 2003-08-26 16:00:05
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 2

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 32,299
FECHA : JULIO 25 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	4061888	24/07/2003	5,106,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	335,000.00

CON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-10168

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 526, DE
FECHA 31 DE MARZO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2003.

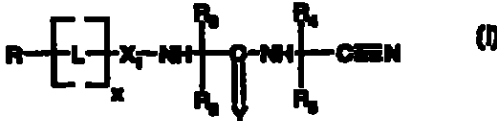
NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

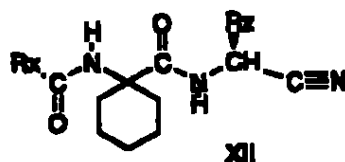
SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

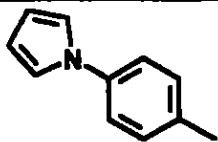
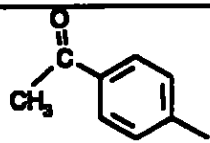
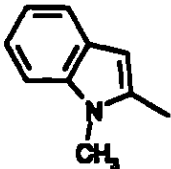
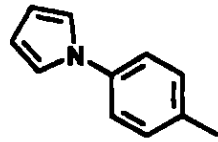
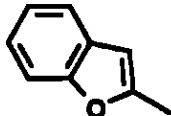
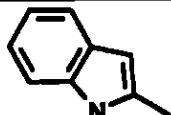
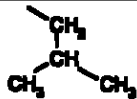
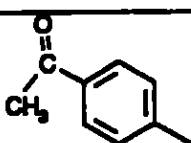
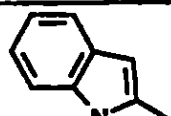
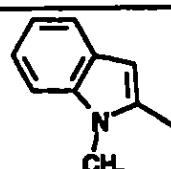
NO ☐ **X** ☐

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07C 255/29, A61K 31/275, 31/33, (<i>continuation on the following page</i>)	A3	(11) International Publication Number: WO 99/24460 (43) International Publication Date: 20 May 1999 (20.05.99)
(21) International Application Number: PCT/EP98/06937 (22) International Filing Date: 3 November 1998 (03.11.98) (30) Priority Data: 9723407.4 5 November 1997 (05.11.97) GB 08/985,973 5 December 1997 (05.12.97) US (71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ALTMANN, Eva [CH/CH]; Tannenweg 5, CH-4153 Reinach (CH). BETSCHART, Claudia [CH/JP]; 2-17-301, Jurakusou, Takasuka 665 (JP). GOHDA, Keigo [JP/JP]; 14-19-101, Monzen-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo (JP). HORIUCHI, Miyuki [JP/JP]; 9-3-14, Okamoto, Higashinada, Kobe, Hyogo (JP). LATTMANN, Rene [CH/CH]; Rottmannbodenstrasse 133, CH-4102 Binningen (CH). MISSBACH, Martin [CH/CH]; Hofstrasse 15, CH-5073 Gimpf-Oberfrick (CH). SAKAKI, Junichi [JP/JP]; 1-4-9-304, Nogami, Takasuka, Hyogo 665 (JP). TAKAI, Michihiro [JP/JP]; 2-8-2, Sengen, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP). TENO, Naoki [JP/JP]; Apartment 1, 401, Fujiwarada-mhinimatsu, Kita-ku, Kobe, Hyogo (JP). COWEN, Scott, Douglas	[US/US]: 11 Chippewa Trail, Branchburg, NJ 08876 (US). GREENSPAN, Paul, David [US/US]; 63 Ridge Drive, New Providence, NJ 07974 (US). MCQUIRE, Leslie, Wighton [GB/US]; 17 Crown Drive, Warren, NJ 07059 (US). TOMMASI, Ruben, Alberto [US/US]; 1 Plantation Road, Whitehouse Station, NJ 08889 (US). VAN DUZER, John, Henry [US/US]; 304 County Road 579, Asbury, NJ 08802 (US). (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO). Published <i>With international search report.</i> <i>With amended claims.</i> (88) Date of publication of the international search report: 2 September 1999 (02.09.99) Date of publication of the amended claims: 28 October 1999 (28.10.99)	
(54) Title: DIPEPTIDE NITRILES  (57) Abstract N-terminal substituted dipeptide nitriles as defined are useful as inhibitors of cysteine cathepsins, e.g. cathepsins B, K, L and S, and can be used for the treatment of cysteine cathepsin dependent diseases and conditions, including inflammation, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, tumors (especially tumor invasion and tumor metastasis), coronary disease, atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture and destabilization). Particular dipeptide nitriles are compounds of formula (I), or physiologically-acceptable and -cleavable esters or salts thereof, wherein: the symbols are as defined. In particular it has been found that by appropriate choice of groups R, R₂, R₃, R₄, X, Y and L, the relative selectivity of the compounds as inhibitors of the various cysteine cathepsin types, e.g. cathepsins B, K, L and S, may be altered, e.g. to obtain inhibitors which selectively inhibit a particular cathepsin type or combination of cathepsin types.		

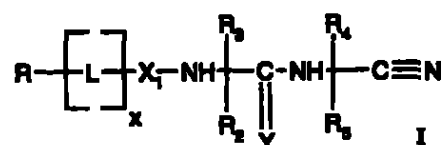


Example No.	R _x	R _z	mp. (°C)	R _f (solvent) MS(M+1)
41				0.26 (hexanes/EtOAc = 3/1)
42				0.50 (hexanes/EtOAc = 1/1)
43		H	126-128	0.19 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
44		H	162-165	0.27 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
45		H	147-149	0.24 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH=9:1)
46				0.26 (hexanes/EtOAc = 3/1)
47	.			0.50 (hexanes/EtOAc = 1/1)
48		H		0.31 (hexanes/EtOAc = 3/1)
49				0.31 (n-hexane/EtOAc = 2/1)

50		.		0.42 (n-hexane/EtOAc =2/1)
51		.		0.42 (n-hexane/EtOAc =2/1)
52		.		0.42 (n-hexane/EtOAc =2/1)
53		H Exception.		0.69 (EtOAc)
54		.		0.69 (EtOAc)
55				0.58 (n-hexane/EtOAc = 1/1)
56		H		0.47 (EtOAc)
57		H		0.72 (EtOAc)
58		.		0.73 (EtOAc)

145
48CLAIMS

1. A dipeptide nitrile in which the C-terminal carboxy group of the dipeptide is replaced by a nitrile group ($-\text{C}\equiv\text{N}$) and in which the N-terminal nitrogen atom is substituted via a peptide or pseudopeptide linkage which optionally additionally comprises a -methylene-hetero atom-linker or an additional hetero atom, directly by aryl, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl or heterocyclyl, or a physiologically-acceptable and -cleavable ester or a salt thereof, for use as a pharmaceutical.
2. A compound of formula I, or a physiologically-acceptable and -cleavable ester or a salt thereof



wherein:

R is optionally substituted (aryl, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or heterocyclyl);

R₂ and R₃ are independently hydrogen, or optionally substituted [lower alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, or (aryl, biaryl, cycloalkyl or bicycloalkyl)-lower alkyl]; or

R₂ and R₃ together represent lower alkylene, optionally interrupted by O, S or NR₆, so as to form a ring with the carbon atom to which they are attached

wherein R₄ is hydrogen, lower alkyl or aryl-lower alkyl; or

either R₂ or R₃ are linked by lower alkylene to the adjacent nitrogen to form a ring;

R₄ and R₅ are independently H, or optionally substituted (lower alkyl, aryl-lower alkyl), -C(O)OR₇, or -C(O)NR₇R₈,

wherein

R₇ is optionally substituted (lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl or heterocyclyl), and

R₈ is H, or optionally substituted (lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl or heterocyclyl), or

R_4 and R_5 together represent lower alkylene, optionally interrupted by O, S or NR_6 , so as to form a ring with the carbon atom to which they are attached

wherein R_6 is hydrogen, lower alkyl or aryl-lower alkyl, or

R_4 is H or optionally substituted lower alkyl and R_5 is a substituent of formula $-X_2-(Y_1)_n-(Ar)_p-Q-Z$

wherein

Y_1 is O, S, SO, SO_2 , $N(R_6)SO_2$, $N-R_6$, SO_2NR_6 , $CONR_6$ or NR_6CO ;

n is zero or one;

p is zero or one;

X_2 is lower alkylene; or when n is zero, X_2 is also C_2-C_7 -alkylene interrupted by O, S, SO, SO_2 , NR_6 , SO_2NR_6 , $CONR_6$ or NR_6CO ;

wherein R_6 is hydrogen, lower alkyl or aryl-lower alkyl;

Ar is arylene;

Z is hydroxy, acyloxy, carboxyl, esterified carboxyl, amidated carboxyl, aminosulfonyl, (lower alkyl or aryl-lower alkyl)aminosulfonyl, or (lower alkyl or aryl-lower alkyl)sulfonylaminocarbonyl; or Z is tetrazolyl, triazolyl or imidazolyl;

Q is a direct bond, lower alkylene, Y_1 -lower alkylene or C_2-C_7 -alkylene interrupted by Y_1 ;

X_1 is $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, or $-P(O)(OR_4)-$,

wherein R_4 is as defined above;

Y is oxygen or sulphur;

L is optionally substituted $-Het-$, $-Het-CH_2-$ or $-CH_2-Het-$,

wherein Het is a hetero atom selected from O, N or S, and

x is zero or one;

and aryl in the above definitions represents carbocyclic or heterocyclic aryl,

for use as a pharmaceutical;

a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I as defined above as an active ingredient;

a method of treating a patient suffering from or susceptible to a disease or medical condition in which a cathepsin is implicated, comprising administering an effective amount of a compound of formula I as defined above to the patient; or

147
450

use of a compound of formula I as defined above for the preparation of a medicament for therapeutic or prophylactic treatment of a disease or medical condition in which a cathepsin is implicated.

3. A compound of formula I as defined in claim 2,

provided that when R is lower alkyl not substituted by aryl,

one of R₄ or R₅ is a substituent of formula -X₂-(Y₁)_r-(Ar)_r-Q-Z;

provided that when x is one, L is -O-, or -CH₂-O- and X₁ is -C(O)-,

either one of R₄ or R₅ is a substituent of formula -X₂-(Y₁)_r-(Ar)_r-Q-Z, or R is not unsubstituted phenyl;

provided that when R₂ = R₄ = R₅ = H, x is zero and X₁ is -C(O)-,

R₃ is not H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH-(CH₃)₂, -CH₂-COOH, or -CH₂-COO-CH₂-CH₃, when R is unsubstituted phenyl,

R₃ is not H, -CH(CH₃)₂, or -CH₂-CH-(CH₃)₂, when R is 4-aminophenyl or 4-nitrophenyl,

R₃ is not H when R is 3-aminophenyl, 3-nitrophenyl, 2-chloropyridin-4-yl, or vinyl or

R₃ is not -CH₂-CH₂-S-CH₃ when R is pyridin-3-yl or 2-chloropyridin-4-yl,

provided that when R₂ = R₃ = R₄ = H, x is zero and X₁ is -C(O)- and R is phenyl,

R₄ is not -CH(CH₃)₂,

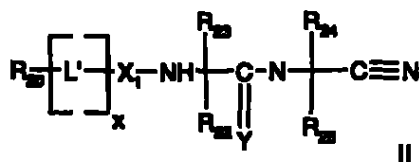
provided that when R₃ = R₄ = H, R₅ is -CH₂-CH₂-COOH, x is zero and X₁ is -C(O)-,

R₂ does not form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, and

provided that when R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H, x is zero and X₁ is -SO₂-,

R is not 4-methylphenyl.

4. A compound according to claim 3, of formula II, or a physiologically-acceptable and -cleavable ester or a salt thereof



wherein:

R_{20} is optionally substituted (aryl, aryl-lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, heterocyclyl, or heterocyclyl-lower alkyl);

R_{22} is H, or optionally substituted lower alkyl, and

R_{23} is optionally substituted (lower alkyl, aryl-lower alkyl, or cycloalkyl-lower alkyl) or

R_{22} and R_{23} together with the carbon atom to which they are attached form an optionally substituted (cycloalkyl group or heterocycloalkyl group);

R_{24} and R_{25} are independently H, or optionally substituted (lower alkyl, or aryl-lower alkyl), -C(O)OR₇, or -C(O)NR₇R₈,

wherein R_7 and R_8 are as defined above, or

R_{24} and R_{25} together with the carbon atom to which they are attached form an optionally substituted (cycloalkyl group or heterocycloalkyl group);

X_1 is as defined in claim 2;

Y is oxygen or sulphur;

L' is optionally substituted (-Het-CH₂- or -CH₂-Het-),

wherein Het is a hetero atom selected from O, N or S, and

x is 1 or 0,

provided that when x is one, L is -CH₂-O- and X_1 is -C(O)-,

R_{20} is not unsubstituted phenyl,

provided that when $R_{22} = R_{24} = R_{25} = H$, x is zero and X_1 is -C(O)-,

R_{23} is not H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH-(CH₃)₂, -CH₂-COOH, or -CH₂-COO-CH₂-CH₃, when R_{20} is unsubstituted phenyl,

R_{23} is not H, -CH(CH₃)₂, or -CH₂-CH-(CH₃)₂, when R_{20} is 4-aminophenyl or 4-nitrophenyl,

R_{23} is not H when R_{20} is 3-aminophenyl, 3-nitrophenyl, 2-chloropyridin-4-yl, or vinyl, or

R_{23} is not -CH₂-CH₂-S-CH₃ when R_{20} is pyridin-3-yl or 2-chloropyridin-4-yl,

provided that when $R_{22} = R_{23} = R_{24} = H$, x is zero and X_1 is -C(O)- and R_{20} is phenyl,

R_{25} is not -CH(CH₃)₂,

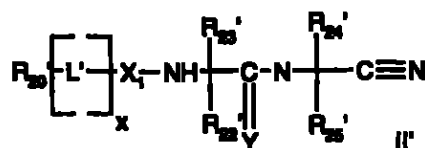
provided that when $R_{23} = R_{24} = H$, R_{25} is -CH₂-CH₂-COOH, x is zero and X_1 is -C(O)-,

R_{22} does not form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, and

provided that when $R_{22} = R_{23} = R_{24} = R_{25} = H$, x is zero and X_1 is -SO₂-.

R_{20} is not 4-methylphenyl.

5. A compound according to claim 3, of formula II' or a physiologically-acceptable and -cleavable ester or a salt thereof



wherein:

R_{20}' is optionally substituted (C_6 - C_{18} aryl or C_4 - C_{18} heteroaryl);

R_{22}' is H, or optionally substituted C_1 - C_8 alkyl, and

R_{23}' is optionally substituted (C_2 - C_8 alkyl, or C_7 - C_{14} aralkyl), or

R_{22}' and R_{23}' together with the carbon atom to which they are attached form an optionally substituted (C_3 - C_8 cycloalkyl group or C_4 - C_7 heterocycloalkyl group);

R_{24}' and R_{25}' are independently H, or optionally substituted (C_1 - C_8 alkyl, C_7 - C_{14} aralkyl, or C_3 - C_{14} heteroaralkyl), $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6'$, or $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6'\text{R}_7'$,

wherein

R_6' is optionally substituted (C_1 - C_8 alkyl, C_7 - C_{14} aralkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, C_3 - C_{14} heteroaralkyl, C_6 - C_{14} aryl, or C_4 - C_{14} heteroaryl), and

R_7' is H, or optionally substituted (C_1 - C_8 alkyl, C_7 - C_{14} aralkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_4 - C_7 heterocycloalkyl, C_3 - C_{14} heteroaralkyl, C_6 - C_{14} aryl, or C_4 - C_{14} heteroaryl), or

R_{24}' and R_{25}' together with the carbon atom to which they are attached form an optionally substituted (C_3 - C_8 cycloalkyl group or C_4 - C_7 heterocycloalkyl group);

X_1 is $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_6')$ -

wherein R_6' is as defined above;

Y is oxygen or sulphur;

L' is optionally substituted ($-\text{Het}-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2-\text{Het}-$),

wherein Het is a hetero atom selected from O, N or S, and

x is 1 or 0,

provided that when x is one, L' is $-\text{CH}_2-\text{O}-$ and X_1 is $-\text{C}(\text{O})-$

R_{30}' is not unsubstituted phenyl,

provided that when $R_{32}' = R_{34}' = R_{35}' = H$, x is zero and X_1 is $-C(O)-$,

R_{33}' is not H , $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, $-CH_2-COOH$, or $-CH_2-COO-CH_2-CH_3$, when R_{30}' is unsubstituted phenyl,

R_{33}' is not H , $-CH(CH_3)_2$, or $-CH_2-CH-(CH_3)_2$, when R_{30}' is 4-aminophenyl or 4-nitrophenyl,

R_{33}' is not H when R_{30}' is 3-aminophenyl, 3-nitrophenyl, 2-chloropyridin-4-yl, or vinyl, or

R_{33}' is not $-CH_2-CH_2-S-CH_3$ when R_{30}' is pyridin-3-yl or 2-chloropyridin-4-yl,

provided that when $R_{32}' = R_{33}' = R_{34}' = H$, x is zero and X_1 is $-C(O)-$ and R_{30}' is phenyl,

R_{35}' is not $-CH(CH_3)_2$,

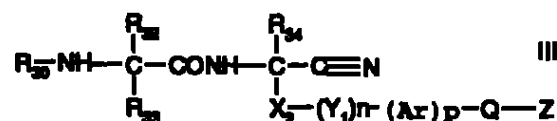
provided that when $R_{32}' = R_{34}' = H$, R_{35}' is $-CH_2-CH_2-COOH$, x is zero and X_1 is $-C(O)-$,

R_{30}' does not form a heterocyclic ring with the adjacent nitrogen atom, and

provided that when $R_{32}' = R_{33}' = R_{34}' = R_{35}' = H$, x is zero and X_1 is $-SO_2-$,

R_{30}' is not 4-methylphenyl.

6. A compound of formula III



wherein

R_{30} is an acyl group derived from an organic carboxylic, carbonic, carbamic or sulfonic acid;

R_{32} and R_{33} are independently hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, or (aryl, biaryl, cycloalkyl or bicycloalkyl)-lower alkyl; or R_{32} and R_{33} together represent lower alkylene so as to form a ring together with the carbon to which they are attached;

R_{34} is hydrogen or lower alkyl;

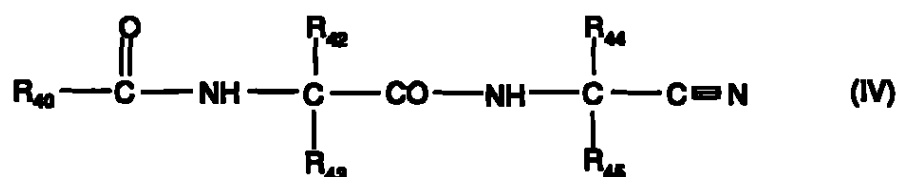
X_2 , Y_1 , Ar , Q , Z , n and p are as defined in claim 2;

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof,

for use as a pharmaceutical.

151
154

7. A compound of formula III as defined in claim 6, wherein R_{30} is an acyl group derived from an organic carboxylic, carbamic or sulfonic acid, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.
8. A compound according to claim 7, wherein
- (a) p is one;
 - (b) Y_1 is O, S, SO, SO_2 , $N(R_4)SO_2$ or $N-R_4$; and
 - (c) X_2 is lower alkylene; or when n is zero, X_2 is also C_1 - C_7 -alkylene interrupted by O, S, SO, SO_2 or NR_4 , and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof..
9. A compound according to claim 2, of formula IV



wherein

R_{40} is substituted phenyl or heterocyclic aryl, (mono- or di- carbocyclic or heterocyclic aryl)-lower alkyl or lower alkenyl, or heterocyclyl;

R_{42} is hydrogen or lower alkyl;

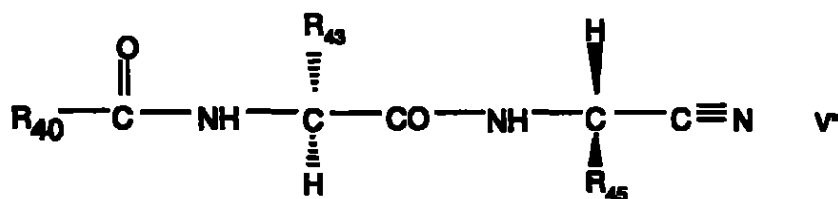
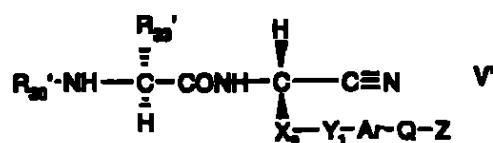
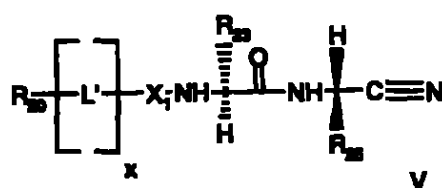
R_{43} is carbocyclic or heterocyclic aryl - lower alkyl;

R_{44} and R_{45} are independently hydrogen or lower alkyl; or

R_{44} and R_{45} combined represent lower alkylene;

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

10. A compound according to claim 3 of formula V, V' or V''

152
155

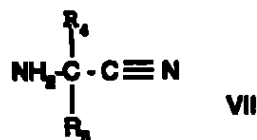
wherein the symbols are as defined above, and
physiologically-acceptable and -cleavable esters or salts thereof.

11. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 2, comprising
(a) converting an amide of the formula VI

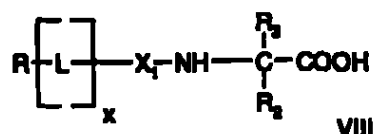


wherein R, R₂, R₃, R₄ and R₅ have meaning as previously defined in claim 2 for the compounds of formula I to a nitrile of formula I; or

- (b) condensing a compound of the formula VII

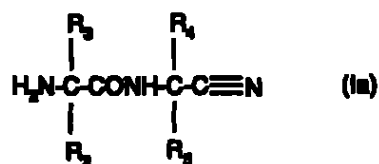


wherein R_4 and R_5 have meaning as defined in claim 1, with an acid of formula VIII



wherein R , R_2 and R_3 have meaning as defined in claim 1; or with a reactive derivative thereof;
or

(c) condensing a compound of the formula Ia



wherein R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have meaning as defined in claim 1 with an acid corresponding to the group $\text{R} - [\text{L}]_x - \text{X}_1 -$ or with a reactive derivative thereof; and in the above processes, if required, temporarily protecting any interfering reactive groups and then isolating the resulting compound of the invention; and, if desired, converting any resulting compound into another compound of the invention; and/or if desired, converting a resulting compound into a salt or a resulting salt into the free acid or base or into another salt.

12. A method of inhibiting cathepsin activity in a mammal which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula I as defined in claim 2.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
Jimena Escobar Uribe
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio: N° 8374

REFERENCIA	Radicación	01 10168
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	007

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 1662, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

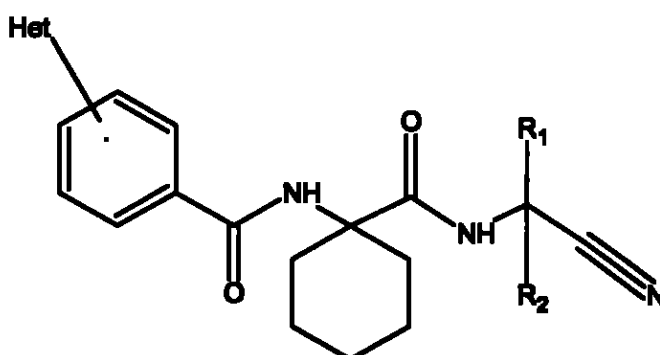
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 57 y 5 a 19 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 19 a 52.
- Las cláusulas 1 a 9 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 53 a 56.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 1006, que se encuentra en el folio 63.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 04/04/2001 que se encuentra en los folios 66 a 138.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad del Reino Unido GB0003111.2 de 10/02/2000 en los folios 67 a 83, junto con su traducción correspondiente en los folios 84 a 138.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 26/08/2003, que se encuentra en los folios 142 y 143.

2. OBJETO DE LA INVENCION

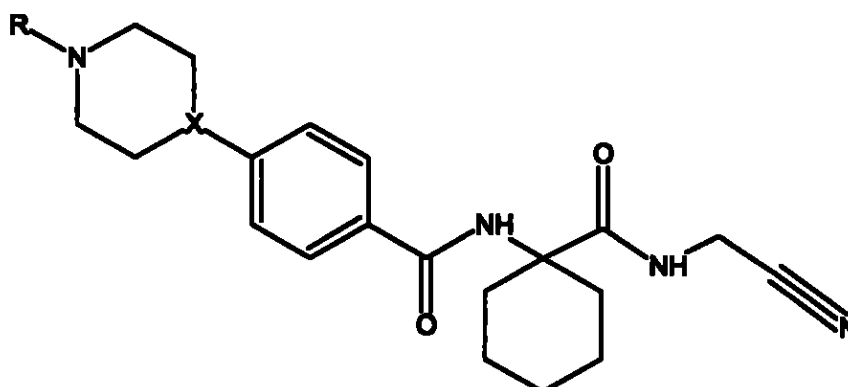
La solicitud hace referencia a ***"Inhibidores de nitrilo de dipeptido catepsina K"***

• **Reivindicaciones 1 a 5:**

Se reivindica un compuesto de fórmula (I) una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



De igual forma se reivindica un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Y dentro de las modalidades particulares de la invención se encuentran los compuestos:

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperazin-1-il)-benzamida

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida

Entre otros..., pero en particular se reclama el compuesto:

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida

Además se reivindica el compuesto farmacéutico que responde a la cláusula 1, para utilizarse como un producto farmacéutico.

• **Reivindicación 6:**

Se reivindica una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como ingrediente activo.

• **Reivindicación 7:**

Se reivindica un método para el tratamiento de un paciente que sea susceptible a una

enfermedad o condición médica en donde esté implicada la catepsina K, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 al paciente.

- **Reivindicación 8:**

Se reivindica el uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o condición médica en donde esté implicada la catepsina K.

- **Reivindicación 9:**

Se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o éster del mismo, el cual comprende acoplar el derivado del ácido benzoico sustituido por Het correspondiente de la fórmula (III), en donde Het es como se define en la reivindicación 1, con clorometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico.

Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/₁₈₈ // ³¹/₄₄₈ de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. CLARIDAD Y SUFICIENCIA DE LA SOLICITUD:

El artículo 30 de la Decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

El uso de expresiones como Het cuya connotación hace referencia a grupos de carácter heterocíclico no permite una interpretación inequívoca del alcance de protección reclamado.

Si bien es cierto el interesado incluye la excepción acerca del grupo 4-pirrol-1-ilo, la química de los compuestos heterocíclicos corresponde a todo un capítulo de la química orgánica y hace referencia a grupos tan diversos como: derivados heterocíclicos de ciclopropano: azirinas, aziridina, oxirano, tiirano, diazireno, diazidirina, oxaziridina; derivados heterocíclicos de ciclobutano: azetidina, azetidionas, oxeteno, oxetano, oxetanonas, tiete y tietano, dioxetano, ditietanos, análogos heterocíclicos del ciclopentadieno con un heteroátomo: pirrol, furano, tiofeno; sistemas de anillos fusionados que incluyen a los anillos de pirrol, furano y tiofeno: indol, isoindoles, indolizina y ciclazina, benzofurano, isobenzofuranos, benzo[b]tiofeno; análogos heterocíclicos de benceno con un heteroátomo: piridina, sales de pirilio y piranos; análogos heterocíclicos del naftaleno con un heteroátomo: quinolina, isoquinolina, quinolizina, acridina y fenantridina, sales de benzopirilio y benzopiranos; compuestos heterocíclicos con dos heteroátomos en un anillo de cinco miembros: pirazol e imidazol, isoxazol y oxazol, isotiazol y tiazol, dioxol, dioxolano y sus derivados azufrados; compuestos con dos heteroátomos en su anillo de seis miembros: piridazina, pirimidina, pirazinas, oxazinas y tiaminas, dioxanos; compuestos con más de dos heteroátomos: purinas, pteridinas, triazinas, sidnonas, benzotriazoles; compuestos heterocíclicos con anillos de siete o más miembros: borepina, azepina, diazepinas, oxepina, tiepina y el grupo de los heterocíclicos con anillos mayores dentro de los que se encuentran: azocinas y azotinas.

En consecuencia, se recomienda al interesado utilizar un lenguaje químico que precise los compuestos que realmente corresponde a la invención, de tal suerte que se elimine aquellas expresiones que denoten ambigüedades al momento de la interpretación del objeto reclamado.

Ahora bien, al tenor de la cláusula 3 es posible determinar que la sustitución heterocíclica que se pretende reclamar es aquella que responde a los anillos de piperidinilo y piperazinilo, hecho que permite señalar con mayor contundencia el alcance tan amplio y especulativo de la cláusula 1, al utilizar la expresión *het* para definir en las modalidades particulares de la invención solamente a dos clases de radicales heterocíclicos.

Por otro lado, del estudio detallado de la materia reclamada se observa que existe una excepción respecto de las sustituciones de tipo heterocíclico que pueden utilizarse sobre el anillo de arilo, sin embargo dicha excepción en la cláusula en cuestión no encuentra sustentación alguna dentro del aparte descriptivo de la solicitud.

Entonces cabría preguntarse: si la sustitución forma parte del arte más cercano a la materia reclamada y sobre ella no se menciona ventaja técnica alguna o un resultado inesperado entorno a la utilización de otra clase de grupos heterocíclicos que no sean de la clase 4-pirrol1-ilo, cuál es la solución real al problema técnico persistente en el estado de la técnica, si el arte más inmediato ya inducía al técnico medio versado en el diseño de compuestos farmacéuticos a emplear sustituciones de tipo heterocíclico?, o ¿Por qué se excluye este radical heterocíclico y no se sustenta con resultados o tablas comparativas que el mismo forma parte del arte más lejano y que no genera los mismo resultados que otra clase de sustituyentes heterocíclicos? Y además ¿Por qué se emplean expresiones tan amplias (*Het*) pero se excluye una específica que forma parte del estado del arte y que sin duda alguna es de tipo heterociclo y cabe en la expresión *het* y sólo se señala dentro de las modalidades específicas de la invención aquellas de tipo piperidinilo y piperazinilo?

4. ES UNA INVENCION:

El artículo 14 de la Decisión 486, contempla: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

La cláusula 8 que comprende *"el uso del compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o condición médica en la que esté implicada la catepsina K"* no se encuentra definido dentro de los objetos susceptibles de protección por patente de invención y teniendo en cuenta que el "uso" corresponde a una exclusión jurisprudencial, se recomienda al Interesado eliminar la cláusula en mención del alcance de protección reivindicado.

5. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD:

El artículo 20 en su literal (d) contempla: *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

La cláusula 7 que hace referencia a un método de tratamiento terapéutico para enfermedades o condiciones médicas en las que esté implicada la catepsina K y que comprende la administración de cantidades efectivas de un compuesto acorde con la cláusula 1, se encuentra contemplado dentro de los objetos excluidos legalmente de patentabilidad de acuerdo con el literal (d) del artículo 20 de la normativa Andina.

6. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de presentación de la solicitud en estudio - 10.02.2000-, relacionados con la materia técnica reivindicada:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9924460	"Dipeptide nitriles"	20/05/1999

7. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

7.1 Evaluación de NOVEDAD y NIVEL INVENTIVO:

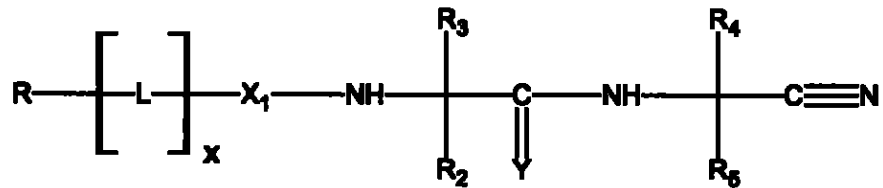
El artículo 16 de la Decisión 486 contempla: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."*

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El artículo 18 de la Decisión 486 contempla: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

Al efectuar el análisis de la materia reclamada y la comparación elemento por elemento de la fórmula química contemplada en la solicitud y aquella revelada por el arte previo, esta Dependencia se permite señalar lo siguiente:

Al tenor de la anterioridad D1 que revela de forma general compuestos de tipo:



En los cuales los sustituyentes:

R puede ser anillo opcionalmente sustituido (y en este caso la expresión "opcionalmente sustituido" abarca cualquier clase de sustituciones, incluyendo

aquellas de carácter heterocíclico)

L cuando X es 0 no existe

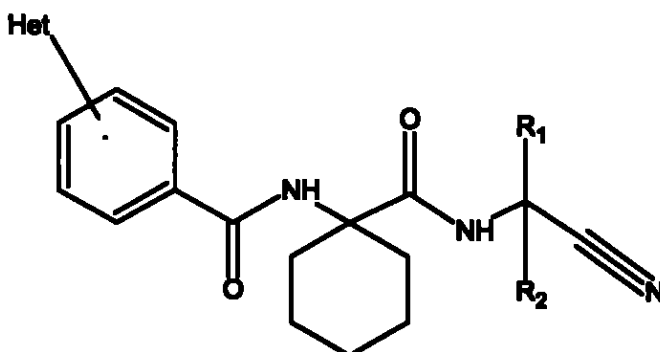
X₁ puede ser C(O)

Y puede ser O

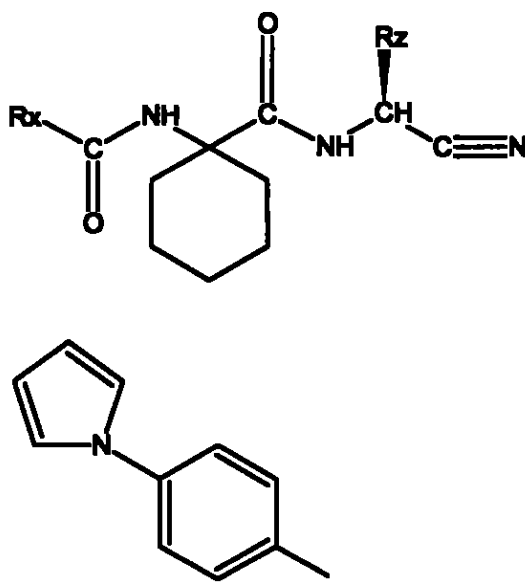
R₂ y R₃ puede formar un anillo con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos

R₄ y R₅ son independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo inferior entre otros...

Se determinó que al realizar las correspondientes sustituciones en la fórmula señalada, es posible llegar a compuestos idénticos a los reclamados por la solicitud en estudio (la cual también utiliza un lenguaje general), de estructura:



Y para demostrar que no sólo está afectada la novedad de la solicitud por la manera tan general como se reclama protección para compuestos con sustituciones tipo heterocíclico en el farmacóforo de nitrilo - dipéptido, sino el nivel inventivo de la misma, respecto de la obtención de compuestos con el núcleo estructural de las fórmulas (I) y (II), se retoma los ejemplos de los folios 43 y 44 de la anterioridad D1, tal es el caso de la estructura número 53 que responde a la fórmula:



Para la cual Rx es:

Y Rz es Hidrógeno

Que aunque corresponde a la excepción señalada en la cláusula (1), es un indicio amplio y suficiente sobre el uso de sustituciones heterocíclicas porque ya se habían empleado en farmacóforos tipo nitrilo-dipéptido, utilizados para inhibir la enzima catepsina K y dado el lenguaje químico tan general empleado para señalar las sustituciones sobre el anillo de fenilo, es posible que cualquier persona versada en el arte infiera el diseño sistemático de compuestos nitrilo-dipéptido con radicales análogos al 4-pirrol-1-ilo y que pertenezcan al amplísimo mundo de los compuestos heterocíclicos con tan sólo estudiar que la anterioridad WO9924460 ya había

163
160

ensayado con algunos.

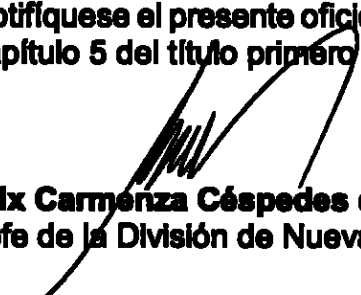
Ahora bien, no sólo es posible llegar a una clase particular de compuestos idénticos a los definidos al tenor de las cláusulas 1, 2, 3 y 4, sino que es posible a partir de los conocimientos revelados en la anterioridad D1 desarrollar compuestos análogos, porque la estructura básica o farmacóforo que actúa a nivel del blanco catepsina K ejerciendo un efecto inhibitorio de la actividad enzimática, ya se había revelado en la anterioridad en cuestión.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9924460	1 a 9	Novedad y Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.


Álex Carmonza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

09 AGO. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO Número 01168	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202044
---	--