Baker &McKene Colombia S
Bogota, Colombia
NIT: 900.034.906-9

Tel: +57 1 634 1500 S Fax: +5713762211
www.bakemet.com

Seæora

Alix Carmenza CØspedes do Vergel
Jefe de Division de Nuevas Creaciones SUPERINTENDENCTA DE INDUSTR!A Y COMERCIO
B. S. D.

S

S SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

0.01-018 57-00015-00

Fecha: 2009-12-22 15:48:30 Cap. 2020 CIR.NUEVASCR Ira. 2 PATENTES Eve: I REGI)EpOSjyQ Act, 444 RESPUESTAREQLJE Folios: 33
Referencia: Expediente No.4.018.857
Solicitud de Patente de InvenciOn titulada: "Inhibidores a base do
Pirrolidina fusionada con ciclopropilo do dipeptidil peptidasa IV, proceso
para su preparación y su uso"

Sólicitante: Bristol Myers Squibb Company

REaPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÔN EN LISTA No.1 0751
DEL 24 CE SEPTIEMBRE CE 2009. OFICIO No. 10751 (EXAMEN CE FOWDO)

ALvo CORREA OiOz, mayor do edad y vecino do Bogota D.C., identificado tal como aparece al pie do mi firma, en mi carÆcterde apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del tØnnino legal:

1. Objeciones del Examinador

.1 Claridad de)as reivindicaciones

S En forma resumida su Despacho menciona que: "El solicitante en ninon evento seuiala quØ el radical aiquilo eniazado al carbocicio lo hacØ por el mismo Ætoinode carbono por el quØ se enlaza al Ætorno de earbono 2 de la cadena aiquflica de 2-amino-acetoilo. como en el caso de los ejemplos 1,2,3 y 7. For oträ

parte en la definición aporiada tampoco se indica que dicha cadena aiquiica pueda contener ràdicales halogenados y dobles enlaces como clarcimente se evidencia en las modalidades particulares de la invención o por sobre ci ciclo puedan presenrarse sustituciones halogenadas, como es ci caso particular de los ejemplos I5.

For lo anterior, es preciso que elseæorsolicitante adore por quØ ciertas inodalidades de la invención contemplan esta clase de sustituiciones cuando en la dfinición que acoinpana Jo cidusula independiente 1 no se incorpora esta close de sustituyenies sobre la estructura,

Con relación a las reivindicaciones 7 a 12 su Despacho enuncia que cisolicitante recurre a la definición del objeto por ci resuitado que pretende alcanzar, dejando de lack) los elementos esenciales y caracteristicos que definen en estricto sentido las combinaciones.

Concluye su Despacho que ci pliego reivindicatorio presenta falta de precision y su conlenido en lo que tiene que ver con coinbinaciones farrnacológicas no se encuentra debidarnente sustentado en ci aparte descriptivo de la solicitud... ".

1.2 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 12 de la presente solicitud carecen de nivel inventivo debido a las enseulanzas contenidas en Dl (W09947545), D2 (EP0007652), D3 (DE3324263), D4 (Articulo 1)1, D5 (ArtIculo2)2 y D6 (US60I 1155).

El Examinador establece:

"En virtud de las enseæcrnzcjs del estado del arte, esta Dependencia se perinite seuia/ar que
al combinar las enseæanzas deldocuinento D3 con cualquiera de los documentos Dl a D2
es posible derivar los elemenios caracterlsiicos de la estructura Markush dejInida por la clOusula.1, toda vez que alit se indica lafusión de ciciopropilo con ci anillo de pirrolidona
por la posiciOn adyacente a la que ocupa ci Ætomode nifrógeno. AdernÆs, cidoczirnento 03
indica que ci heteroÆtomopuede encontrarse sustituido por una cadena de cca’bonil-alquil-.

S "Probing the importance of special and conformational domains in captopril analogs for

angiotensina converting enzyme activity" 2 "Synthesis of(2S, 3R, 4S)-3,4-Methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion"

il

amino, sobre la cual se incluye una estructura ciclica en el Ætomo de carbono intermedio enfre ci grupo carbonilo y el grupo amino... (.)
Con respecto a la estructura que reivindica ci seæorsolicitanie en la clÆusula2 para que R’puede ser inciuso aiquio, se debe seæaiar que el documento del estado del arte 1)4 anticipa sus elementos esfructuraies y si se combinan sits enseæanzas con la del documento D3 claramente se evidencia que un conocedor en la materia habria podido derivar sits elementos caracteristicos a partir de las enseæanzas reveladas por ci conjunto de documentos. Esta misma situación ocurre con las especies quimicas que revela ci documento 1)5 que corresponden a compuestos especificos crnÆlogos al reivindicado en la ciÆusula2y cuya inica djferencia esfriba en la isomeria RSpor Jo que un conocedor de las ciencias farmacØuticas de manera simple habria podido derivar los elementos caracteristicos de dicho compuesto".

Actividad:

"Sit Despacho afirma que una persona con conocimientos iØcnicos podia derivar tanto los elementos est-ructurales caracteristicos de los compuestos como sit actividadfarmacoiogica, toda vez que ci estado del one ya seæalaba que las sustancias que presenian nz’icleo de ciano-pirroildinas sustituidas por ci radical glicina son capaces de inhibir la enzima DP4, segin las enseæanzas del documento 1)6. Y si sumado a esto se tie-ne-n en cuenta las enseæanzas que revela cuaiquiera de los documentos del estado del one 1)3 o 1)4 con los que se presenta una relación esiructural muy cencana, es ciaro que ci estado del ante permiiía anlicipar todos los elementos esenciales y caracteristicos que definen los con2puestos reivindicados.

Por iitimo su Despacho menciona que existe una solicitud que adeianta el misma tram/ic adininistrativo ante la Division de Z’Tuevas Creac/ones, mcdiante la catal se estÆn reivindiccmdo aig’unas de las especies quImicas seæaiadas en las clOusulas I y 2 de la presente solicitud. Esta situaciOn se puede corroborar mediante anal/s/s del caphub. reivindicatonio de la solicitud 05-56006.."

3

"U

BAcER &McIKi1NzIE

2. Argumentos a favor de la patentabilldad de la solicitud

Tal como lo establece ci artIculo 34 de la Decision 486, el solicitante puede en cua!quier mornento del trÆmite efectuar una modificaciOn o correcciOn a su solicitud siempre y cuando dicha modificaciOn no represente una ampliación de!a invención originalmente presentada.

Teniendo en cuenta el anterior artIculo, me permito presentar un nuevo capItulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, el cual comprende 5

’ * reivindicaciones.

Con el fin de superar las observaciones del examinador con respecto a la inclusion de las definiciones relacionadas con los grupos sustituyentes en la reivindicación 1, y con ci fin de que no se presenten inconsistencias, mi representada ha definido los sustituyentes en la reivindicaciOn I con base a las definiciones para cicloaiquilo, a!quilo, y aiquenilo las cuales
se encuentran en las pÆginas21 a 27 de la memoria descriptiva originalmente presentada.
AdernÆs, el sustento para estas modificaciones se puede encontrar en los ejemplos,
particularmente en los ejemplos 7-9, 14,17,18,25-35,37-52,57,58,61,65,66, y 78-84.

Por otro lado, se hace notar al examinador que se combinó las reivindicaciones I y 2. De
esta forma se canceló la reivindicacjón 2.

% AsI mismo, con el fin de agilizar el trÆmitede esta solicitud y de obtener pronto el priviiegio.
S de patente de la misma, mi representada cancela tambien las reivindicaciones 7 a 12
dirigidas a las combinaciones farmacológicas.

2.1 Nivel inventivo
El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Articulo 18 de la Decision
486 y se establece cuando "si para una persona del ofIcio normalinente versacia en la
materia tØcnicq correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese
derivado de rncmera evidente del estado de la tØcnica".

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citado no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar Ia presente

invención a partir de]as ensefianzas presentadas en los docurnentos Dl (W09947545), 02

(EP0007652), 03 (DE3324263), 04 (ArtIculo 1)3, 05 (ArtIcu1o2)4 y 06 (US60I 1155).

Mi rØpresentada presenta los siguientes argumentos:
Reiviædicación 1
Dl (W09947545)

01 revela compuestos estructuralmerite diferentes corno inhibidores de ’Caspasa, dicho
documento no revela inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV).
’  Ademªs, existe tres diferencias estructurales entre los compuestos reivindicados y los
compuestos de DI. En primer lugar los compuestos que abarca las reivindicaciones
modificaclas requiere de un grupo ciano unido en la posición alfa al nitrógeno de la amida,
esto no Se ensefla de ninguna manera en Dl.

En segundo lugar, los compuestos reivindicados requieren una amina priinaria o ninguna
S sustitución sobre la ainina bÆsica Jo cual es exactamente opuesto a Jo ensefiado en Dl, en
donde se ensella Ia sustitución para obtener aminas secundarias. En tercer lugar, solamente
un compuesto de Dl, Ejemplo 23h, contiene una estructura de ciclopropil pirrolidina
fusionada. EspecIficarnente, el compuesto 231i revela un sisterna de cis-3,4-ciclopropil-
pirrolidina. Se hace notar a su Despacho que los compuestos niodificados de la presente
S invención requieren de tin sistema cis-4,5-ciclopropil-pirrolidina, y no de tin sistenia cis-3,4.

H R1

H2N

i:I?11 NH2(

N

Dl compound 23h Present Invention

Compuesto 23h de la referenda Dl Presente invención.

Con relaeión al sisterna de ciclopropil-pirrolidina fusionada, mi representada afirma que ci

"Probing the importance of special and conformational domains in captopril analogs for

angiotensina converting enzyme activity" ’ "Synthesis of(2S, 3R, 4S)-3,4-Methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion"

5

BAKER & M9KENZIE

I
S

’a

sistema cis-4,5 de la presente invención proporciona una estabilidad quimica mayor al tiempo que mantiene una actividad inhibidoria de DPP-IV (Ki), como se inuestra mÆs adelante en los datos comparativos (R es isoleucina). La estabilidad qulmica se midió a 39.5°C a Lin p1-I de 7.2 en Lin buffer de fostafo.

RN RN RN7N? RN?,?

pvrroUdine cis-4,5 cis-34 trans-45 - trans-23 Ki=2nM kj=25nM ki=15nM ki=1620 nM ki=7500 nM Estabilidad=’Shrs Estabilidad=22hrs Estabilida&=4 hrs

En resumen, mi representada respetuosamente asevera que hay tres diferencias estructurales entre los compuestos cubiertos por ci nuevo pliego reivindicatbrio y los compuestos revelados en Dl: (1) las reivindicaciones modificadas cubren compuestos sustituidos con tin grupo ciano en la posieion alfa a la amida, Dl no ensefia esta sustitución con Lin grupo ciano en la posicion alfa a la amida; (2) las reivindicaciones modificadas cubren una amina primaria, Dl ensefia aminas secundarias; (3) el nuevo capItulo reivindicatorio cubre Lin sistema cis-4,5, Dl revela Lin compuesto con Lin sistema cis-3,4. De nuevo, ml representada hace notar a su Despacho que ci sistema 3,4 no mejora Ia estabilidad qulmica de amino cianuro como lo hace ci sistema 4,5. Por iiltimo se reitera que los compuestos revelados en Dl son inhibidores de Caspasa, y no son inhibidores del DPP-IV.

Ahora bien, con relaeión a! documento D2 (EP0007652), mi representada presenta los siguientes argumentos:

D2 ensefia un mdtodo de sIntesis para preparar el 2-carboxi-3-azabicielo [3.1.0] hexano y sus derivados. El 2-carboxi-3-azabicieio [3.1.0] hexano es conocido para esterilizar la antera masculina en las plantas. El proceso emplea compuestos 2-ciano N-protegidos, como intermediarios como se muestra enseguida:

me

CN

refx CO2H

NI-12

Proceso D2 La presente invención

Mi representada, afinaque los compuestos de la presente invenciOn son significativamente Idiferentes con respecto a Ia estructura quimica de los compuestos 2-ciano 3,4-ciclopropil-Spinolidinafusionada revelados en fl2 como intermediarios. AdemÆs, los compuestos de la presente inveneión son inhibidores DPP-IV itiles para el tratarniento de la diabetes en
humanos. D2 no menciona nada con respecto a la actividad de los intennediarios 2-ciano ya
que estos son empleados para preparar los compuestos 2-carboxi que son iitiles para
esterilizar las anteras masculinas en las plantas. Por ültimo, ml representada hace notar a su
Despacho que los inventores de la presente inveiición no utilizan el proceso de sintesis
revelado en D2 para la preparación de los compuestos de la presente invención.

Con respecto a D3 (DE3324263), se presenta los siguientes argumentos:

D3 revela los compuestos 2-carboxi 4,5-ciclopropil-pirrolidina, que se muestran a
continuación, estos son inhibidores de Ia Enzima convertidora de angitensina (ACE, por su
. siglas en inglØs), dichos compuestos no son inhibidores de DPP-4. Los compuestos de D3 estÆn sustituidos en Ia posicion 2 con Æcido o ester carboxilico, no con ciano como se
requiere en el nuevo pIigo reivindicatorio. D3 ensefia la sustitución del grupo amino para

1.daraminas secundaris, no aminas primarias como se requiere en las nuevas
reivindicaciones de la pr sente solicitud que se presenta con este escrito.

CO2R

(CH2)X NH2(N

R1 CO2R2 0 CM
03 Presente Invención

7

Teriiendo en cuenta La anterior, mi representada afirma que los compuestos de 03 son estructuralmente diferentes de Los compuestos de la presente invención y la actividad farrnacológica de los compuestos de 03 es tambiØn diferente a la actividad de los compuestos de la presente invçncion.

Con relación a 04 (Hanessian et al., Bio. & Med. Chem. Let. 2123-2128 (1998)) se argurnenta Jo siguiente:

04 revela Ia relación actividad-estruetura entre una serie de derivados tipo Captopril que

I

inhiben la Enzirna convertidora de Angiotensina ACE), diehos compuestos no son inhibidores del DPP-IV como son los compuestos de la presente irivención. Se hace notar a su. Despacho que los inhibidores de ACE son Ætilespara tratar la hipertenslón, Insuficiencia cardiaca congestiva. Por el contrario, los compuestos de Ia presente invención son itiIes para tratar la diabetes. La estructura del compuesto mÆs cercano a Ia presente invención
revelado por 04, se muestra a eontinuaeión:

RI

HS(N S HS 1N NH2(N
........°.... CO2H0 C. 0..2 ...
Captopril 04 La presente invención

SjRespetuosamente, mi representada asevera que los compuestos de 04 son significativamente diferentes de los compuestos de la presente invención. Los compuestos
de 04 son tioles (SI-I), de ningiina manera son aminas prirnarias. Esto es una diferencia
significativa ya que las arninas primarias son fuertemente bÆsicas,y los tioles son neutros.
AdemÆs, loscompuestos de 04 estÆnsustituidos en la posición 2 con un ÆcidoearboxIlico,
no con un grupo ciano coino se requiere en el nuevo pliego reivindicatorlo.

D5 revela una metodologla sint&ica para preparar el producto natural metanoprolina en una forma enantioespecifica. La metanoprolina inhibe el metabolism de prolina y es utilizada coma un agente de control quImico en Ia producción de trigo hibrido. AdemÆs, la metanoprolina inhibe ci sistema de transporte de prolina de Ia Escherichia coil.

Br

Pb N CO2H

Ph H

Proceso de 115 metanoprolina

NH2(

La presente solicitud

Respetuosarnente, nil representada considera que el documento D5 no afecta et nivel inventivo de la presente invención ya que Ia metanoprolina es Un compuesto significativarnente rnuy diferente a Jos compuestos de la presente invención con repecto a
la estructura qulmica y a la actividad farrnacológica. S

Con relación al documento 116 (US 6,011,155) ml representada argurnenta lo siguiente:

Existen tres diferencias estructurales entre]as reivindicaciones de la presente invención y Jos compuestos revelados en D6.

En primer lugar, Jos compuestos reivindicados cubren el sisterna cis-4,5-ciclopropil-pirrotidina fusionada. El documento D6 no revela compuestos con este tipo de estructura fusionada.

En segundo lugar, ci nuevo pliego reivindicatorio requiere que ci carbono alfa (alfa at Ætorno de nitrógeno bÆsico) sea sustituido con un grupo R1 donde R’ no es H. D6 ensefla lo
opuesto, o ninguna sustitución en el carbono alfa. S

En tercer lugar, Jos compuestos de las reivindicaciones modificadas comprenden una amina primaria sin sustitución en el nitrógeno. Se reitera que 06 enseæa to opuesto al requerir sustitución en ci nitrógeno para dar una arnina secundaria, tal como se muestra enseguida. (Ver US 6011155, columna 1 lIneas 49-67 y en la columna 2 lIneas I a 35 para la
definición de R). S

WE

CN

R, N,?’No

Dl

NH
CN

La presente invención

AdernÆs,mi representada afirma que N-glicil-2-cianopirrolidinas, tal coma se revela en Do, tienen una estabilidad quirnica limitada. Se considera que las N-glicii cianopirrolidinas se degradan par ciclación intramolecular tal como se muestra abajo:

RV(N?

Una estrategia para inhibir la degradacion es sustituir el Ætorno de nitrógeno bÆsico con diferentes grupos con el fin de impedir o bloquear estdricarnente la ciclacidn. Esto Se considera que es la estrategia empleada par D6 ya que dicho docurnento ensefla la sustitueión del Ætomode nitrógeno.

El problerna de la inestabilidad quimica, al tiempo.que se mantiene la actividad DPP-4, fue resuelta inesperadarnente par los inventores de Ia presente invención mediante la fusion de un grupo ciclopropilo al anillo de pirrolidina en la posicidn 4,5 con orientación cis. La estabilidad qulmica y los datos de uniOn para una serie de cianopirrolidirias fusionadas al grupo ciclopropil en varias posiciones y orientaciones se ha presentado arriba do conformidad con lo discutido para Dl. Mi representada enfatiza que la orientación cis-4,5 mejora la estabilidad par encima de 4 veces, si se compara con el sistema revelado en D6. La estabilidad mejorada asociada con el sistema cis-4,5 resuelve el problema tdcnico de la degradacion qulmica y se logró sin la inclusiOn de sustituyentes en el Ætomo denitrógeno tal

10

]BAIKRIZ &M9KENzIE

I
S

como se enseæÆen D6.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que los documentos Dl a D6 solos o combinados no ensefian especificarnente la invención reclarnada ni tampoco la solución del problema tØcnico.

Los documentos combinados no enseæanuna amina primaria o un grupo NH2. Una persona medianamente experta en el arte esperarIa razonablemente que las aminas prirnarias aceleraran Ia degradación qulmica por la cic!ación molecular ya que estas no estÆn impedidas para ello.

Por el contrario, se esperarla que una persona medianamente experta en la tØcnica retirara el grupo ciano o sustituyera el grupo amino con grupos grandes en general tal corno se enseæa en D6, para reducir la degradación quirnica. Una persona experta en elarte no se encontraba en capacidad de predecir que los compuestos de la presºnte invenciOn tuvieran una estabilidad quimica mayor y mantuvieran su actividad inhibidora de DPP-4 a la luz de]as revelaciones de los documentos Dl a D6.

La reivindicación 3 se dirige a un inhibidor de DPP-4 tal corno se muestra abajo revelado comb el ejemplo 60 en Ia presente invención.

HOA I

° NC

Los inventores de la presente invención establecen que la combinación de los documentos Dl a D6 no revelan especificamente todos los elementos estructurales del compuesto.de la reivindicaciórj 3.

Dl revela inhibidores de ACE cubiertos por la formula genØrica:

11

0

R2 1RJR5 Fe

R4 0

El compuesto de la reivindicación 3 claramente se sale del alcance de dicha formula

genØrica. La formula general de Dl no cubre un cis-4,5 ciclopropil-pirrolidina sustituida en
la posieión 2 con un grupo ciano, necesario para abarcar el compuesto de la reivindicaciOn

3

EspeeIficamente, los ejemplos revelados en Dl no ensefian el grupo cis-4,5 ciclopropil-

pirrolidina sustituido con un grupo ciano. Los ejemplos tampoco ensefian un grupo hidroxi 07 adamantilo sustituido en "X" de Ia formula general. Solamente un compuesto en Dl
contiene un grupo adamantilo, el compuesto 98 i en la pÆgina 164, tal como se muestra a

continuaeión:

0.

H2NoO?N40
H S

S Compuesto 98i

No existe una revelación especifica del compuesto de la reivindieaeión 3 en Dl.

D2 revela un proceso para preparar 2-carboxi-3-azabicielo [3. 1.0] hexano.

A _

6NHC1
N CN

reflux N CO
0 H

D2 clarainente no revela los grupos estructurales cubiertos por el compuesto de la reivindicaciOn 3. En el docurnento D2 no existe una revelación especifica del compuesto de

la reivindicación 3.

D3 revela inhibidores de ACE cubiertos por la formula

12

67S

IIZ?COR

d,YHN (CH2)X
R1 CO2R2

La formula general de 1)3 claramente no abarca la reivindicaeiOn 3. En dicho documento 110 existeuna revelación especIfica del coinpuesto de la reivindicación 3.

04 revela inhibidores ACE que son estructuralmente sirnilares al compuesto Capropil

conocido.

HS
J--r

N

0 CO2H

En la referencia 04 no existe una revelación especIfica del compuesto de la reivindicación

3.

1)5 revela un proceso para preparar metanoprolina, un compuesto que inhibe el iiietabolisiiio de laprolina en las plantas y bacterias.

Br

’

Ph N CO2H
Ph

En la referencia 05 no existe una revelación especIfica del compuesto de la reivindicación

3.

06 revela inhibidores DPP-4 cubiertos por la formula genØrica

CN

R

N No

13

(M

El compuesto de la veivindicaciOn 3 clararnente se sale del alcance de la fói-iiiula genØrca de

06.

En la referencia 06 no existe una revelación especIfica del compuesto de Ia reivindicación

3.

En resurnen, la cornbinación de los documentos Dl a 06 no enseæa el compuesto de la

reivindicación 3.

A continuación se muestran datos que muestran los beneficios proporcionados por los compuestos de la presente invención, de los datos se evidencia que ci sisterna cis-4,5-

ciclopropil-pirrolidina es mÆsestable que ci sisterna cis-3,4 y mÆs estableque la prolina.

N H

N N H

N7

0 CN 0 CN
Ki29nM Ki12nM

Estabilidad = 28 horas Estabilidad 2 horas

NH JYN? NHN7 NHN/?

0 ON
Ki = 7 nM

0 CN

Ki = 14 nM 0 CN

Ki=8 nM

Estabilidad =42 horas Estahilidad =4 horas Estahilidad=27 horas

14

loll rBAII-EP,&W’IKY-NZIE

I

*0

Una extension de la medida de la estabilidad quimica es medir la duración de Ia acción de los compuestos en plasma. Los compuestos mÆs estables naturalmente inhibirÆn un mayor porcentaje de DPP-IV en la siguiente tabla No.1 se presentan datos comparativos del porcentaje de DPP-IV inhibida en plasma de rata a los 30 minutos y a las 4 horas, para los compuestos de la presente invención. En este punto considero pertinente dirigir su atenciOn al hecho que el compuesto de la reivindicación 3 inhibe ci mayor porcentaje de DPP-IV despuØs de 4 horas y por lo tanto, parece ser uno de los compuestos tnÆs estables quimicamente de la presente invención.

Tabla I

Compuesto de Ia presente % DPP4 inhibida en plasma a
* invenciOn 4pmollkg (po), en ratas normales 30minutos - 4horas

2N N 87 87
0NC

18 - 10
o CN

EtEt

N’112?rN 39 20
- O..CN.

PrNH2Pr 42 32
o CN

4uA
NH, ’YNf

S

71 64
o CN

15

Pe..

e

A

NH, (N 76 60 o CN.

77 66
O. CN

- - - PuA 40 44 o C
HO’A

LY1Y 36 17 NH(
0.-

H

O
HO 69 56 o ON
HO 17

8
N

2

84 83

2N

N

° NC

62 57
H2NtVq

0NC

80 61
H29?1
0NC

I

Adicionalmente, se provee la siguiente tabla No.2 que presenta los datos de EC50 para los compuestos de la presente inveneión:

Tabla 2

Ejemplos DPP-IV Porcina

Ki (flM)a

DPP-IV Humana

Ki (nM)"
1 25–1
2 1620–80
5 15–1
6 7–0.5
8 230–8
9 135–10-–10
12 1940–80
13 29–1
16 107–5
17 65–3
22 10,000
30 3.9–0,6
31 12–0.9

3.2 1,4–0.06
33 S 10–3
36 10–2
38 57–8
39 25–4
44 7.4–1.1
45 42–4
46 8.0–0.4
50 5.5–0.7
53 21–0.6
54 7.1–0.7
55 31–2
59 S 0.9–0.32
60 0.6–0.06
61 18–0.5
74 14–1
75 12–1
78 S 148–15
79 8–0.5
81 7–0.5
85 4–0.5
86 15–1
87 12–0.5

17

13

It

Solicitud Colombiana No.05.056.006

Con relación a la observación de su Despacho en cuanto a que la solicitud Colombiana 05.056.006 afecta Ia patentabilidad de esta solicitud, respetuosameæte me perinito sefialar que la fecha de prioridad de la presente solicitud quo fue tornada por su Despacho como base para la deterrninación del estado de Ia tØcnica es 10/03/2000* y Ia solicitud Colombiana citada en el concepto tdcnico es a todas luces posterior a dicha fecha de prioridad, por to cual, no constituye arte previo y ninguna observación realizada con base en el mismo puede
ser tenida en cuenta.

En este orden do ideas, tenernos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el tituib de patente de invención.

3. Solicitudes concedidas en otros palses para esta misma invenciôn.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente EP 1261586 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aim cuando entiendo que este tipo do decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero quo por tratarse de una pregunta fÆctica la deterrninación do la existencia do novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas do patentes eonstituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En vii-tud do to anterior, solicito que so acepten las razones expuestas en et presente docurnento y en consecuencia, se otorgue el privileglo do patente de invención para el. invento que Se tramita en este expediente.

18

Atentamente,

A OCORREAORDO1EZ

 No.79.143.366 de IJsaquØn
T.P.20.281

Anexos: CapItulo reivindicatorlo modificado Copia de las Patente EP1261586

MCI rIBoGDM-24s226-v I-P2008_o1 887-0820.DO(:

19

Reivindicaciones

1. Un compuesto inhibidor de DP4 que tiene la estructura:

RI s S

Sy S1

0CN

donde: S

es aiquilo, que contiene de 1 a 8 Ætomos de carbono, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, o hidroxitricieioalquilo,.donde el cicloalqiiilo tiene un anillo que contiene 3 a 10 Ætonios de carbono, y el bicicloalquilo y el trieicloalquilo tienen cada uno mÆximo 10 carbonos en los anillos, donde los grupos aiquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricieloalquilo, y alquilcicloalquilo estÆn opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de. halogeno, aiquenilo, hidroxi, arilo, alquiltio, aiquenilo, y heteroarilo, donde el grupo aiquenilo estÆadernÆsopcionalmente sustituido con halogeno, en donde el grupo aiquilo estÆadernÆs opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, donde el grupo arilo es fenilo opelonaimente sustituido con ciano o hidroxi, y donde el heteroarilo es indol.

y una sal, profÆrinaco,0 Ufl ester farrnac6uticamente aceptable y todo esteroisórnero del
nhisrno.

2. El conipuesto de acuerdo con la reivindieación 1, caracterizado porque tiene la

estructura:

HOQ57

U2N

H2N
H2N

H2N
0 CN

o una sal farmacØuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto, caracterizado por que tiene la estructura:

H2N
NC

o una sal farmacØuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la sal
farrnacØuticarnente aceptable es la sal clorhidrato o una sal del ÆcidotrifluoroacØtico.

5. Una composición farrnacØutica caracterizada porque comprende un compuesto de
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y an portador farmacØuticamente aceptable del mismo.

I tntamt
I I

(19) 1 Elsi1

flf&e uropØc,

I deIrVet4 (11) EP 1261586, Bi

(12). EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

 . . (45) Date of publication and mention (51) mt Cl.:
of the grant of the patent c01720/5200a0 A61K31/4O3IM")
J 2105.2008 Bulletin 2008/21 AOIP 3/Q4(.f/ AG1P3106900-01)
S

. A61P$J1Or2o50h1

(21) Application number. 01918383.. S*
H (86) International applicationnumber:
(22) Date of filing: 05.03.2001 PCTIUS2001I007I51

S (67) international publication number:

WO 20011068603 (20.09.20(11 Gazette 2001/38)

(54) CYCLQPROPYL-FUSED PVRROLID1NE-BASED INHIBITORS OF DIPEPTJDVL PEPTIDASE IV, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND THEIR USE

CYCLOPROPYL-KONDENSIERTE DlPEPTIDYL-PEPTIDASE-IV+4EMMER AUF BASIS VON PYRROLIDIN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND 1HRE VERWENDUNG

INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV COMPRENANT UNE PYRROUDINE El UN CYCLOPROPYLE FUSIONNES, PROCEDES POUR LEUR PREPARATION ET UTILISATION DE CES COMPOSES S

(84) Designated Contracting States: (74) Representative: Vossius Partner
ATBECHCYDEDKESFIFRGBGRIEITULU... Siebartstrasse4
MC WL PT SE TR 81675 Mflnchen (DE)

(30) Priority-. 10.03.2600 US 188655P (56) References cited:
SF-A- 0007852. EP-A- 0 219 782

(43) Date of publication of application: WO-A-99/26659 WO-A-99147545
H 0412.2002 Bulletin 2002/49 WO-A-99!67279 OS-A- 3324 263
DE-A-3 926 606 US-A-4254 057

(.0) Divisional application: US-A- 4379785 US-A- 5998 463
. 05005368.6/1559710 US-A-6 011 155

(73) Proprietor: Bristol-Myers Squibb Company HANESSIAN S ST AL: ’Probing the)mprtance
Princeton, NJ 08543-4000 (US) of Spacial and Conformational Domains in
CeptoprIl Analogs for Anglotensin Converting
(72) Inventors: Enzyme Activity SJOORGANIC MEDICINAL
HOBL, Jeffrey, A. CHEMISTRY LEERS, OXFORD, GB, vol. 8, no.
S Newtown, PA 18940 (US) 16, 18 August 1998 (1998-03-18), pages
SULSKY Richard, B. 2123-2128, XP004137281 ISSN: 0960-894X
S

S West Trenton, NJ 08628 (US) TVEREZOVSKYVV
4S3,4.Methanoproilne and Analogues
CycIopropyffdene Insertion
David,
Hamilton,

S
Cherry

nine publication

not.be
Convention).

S EP1261586B1

HN

::ł
[043$] The title compound was prepared from Step 1 compound according to General Method C, where the carboxylic 15 acid underwent a peptide coupling, the amide dehydration and protecting group removal. MS (M+H) 218.

Ref. Examples 90 to 99

[0439] Examples of compounds where X =

H Include the following compounds which may be prepared employing
?20 procedures as described hereinbefore.

25

ll*4no

45

Ref. Ex. # n x y RI R2 H3
90 0 0 1 t-Bu H H -
91 0 0 1 adaivantyl H H. -

92 .0 0 1 HO,’q-
Ile

H’ H -

93 0’O 1 H Me -

94 0 1 0 tBu H H -
95 0 1 0 adamantyl H H -

96 0 1 0
110-9-

H H

97 0 1 0 H Me -

981 0 1 H H H t-Bu

97

P 1 261 586 131

(continued)

Ref.. Ex.# n x J ’ R2 fl3 R
99 1 0 f Me j H. H f t-Bu
Examples 100 to 107 and Ref.Examples 108 and 109

[0440] Examples of compounds where n I include the following compounds
10 procedures as described hereinbefore.

:: Sn

-

1

25

Ex.# X xy H1 H2 H3 H4
100 ON 0 1 H H H It-Bu-
101 ON 0 1 H H H ad

- R u 10 1

mantyl

102 ON 0 1 H Me H H.

::: 0 t-Bu

105 ON 1 0 adarnantyl H H Me

10 ON 1 0 H09 Et H H

107 77 7 Me T

? ? --

::::: -- , Me -
50

Claims

1. A compound having the structure.
55

41

25

EP 1261586 131

4 04

Wherein xlsOorl and yisoorl, provided that
x=1 when y 0 and
0 when y = 1; and wherein
n Is Dot 1;
X Is CN;
R A2, 83 and A4 are the same or different and are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, bicycloalkyl, tricyoloalkyl, alkycycloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkylcycloalkyl, hydroxy-cycloalkyl, hydroxybicycloalkyl, hydrox triciycloalkyl, bicycloalkylalkyl, alkylthloalkyi, arylalkytthloalkyl, cycloalkenyL aryl aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl or cycioheteroalkylalkyl; ail optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, 3, 4 or 5 groups selected from hydrogen, halo, alkyl, polyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, polyhaloalkoxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, polycyöloalkyl, heteroar-ylamirio, arylamino, cyclôheteroalkyl, ciycloheteroalkylalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl,- nitro, cyano, amino, substituted amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthlo, alkylcarbo’ayl, acyt, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkynylarnino-carbonyl, alkylamlnocarbonyl, alkenylamhiocarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylanihio, arylcarbonylamlno, alkylsulfonylamino, alkylamlnocarbonytamino, alkoxycarbonylamirio, alkylsultonyl, amlnosulflnyl, aminosulfonyl, alkylsulfinyl, sulfonarnido or sulfonyl;
and fli and A3 may optionally be taken together to form (CR5R6)m where m Is 2 to 6, and A5 and A6 are the same or different and are independently selected from hydroxy, alkoxy, H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, halo, amino, substituted amino, cycloalkylalkyl, cycloalkenyf, aryl, arylalkyl, hetaroaryl, heteroarylalkyl, cyploheteroalkyl, cy-cIoheteroalkylaHl, alkylarbonylamlno, arylcaronylamlno, alkoxycarbonytamlno, aryloxycarbonylamino alkoxyoar1-onyl, aryloxycarbonyl, oralkylamlnocarbonylamlno, or R1 and R may optionallybetaken togethertoform -(CR?Fl$)- wherein pis 2 to 6, and R7arid A8 are the same or different and are Independently selected from hydroxy, alkoxy,
cyano, H, alkyl; alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkeriy), halo, amino, substituted amino, aryl, ary-
lalkyl, heteroaryl, hetaroarylalkyl, cycloheteroallcyL cycloheteroalkylalkyl, alkylcarbonylamlno, aryloarbonylamlno, aikoxycarbonylamlno, wyloxycarbonylamino, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, or alkylaminocarboriylamino, orop-tionally A1 and A3 together with

40

55

form a 5 to 7 membered ring containing a total of 2 to 4 heteroatoms selected from N, 0, 8, SO, or SO2;
or optionally A1 flS together with

form a 4 to 8 membered cyclohetaroalkyl ring wherein the cycloheteroalkyl ring has an optional aryl ring fused
thereto or an optional 3 to 7 membered cycloalkyl ring fused thereto;
wherein:

the term "alkyl or ’alk", alone or as part of another group, refers to a hydrocarbon group having 1t20 carbon
atoms,
the term TMcycloalkyr, alone or as part of another group, refers to a cyclic hydrocarbon group containing Ito 3

I

80

EP 1 261 586 Bi

cl

10

15

25

30

rings and 3 to 20 carbon atoms,
the term ’cycloalkenyl", alone or as part of another group, refers to a cycli 12 carbon atoms,
the term ’alkenyP, alone or as part of another group; refers to a hydrocarbon the term "alkyriyl", alone or as part of anothergroup, refers to a hydrocarbon the term ’aryr, alone or as part of another group, refers to a monocyclic or 10 carbon atoms,
the term ’cycloheteroalkyl’, alone or as part of another group, refers to a or heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur,
the term "heteroaryl’, alone or as part of another group, refers to a 5- Or 6 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and
the term ’substituted amino" refers to an amino group substituted with one the same ordifferent, selected from alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroar caikylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyaUcyi
may be taken togetherwith the nitrogen atom towhich they are attached to for
1 -piperazirtyl, 4-alkyl-1 -piperazinyl, 4-arylalkyl-1 -piperazinyl, 4-diaiylalkyl-1
ridinyl or 1 -azepinyl

including all stereolsomers thereof;
and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and all stereotsomers thereof.

2. The compound as defined In Claim 1 having the structure:

35 3. The compound as defined in Claim 1 having the structure:

:H

r97
SKell’ is.

4. The compound as defined in Claim 1 having the structure:

50

R4 0RcS.

55

S. The compound as defined In Claim 1 having the structure:

90

wbon group containing S to

ving 2 to 20 carbon atoms,
ving 2 to 20 carbon atoms,
aromatic group having 6 to

7-momberecl ring having 1

red aromatic ring having 1

ubstltuents, which may be
cloheteroaIky(, cycloheter-
palkyl, or said substituents
thoJinyl, 4-thiatnorphotinyl,
nyl, 1 -pyrrolldinyl, 1 -pipe-

5

45

50

H55

EP1261586B1

6. The Compound as defined in Claim I wherein:

R is H, A1 is H, alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, trlcycloalkyl, alkylcycloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkylcycloalkyl, hydroxycycloalkyl, hydroxybicycloalkyl, or hydroxytricycloalkyl,
Fl2lsHor alkyl, nIsO,
X is CN.

7. The compound as defined in Claim 1 wherein the cyclopropyl tusBd to the pyrroildine has the configuration:

8. The compound as defined in Claim 1 having the structure:

ICU

0

F-2P HO

0.

HzN
NC 0 C NC or

HO

0 CN, . S

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

EP I 261 586 RI

9. A compound as defined in claim 1 having the structure:

HO

S .

10

NC /1

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound as defined in Claim 8 or wherein the pharmaceutically accepta
15 the trifluoroacetic acid salt.

11. The compound as defined in claim 9 wherein the pharmaceutically acceptable

12. The compound as defined in Claim 1 which Is
20

25

30

35

Ii, -, 0,

(1,2(26)

wherein R1 is alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, trirycloalkyl, alkyiqycloalky, alkylcycloalkyl, hydroxybicyctoalkyl, or hydroxytricycloalkyl,
or

[it is til

Is the hydrochloride salt or

e trifluoroacetic acid salt.

hydroxy-

40 .

7;?,lt Ohn 0 CW*

45

(,S,(S),5S)

wherein A1 Is alk’l, cycloalkyl, bicycloalkyt, tricycloalkyl, alkylcycloalkyL hydroxy Ikyl, h droxycycloalkyl, hydroxy-
50 alkylcyctoalkyl, hydroxybloycloalkyl, or hydroxytricycloalkyl.

13. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined In anyone of clal sit 12 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

55 14. A pharmaceutical combination comprising a DP-4 Inhibitor compound as defined i clainany one of plaims 1 to 12 and an antidiabetic agent otherthan a DP4 Inhibitorfortreating diabetes and retat d diseses, an anti-obesity agent
and/or a lipid-modulating agent.

92

EP 261586131

15. The pharmaceutical óombination as defined in Claim 14 comprising said DP4 inhibitor compound and an antidiabetic agent.

16. The combination as defined in Claim 15 wherein the antidiabetlo agent is 1, 2, 3 or more of a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase Inhibitor, a PPAR y agonist a, PPAR o’Jy dual agonist, an SGLT2 Inhibitor, an aP2 inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, an AGEinhibitor, an insulin sensitizer; a giucagon-like petida-1 (GLP-1) or mimetic thereof, Insulin and/bra megiitinide.

17. The combination as defined In Claim 16 wherein the antidlabetic agent is 1,2, 3 or more of metformin, glyburide, glimepiride, glipyride, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, migiltol, plogiltazone; toglitazone, rosigiita-zone, insulin, Gi-262570, isaglitazone,,frr-501, NN-2344, L895645, YM-440, S-119703, AJJ8677, repaglinide, nategiinide, KAD1 129, AR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY3071 61, NN221 1, and/or
LYS1 5902.

18. The combination as defined in Claim 15 wherein the compound Is present In a weight ratio to the antidiabetic agent within the range from 0.01 to 100:1. S

19. The combination as defined In Claim 14 wherein the anti-obesity agent is a beta 3 acirenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta compound, an anorectic agent, and/or a fatty acid oxidation upregulator.

20. The combination a§ defined in Claim 19 wherein the anti-obesity agent is orlistat, ATL-952, AJ9677, L750355, CP331 648, sibutramine, topiramate, axokina, dexarnphetamine, phentermine, phenylpropanoiamine, farnoxin,
and/or maziridol.

21. The combination as defined In Claim 14 wherein the lipid modulating agent is an MTP inhibitor, an HMG C0A reductase inhibitor, a squalene synthetasa inhibitor, a fibric acid derivative, an upregulator of LDL receptor activity,
a tipoxygenase inhibitor, an ACAT Inhibitor, a cholesteryl ester transfer protein inhibitor, or an ATP citrate lyasa
inhibitor.

" 22. The combination as defined in Claim 21 wherein the lipid modulating agent is pravastatiri, lovastatin, sirnvastatin,

’

S atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, niavastatin, visastatin, fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, implitapida, CP-
529,414, avasimibe, TS-982, MD-700, and/or LY299427.

?5 23. The combination as defined In Claim 21 wherein the DP4 inhibitor Is present in a weight ratio to the lipid-modulating
agent within the range from 0.01 to 100:1.

24. A pharmaceutical combination comprising a DP4 Inhibitor compound as defined in any one of claims 1 to 12 and
an agent for treating infertility, an agent for treating polycystic ovary syndrome, an agent for treating a growth,
40 disorder and/or frailty, an anti-arthritis agent, an agent for preventing allograft rejection in transplantation, an agent
fortreating autoirnmune disease, an anti-AIDS agent, an agent -fortreating inflammatory bowel disease/syndrome,
an agent for treating anorexia nervosa, an anti-osteoporosis agent and/or an anti-obesity agent.

25. Use of a compound as defined in any one of Claims 1 to 12 for the manufacture of a medicament for treating
45 diabetes, insulin resistance, hyperglycemia, hyperisulinernia, or elevated blood levels of free fatty acids or glycerol,
obesity, Syndrome X, dysmetabolic syndrome, diabetic complications hypertriglycerldemla, hyperinsulinemla, atherosclerosis, impaired glucose homeostasis, Impaired glucose tolerance, infertility, polycystic ovary syndrome,
growth disorders, frailty, arthritis, allograft rejection in transplantation, autolmmune diseases, AIDS, intestinal dis-

eases, inflammatory bowel syndrome, nervosa, osteoporosis, or an immunomodulatory disease or a chronic lam- 50 matory bowel disease.
26. The use as defined In Claim 25 for treating type II diabetes and/or obesity.

55

27. A method for preparing the compound of Claim 11 which comprises

a) providing a compound of the structure

93

EP1261556B1

b) treating the compound of Step a) with a salt of the structure

10

15

NH

20

to form the amide of the structure

25 HO

30 0 …

c) treating the Stop b) compound with triethylsilyl triflate to form the c

35

BOc4H

40 01

d) treating the Step c) compound with imidazole and phosphorous ox
45 form the compound of the structure

so

E13S1O

014C

55

and

e) treating the compound of Step d) with trifluoroacetic acid to form the

94

the structure

10

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Struktur

EP 1 261 586 BI

wobel x 0 oder 1 1st und oder 1 1st, mit der Mal3gabe daB
x1,wenny=0,und
S

x0,wenny=1; und wobei
nO oder list;
XCNIst

R1, R2, B° und H4 gleich oder verschieden sind und unabbangig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkeriyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cyoloalkylalkyl, Bicyctoalkyl, Tricycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcycloalkyl, Hydroxycycicalkyl,. Hydroxybicycloalkyl, Hydroxytricycloalkyl, Bicycloalkylatkyl, Alkylthioalkyf, Ayia(kylthIoatkyl, Cyctoalkenyl, Aryl,
Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cyctoheteroalkyt ode! Cycloheteroalkylalkyl ausgewaht sind; die alto gegebe-nenfalis durch verfQgbare Kohienstoffatome mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, ausgewahit aus Wasserstoff, Halogen,
Alkyl, Polyhatogenalkyl, Alkoxy, Halogenaikoxy, Potyhatogenatkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl,
5 Cycloalkytalkyl, Polycycloalkyt, Heteroarylamino, Arylamino, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Hydroxy, Hy-
droxyalkyl, Nitro, Cyano, Amino, substitujertem Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Thiol, AlkyIthio, Alkylcarbonyl,
Acyl, Alkoxycrbonyi, Aminocarbonyl, A(kiriylarninocarbony!, Atkytamlnocarboriy), Alkenylamirloparbonyl, Alkylcar-bonyloxy, Alkytcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Alkylsutfonylamino, Alkylamiaocarbonylamino, Alkoxycarboriyt-
amino, Alkylsutfonyl, Aminosulfinyl, Aininosulfonyt, Alkylsulfiriyl, Sulfonamido oder Sulfonyl, substituiert sind;
0 und RI und A3 gegebenenfalls zusammengenommen sein kbnnen, urn zu bilden, wobel m 2 bIn 61st,
und A6 und A6 gleith oder verschiederi sind und unabh&ngig aus Hydroxy, Alkoxy, H, Alkyl, Alkonyl, Alkinyl, Cy-cloalkyl, Halogen, Amino, substituiertem Amino, Cycloalkytalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arytalkyt, Heteroaryl, Heteraaryl-
alkyl, Cycloheteroalkyl, CycloheteroaIkylky1, Alkylcarbonylamino, Arylcarboriylamlno, Alkoxycarbonylamino, Ary-
S Ioxycarbonylamino1 Alkoxycarbonyl, Aiyloxydarbonyt oder Alkylamiriocarbonylamino ausgewählt sind, oder A1 und
45 A4 gegebenerifalls zusammengenommen sein knnen, um-(CRlRB)- zu bilden, wobei 2 bis 6 1st, und H7 und
Rs gleich oder verschteden sind und unabhªngig aus Hydroxy, Alkoxy, Cyano, H, Alkyl, Alkenyt, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyt, Cycloalkenyl, Halogen, Amino, substituiertem Amino, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryt, Heteroarytalkyl, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkytalkyl, Alkylcarboriylamino, Arylcarbonylamino, Alkoxycarboriytamlno, Aryloxycar-

50

bonylamino, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl oderAlkylaminocarbonylamino ausgewªhttslnd, odergegebenantattn
A1 und A3 zusammen mit

elnen 5- bis 7-gliedrigen fling, enthaltend eine Gesamtmerige von 2 bIn 4 Heteroalomen, ausgewahlt aus N, 0, 5,

95

EP 1 261 586 Bi

SO oder 502, bilden;
oder Oegebenenfalls RI und A3 zusammen mit

10 eirien 4- bis 8-gfledrigen Cycloheteroalkylring bllden, wobei tier Cycloheteroa
optlonalen Aryiring oder elnen tiamit kondensierten optionaleri 3- bis 7-gliedulg
wobei:

der Begriff "Alkyl" oder Alk" aflein oder als Tell einer anderen Gruppe, el
15 bis 20 Kohlenstoffatomen bezelchriet,
tier Begriff "Cycloalkyl’, allein oder ale Tell amer anderen Gruppe, sine o
enthaitenci 1 bis 3 Rings und 3 bis 20 Kohlenstoffatome, bezeichnet,
tier Begriff ’Cycloalkenyl’, allein oder als Tell elner anderen Gruppe, elne c
enthaftend 3 bis 12 Kohlenstolfatome, bezeichriet.
20 tier Begriff "Alkenyl’, allein oder ale Tell eirier anderen Gruppe, ama Kohl
Kohlenstoffatomen bezeichnet,
tier Begriff ’Aikinyr, allein oder ate Tell amer anderen Gruppe, ama Kohl Kohlenstoffatomen bezeichnet,
der Begriff "Aryl’, allein oder ale Tell elner anderen Gruppe, ama monocydil
25 Gruppe mitO bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet,
tier Begriff ’Cycloheteroalkyl’, allein oder als Tell amer anderen Gruppe, em
1 bis 2 Heteroatomen, ausgewªhlt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel,
der Begriff 9-leteroaryl’, allein oder als Tell amer anderen Gruppe, elnen 6-Heteoatomen, ausgewàhtt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, bezeic
30 tier Begriff ’substituiertes Amino" ama Aminogruppe bezeichnet, tile mit ei
stituiert ist, welche gleich oderverschledensein können, die aus Alkyl, Aryl, At Cycioheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Cycloalkyi, Cycloalkylalkyl, Halog
und Thicalkyl ausgewAhit slnd, oder die Substituenten mit dam Stickstoffatc zusammengenommen sein können, wobel 4-Morpholinyl, 4-Thianiorphoflny
35 nyl, 4-Arylaikyl-1 -piperazinyl, 4-Dia!ylalkyl-1 -plperazinyl, 1 -Pyrrolidinyl, 1-P
wird;
einschliel3iich aller Stereolsomere davon;
und ein pharmazeutlsch verträgliches Satz davon und alle Stereolsomere c

40 2 Verbindung, wia in Anspruch 1 deflniert, mit tier Struktur:

50 3. Verbindung, wie in Anspruch 1 dafifliort, mit tier Struktur

96

lnen damit konderisierten
alkylring aufweist;

mit 1

Kohieriwasserstoffgruppe,

Kohlenwasserstoffgruppe,

erstoffgruppe mit 2 bis 20

srstoffgruppe mit 2 bis 20

er bicydllsche aromatisohe

oder 7-gliedrigen Ring mit
met,
 gfladrigen Ring mit 1 bis 4
d
r zwei Substitüanton sub-
eteroary1, Heteroarylalkyt,
Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl
reichas ale gebunden sind,
mrazinyl, 4-Alkyl-1 -piperazi-
p1 oder 1 -Azepinyl gebildet

6t(3

EP1261586B1

4. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:

rL
4*0

10

5. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, der Struktur:

15

*ly
20

6. Verbindung, wie In Anspruch I definiert, wobei:

Fl3 H 1st, Fl1 H, Alkyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcycloalkyl, Hydroxycycloalkyl, Hydroxybicycloalkyl odor Hydroxytricycloalkyl 1st,
25 Fl2 H odor Alkyl 1st, n 0 let,
X CN 1st,

7. Verbindung, wie In Anspruch 1 definiert, wobei das Cyclopropyl, welches mit dem Pyrrolidin kondensiert ist, die
Konfiguratiorl:

35

aufweist.
40

8. Verbindung, wie In Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:

45

97

EP 1 261 586 Bi

S (CN 0cN

10

H N N N,

HIN 0 0 Ift

oder
2d
HO
N
0 C
25

odor ein pharmazeutisch vertrâgftches Salz davon.

9. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Siruktur.
30

H 3 5

40 odor ein phamazeutisch vertrâgflches SaIz davon.

10. Verbindung, wie in Anspruch B oder 9 deflniert, wobei das pharmazeutisch vertrà oder das Tri1Iuoressigsuresalz 1st.

45 11. Verbindung, wie in Anspruch 9 definiert, wobei das pharmazeutisch vertrÆgliche S

12. Verbindung, wie in Anspruch I definiert, weiche

50

55

98

eiz Hydrochloridsalz

TrlfluoresslgsÆuresalz 1st.

S.

ELI

EP 1261586 Bi

A

(IS, 2(2S) 3S, 5S)

wobel A1 Alkyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Alkyicyctoalkyl, Hydroxyalky), HydroxycycloaJkyl, Hydroxyal-kylcycloalkyl, Hydroxybicycloalkyl odor Hydroxytricycloalkyl 1st,
odor S

wobel R1 Alkyl, Cycloalkyl, Bloycloalkyl, Trycloalkyl, Alkytcycloalkyl, HydroxyaIky Hydroxycyctoalkyt, Hydroxyal-kytcyctoalkyl, Hydroxybtcycloalkyi odor Hydroxy ricycloalkyl 1st, 1st.

13.Pharmazeutische Zusammensetzung, urnfassend eine Verbtndung, wia Inetnem der Anspr0che I bis 12 dafiniert, und omen pharmazeutlsch vertrâgllchen Träger dafOr.

14. Pharmazeutische I(ornbination, umfassend ólne 0P4-Inhibitor-Verbindung, wie in einem der Ansprche 1 bis 12 definiert, und ein von elnem 1DP4-Inhibitor verschieclenes Antidiabetfkum zum Behandein von Diabetes und damlt varbundeneri Krankhelten, ein Mittel gegen Eettsucbt urid!oder sin Llpld-modulierendes Mittel.

15. Pharmazeutische Konibination, wie In Anspruàh 14 deflniert, umfasserid the DP4-lnhibitor-Verbindurig und sin
Antidiabetikum.

16. Kombinatiori, WIB In Anspruch 15 daflnlert, wobel das Antldiabetikum 1, 2, 3 odor mehr von elnem Biguankl, elnem Suitonyiharnstoff, elnem Glucoskiase-Inhibitor, elnem PPAR-Agonistsn, elnem PPAR-czly-duaten Agonisten, el-
nem SGLT2-Irihibitor, elnem aP2-inhibitor, elnem Glykogenphosphorylase-inhibitor, Binem AGE-Inhibitor, elnem Insulin-Sensitizer, elnem Glucagon-âhnuichen Peptid-1 (GLP-1) oder Mimetikurn davori, Insulin und/odor einem
45 Meglitinld let.

17. Komblnatiori, wie in Anspruch 16 definiert, wobel das Anuidlabetikum 1, 2, 3 odor mehr von Metformin, Glyburid, Glimepirid, Gllpyrld Glipizid, Chiorpropamid, ciliclazid, Acarbose, Mlgfltol, Piogiltazon, Troglitazon, Flosiglitazon,
Insulin, GI-262570, Isaglitazon, JT17-501, NN-2344, L895645, YM-440, A-il 9702, AJ9677, Aepagllriid, Nateglinid,
50 KAD1 129, AA-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY3071 61, NN221 1 und/oder LY31 5902 1st.

Korriblnation, wie In Anspruch 15 definiert, wabel dieVerbindung in elnem GewlchtsverhItnis zu dam Antidiabatikum innerhalb des Bereiches von 0,01 bis 100:1 vorhanden 1st.

55 19. Kombination, Me In Anspruch 14 definlert, wobei das Mittel gegen Fettsutht sin beta-3-adrenerger Agonist, sin Lipase-Inhibitor, sin Serotoriln- (und Dopamin)-Wiederaufnahmehemmer, sineThyrold-Rezeptor-beta-Venbindung,
sin appetitzflgelndes Mittel uridfoder ein Fettsureoxldations-UpreguIator fat. S

99

EP 1 261 586 BI

20. Kombination, We in Anspruch 19 detirilert, wobel des Mittel gegen Fettsuch On 0331648, Sibutramin, Topiramat, Axokin, Dexamphetamin, Phentermin, P en
Mazindol 1st.

5 21. Kombination, wie in Anspruch 14 definlert, wobel clas lJpld-modullerende Ml at
fleduktase-Inhibitor, sin Squafen-Synthetase Inhibitor, ein FIbrinsuredenIva, ci
Aktivitàt, sin Lipoxygenase-Inhibitor, sin ACAT-Irthibitor, sin Chotesterinestert Citrat-Lyase-Inhibitor 1st.

10 22. Kombination, wie in Anspruch 21 definiert, wobel des Upid-modulierende Mitte Pr
Atoivastatin, Cenivastatin, Fluvastatin, Nisvastatln, Visastatln, Fenofibrat, err 529414, Avasimibe, 18-982, MD-700 und(oder LY295427 1st.

23. Kombinatlon, wie In Anspruch 21 definiert, Vvobel der DP4-Inhibitor in ems
1$ moduflerenden Mittel innerhalb des Sereiches von 0,01 bis 100:1 vorhanden St.

24. Pharmazeutlache Kombination, urnfassend sine DP4-Inhibitor-Verbindung, Is definient, und sin Mittel zum Behanclein von InferUlitât, sin Mittel zum Behandeln o
sin Mittel zum Behandein einer Wachstumsstôrung und/oder Gebrechllchkelt, In
20 Verhindern derlransplantatabstof3ung bel derTransplantation, sin Mittel zum e
sin anti-AIDS-Mittel, em Mittel zum Behandeirt von entzQndlicher Darmerkran ur
sin Mittel aiim Behancisla von Anorexia nervosa, ala anti-Ostooporose-Mittel a

25. Varwendung einerVerbindung, wla in elnem derAnsprUche 1 bis 12 definiert, tO
25 zum Behandein von Diabetes, lnsuHnreslstenz, HypergIykmIe, Hyperinsutinâ k
von freien Fettsâuren odor Glycerol, Fettsucht, Syndrom X, dysmetabollsche
tionen, Hypertnigiyceridämie, HypenlnsulInrnle, Atheroskierosa, beeintrctitlgt r
tigter Ghucosetoleranz, InfertiIitt, polyzystischem Ovanlalsyncirom, Wachstums t Transplantatabsto8ung bel derTransplantatlon, Autolmmunkrankheiten, AIDS, 0
30 Darrn-Syndrom, Nervosa, Osteoporose oder amer imrnunmodulatorlschen K
zOndUchen Darmerkrankung.

26, Verwendung, wie in Anspruch 25 deflniert, zum Behanclein von Typ-Il-Diabete

35 27. Venfahren zur Herstelhung der Verbindung nach Anspruch 11, welches umfass

a) Beneitstellen elner Verbindung der Struktur

40

45

50

55

HO

Ø OC-HN 0020

b) Behanideini den Verbindung von Schnitt a) mIt elnem Satz der Struktur

urn des Amid der Struktur

100

ATL-962, AJ9677, L750355,
anoharnin, Famoxin undfoder

MTP-Inldbitor, ala HMG-CoA-
regulator von LOL-Flezeptor-
Protein-Inhibitor odersinATP-

i, Lovastatin, Sirnvastatin,
Clofibrat, Imphitapid, CP-

zu dem Lipid-

em der AnsprOche 1 bis ’2
zystisohem QvarJalsyndm,
rthritis-Mittel, sin Mittel zum
In von Autoimmunkrankheit,
zQndlithem Darm-Syndrom,
rein Mittel gegen Fettsucht.

stellung sines Medikaments
erhhten Bhutsplegelwerten
am, diabetlschen Komplika-
sehomôostase, beeintrÆch-
m, Gebrechiichkelt, Arthritis,
icrankungen, entzQndllchern
odor omen chronischen eat-

r Fettsucht.

EP 1 261 586 Si

To zu erzeugen,
c) Behanden der Verbindung von Schritt b) mit TrlethyTsiIyItriflat urn die Verbindung der Struktur

zu erzeugen,
d) Behandein der Verbindung von Schritt C) mit Imidazol und Phosphoroxyohlorid bel einer verringerten Tem  25 pratur, urn die Verbindung der Struktur

zu erzeugen; und
a) Behandeln der Verbindung von Schritt d) mit Trifluoressigsäure, urn die Verbindung der Struktur

I Na
zu erzeugen.

50

Revendications

I. Compose presentant la structure:

55

101

EP 1 261 586 Ri

5

iJ

15

20

25

30

35

40

45

50

dana lequel x eat 0 ou 1 et y eat0 1, condition que:
Xr1 lorsquey=0,et
x = 0!orsque y =.1; at dana lequel:
nest 0 ou 1;
X eat ON;
A1, A2, A3 at H4 sont Identiques ou diffØrents at sont fndØpendamment chotsi alkyle, alcØnyle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle. bicycloalkyte, tricycloalky e hydroxyalkyicycloalkyie, hydroxycycloalkyle, hydroxybicydoalkyle, hydroxytricy k thioalkyla, arylalkytthioalkyle, cycloalcØnyle, aryla, aralkyla, hØtØroaiyte, hØtØro clohØtØroalkylaikyte; tousØtant Øventuellement substltuØs par des atomes de c ou 5 groupes choisis panni un hydrogrie, tin groupe halo, alkyle, polyhaloalkyle, k alkoxycarbonyle, alcØnyle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, polycycloalkyl clohØtØroalkyle, cyciohØtØroalkylalkyle, hydroxyle, hydroxyalkyle, nitro, cyano, a I dialkylamino, thiol, alkylthlo, alkylcarbonyle, acyle, alkoxycarbonyle, amhiocarbo ylaminocarbonyle, alcØnylamlnocarbonyle, alkylcarbonyloxy, alkytcarbonylarnbio famine, alkylamlnocarbony!amlno, alkoxycarbonylamino, alkylsuufonyle, aminos I nyle, sulfonamide ou suffonyle;
et R1 at A3 peuvent ØventuaUement §tre pris ensemble pour former
identiques ou diffØrents at sont indØpendarnment cliolsis parini tin groupe hyd alcynyle, cycloalkyle, halo, amino, amino substftuØ, cycloalkylalkyle, cycloalcØn I hetØroarylaikyla, cyciohØtØroalkyle, cyclohØtØroalkylalkyle, alkylcarbonyiamlno, lamino, aryloxycarbonylamino, alkoxycarbonyle, aryloxycarbonyle ou alkylarntno ØventuellementŒtrepris ensemble pourformer-(CR7R8)-, oü pest de 2 6, at R7 et sent IndØpendamment choisfa parmi tin groupe hydroxyla, alkoxy, cyano, H, alkyl cycloalkylalkyle, cycloalcØnyle, halo, amino, amino substltuØ, aiyle, arylalkyle, het hØtØroalkyte, cyciohØtØroalkylalkyle, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alk nylamino, alkoxycarbonyle, aryloxycarbonyle ou alkylaminooarbonylamino, ou Øv
avec

torment tin cycle de 5 7 ØlØments contenant tin total de 2 4 hØtØroatomes ou Øventu&lement A1 at A3 ensemble avec

tin hydrogens, tin groupe
cycloalkyle, hydroxyalkyle,
a, bicycloalkylalkyle, alkyl-
e, cyciohØtØroalkyle cu cy-
dlsponibles avec 1, 2, 3, 4
faloalkoxy, polyhaloalkoxy,
4oarylamlrio, arylarnino, cy-
iiIno substituØ, alkylamino,
4cynylaminocarbonyle, alk-
rbonylamino, alkylsulfony-
, amlnosultonyle, alkylsuifi-

de 2 6 at A5 at A6 sont
oxy, H, alkyle, alcØnyle,
, arylallcyle, hØtØroaryle,
iyiamino, alkoxycarbony-
ruino,ou RI at fl4 peuvent
itidentiques ou diffØrents
yle, alcynyle, cycloalkyle,
, hØtØroarylalkyle, cyclo-
nylamino, aryloxycarbo-
ment P1 at R3 ensemble

N, 0, S. SO ou SOS;

torment de cyclohØtØroallcyle cIa 4 8 ØlØments, oü Is de cycIohØtØrolkyle Possiade tin cycle d’aryle
55 1 acultatif condense a celul-ci ou tin cycle de cycloalkyle de 3 a 7 ØlØments facultati condEfnse a celid-ci;
dana lequel: I

Is terms x alkyle ou alk ", soul ou falsant partie d’un autre groupe, se A groupe hydmocarbure

10

EP 1 261 586 BI

possØdant do 1 à20 atomes de carbons,
Is terms cccycloalkyle, soul ou faisant partie d’un autre groups, so rØfØre un groups hydrocarbure cyclique contenant do 1 3 cycles et do 3 20 atomes do carbons,
Is terms cycloalcØnyle, soul ou faisant partie dun autre groups, so rØfŁre un groups hydrocarbure cyclique
coritenant do 3.A 12 atomes do carbons,
Is terms alcØnyle ", soul ou falsant partie d’un autre groups, so rØfØre un groups hydrocarbure possOdant
de 2 20 atomes do carbons,
to terms alcynyle, soul ou faisant partie d’un autre groups, so rØfare un groups hydrocarbure possØdant
do 2 20 atomes do carbone,
Is terms aryle soul ou faisant pai-lie d’un autre groups, so rØfaraà un groups aromattque monocyclique ou
bicyclique possØdant do 6 10 atomes de carbons,
le terms cyclohØtØroalkyle ",soul ou falsant partie d’un autre groups, so rØfŁre &un cycle de 5,6 ou 7 ØlØments possØdant 1 ou 2 hØtØroatomes choisis parmi l’azote, l’oxygŁnsat le soufre,
Is terms hØtØroaryle, soul ou faisant pantie d’un autre groups, so rØfŁre un cycle aromatique de 5 ou 8
ØlØments possØdant do 1 4 hØtØroatomes choisis parmi razote, I’oxygŁne etle soutre, et
Is terms amino substituŁ so rØfŁre un groups amino substituØ avec un ou deux substituants, qui peuvent
We identiques ou dlffØrents, choisis parrni des groupes alkyle, aryte, arylalkyle, hØtØroaryle, hØtØroarylalkyle, cyclohØtØroalkyle, cyclohetØroalkylalkyle, cycloaIk,le, cycloalkylalkyle, haloalkyte, hydroxyalkyle, alkoxyalkyte
et thioalkyle, ou losdits substituants peuvent Œtrepris ensemble avec t’atome d’azoto auquel Us sont attaches pourformer un groups 4-morpholinyle, 4-thiamorpholinyle, 1-pipØrazinyle, 4-alkyl-1-pipØrazlnylo, 4-arytalkyl-1 pipØrazinyle, 4-diarylalkyl-1 -pipØrazlnyle, 1 -pyrrolidinyle, 1-plpØitUnyle ou I-azØpinyle;
incluant tous los stereolsomares de celui-ci;
at un set pharmaceutiquement acceptable do celul-ci at tous las stØrØoisomŁresdo celul-ol.

2. Compose suivant Is revendication 1, prØsentant la structure:

. Compose suivant la revendication 1, prØsertant la structure:

4. Compose suivant Ia revendication 1, prØsentant la structure:

rL

S. Compose suivant la revendication 1, prØsentant Ia structure:

103

EP1261586B1

apparentØss, un agent ariti-obØsitâ et/ou un agent modulataur tie lipidea,

15. Combirtaison pharmaceutique suivant La revendicatlon 14, comprenant Isdit Inhibitsur DP4 at un agent entitle-bØtique,
5

16. Combnaison suivant Ia revndIcation 15, dens laquelle I’agent antidlabØtique ess t 1. 2, 1.1 ou plus parmi un biguanide,
uris suffonylurØe, un lnhibiteurde glucoeldase, un agoniste tie PRAR y, un agonis e dou is de PPAR cx.un Inhibiteur tie SGLT2, un inhibitaur tie aP2, un lnhibftaur glycogØne pliosphorylase, tin I hiblte r tie AGE, Un sensibllisateur insulinique, un peptide-1 tie type giucagon (GLP-i) ou tin mimØtique tie celul- I, uris line at/au tin mØgiltinide.
10

17. Combinalson suivant Ia revencllcation 16, dana laquelle regent antidlabOtique ost 1, 2, 3 ou plus parmi metformin, glyburide, glirnØphida, glipyride, glipizida, chlotpropamldc, gllciazide, aarbose migHt I, pioglitazone, trogiltazone, rosigiltazone, insuline, (l-262570, Isaglitazone, JTT-501, NN-2344, L895645, M * R1 19702, M9677, rØpa-
glinide, natØglinicle, KAD1 I 29, AR-H038242, GW-409544, KBP297, AC2993, EKendIn4, LY307161, NN221 1 el/cu
15 LY31 5902.

18. Combinalson suivant Is revendication 15, clans laquelle Is compose eat present ens u i rapport an poids cur I’agent antidiabØtique dens i’intarvalia de 0,01 A 100:1.

20 19. Combinalson sulvant La revencllcation 14, dane laquelle I’agent anli-obØsitØ es t un aG Oniste -3-adr6nsrgique, tin Inhibiteur tie lipase, un inhibiteur tie reabsorption do sOrotonine (at dopamine), tin omposO do rOcepteur 0 tie thyrolde, tin agent anorexigŒneat/cu un sur-rOgulateur d’oxyclatlon d’ackle gres. S

20. Combinalson suivant La revendicatlon 1, clans laquelle L’agentanti-obOsitO eat orlistat, ATL-962, M9877, L750355,
25 CR331648, aibutrarnine, topiramate, axokirte, dexamphOtarnlne, phenterrnina, p Ony opanotamine, famoxin at/au
mazindol.

21. Combinalson suivant la revendicatlon 14, dane laquelle I’agent modulateur tie 11pides est tiri inhibiteur do MTP, tin inhibiteurtie HMG CoA rOductase, On inhibiteurtie squa1nesynth6tase, un d6riv Ø d’acl alibriqu, tin sur-rOgulateur
SO d’activitO tie rØcepteur LDL, un inhibiteur tie LipoxygOnasa, un inhibiteur de CAT, n lnhIbLtur de protOine do
transfert tie cholestOrylester ou tin Inhibiteur tie ATP citrate lyase.

22. Combinalson suivant la revendlcatlon 21, dens laquelle I’agent rnodulateur tie I pities Ost pravastatine, iovastatine, sjmvastatlne, atorvastatina, cOrlvastatlne, fluvastatine, nisvastatlne, visØstatine 16nofirate, gernflbrozll, clofibrate,
35 irriplitapide, CP-52941 4, avasimiba, TS-982, MD-700 ct/au LV295427.

23. Combinalson suivant la revenidicatlon 21, dens laquelle linhibiteur de DP4..4 prOsnt dens tin rapport en poids stir I’agent moclulateur do ilpides dens l’intervafle do 0,01 100:1. I

40 24. Combinalson pharmaceutiqus coniprenant un compose inhibiteur tie 0P4 suh,ant Vu a quelconque des revendi. cattons 1 a 12 at un agent pour Is traltemertt do VinfertllitO, tin agent pour Is tr afternet du syndrome des ovaires polykystiquos, tin agent pour Is traitement d’un trouble tie La croissance el/au I fragli tØ, un agent antl-arthnite, un
agent pour Is prevention.d’un rejet d’ailogreffe clans une transplantation, tin age nt pou Is traltentent d’une maladie auto-Immune, un agent anti-SIDA, un agent pour to traitement tie maladle/sys idromeintestinal inflammatoire un
45 agent pour Is traitement d’une anorexie nerveusa, tin agent antl-ostOoporose eVou ur i agent antl-obOsitO.

25. Utilisation d’un compose suivant I’une quelconque des revendlcatlons 1 a 12 pour Is abricatlon d’un niOdicamont pour Is traitement tie diabates, tie rØsistance it l’insuiine, d’hyperglycOmle, d’hj penn JinOmie çu tie niveaux can-
gums OlevOs d’acides gras libres ou cia glycerol, d’obOsitO, cia syndrome X, do syndrome dysrnOtabollque, do
50 complications diabØtiques, d’hypertrigiycOridOmle, d’bypanlnsuflnOmie,cFathO clØrosa, d’homOostasie du glucose
dOficiente, do tolerance du glucose dØficiente, d’inferttlitO, do syndrome des alres p olykystiques, do troubles do
La cnoissance, do fragiLitO, d’erthnite, nojet d’allogreffe dons tine transplantation, tie malatilesauto-imrnunes, tie
SIDA, de maladies intestinales, tie syndrome intestinal Inflammatoire, dØ new site,’ostOoporosa ou tie maladie immunomodulatrlca ou tie maladie intestinale Inflammatoiro chronique. S

26. Utilisation suivarit la revendication 25, pour Is traitement do diabŁtestie type It st/au obOsitØ.

27. ProcOdO pour [a preparation du compose suivant]a revendicatlon 11, qui comr rend:

106 S

EP 1 261 586 BI

a) Ia foumiture dun compose de la structure:

Ito

BOC-Illi 002H

b) le traltement du compose tie I’Œtape a)avec un set tie la structure:

pour former t*amide tie la structure:

S dN0z

C) le tralternent du composó tie I’Øtape b) avec du tiiŁthylsllyltrfflate pourformer Is composó tie la structure:

d) le traitement du compose tie retape c) avec de Iimidazole et tie Poxyohlorure do phosphore une temperature rØdulte pour former le compose de la structure:

Et3SIOJl1

O4

at

e) le traitementdu compose de retape d) avec de Pacidetrlfluoroacetlque pourformerle compose dela structure:

107

S

. 5
S
S

EP 1261586 131

CITED IN THE DESCRIPTION

list ofreferences citedby the applicantIs forthe readers convenience only. It does not form part.ofthe European nt document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors Or omissions cannot be ided and the EPO disclaims all liability in this regard.

documents cited in the description

US 6011155 A (0004] US 4440784 A [0079]
WO 9947545 A [0005] US 4450171.A (0079]
US 4379785 A (0056] US 5354772 A [0079]
US 4904769 A [0058] US 5006530 A (0079]
US 4639436 A [0058] US 5177080 A (0079]
US 4572912 A (0080] US 4681893 A [0079]
US 5594016 A [0060] US 5273995 A [0079]
US 5614492 A [0063] (0068] US 5385929 A [0079]
US 5346701 A [0068] US 5886104 A [0079]
US 5631224 A [0068] US 5011930 A [0079]
US 66459800 A [0069] US 5280440 A [0079]
Us 67002700 A [0010] US 5712398 A [0080]
US 39105309 A (0071] US 4871721 A [00803
US 51907900 A [0071] US 4924024 A (0080]
WO 9839384 A [0072] US 3874836 A [0082]
WO 9639385 A (0072] US 4759923 A [0082]
EP 978279 A (00721 Us 4027009 A 100823
WO 200047206 A (00123 WO 0038722 A [0087]
WO 9943663 A [0072] EP 818448 A [0087]
US 5952322 A [00723 US 5447954 A [0088]
US 5998463 A [0072] WO 9712615 A [0101]
WO 9926659 A [0072] WO 9712613 A (0101]
EP1041088At00721 W09638144A101013

US 5595872 A [0076] US 5541204 A (0106]
Us 5739135 A [0076] [0077] 0 US 5770615 A [0108]
US 5712279 A [0078] [00773 0 US 5491134 A 101061
US 5780246 A [0076] [0077] 0 US 5776983 A [0106]
US 5827875 A [0076] US 5488084 A [0106]
US 5885983 A [00763 WO 9721993 A [0109]
US 17518098 A [0076] WO 9900353 A [0109]
Us 5962440 A 100761 GB 98284425 A 101093
US 3983140 A [00793 US 09506749B[01151
Utt 4231938 A[0079] US 4183857 A(01573 [0164]
US 4346227 A (0079]

literature cited In the description

LJOHANNSSON. J. C/in. Endocrinol. MetaL,., 1997,
vol. 82, 727-734 [0009] S
SAGNARD at al. Tot-Lett., 1995, vol. 36,3148-3152
[0021]
TVEREZ0VSKV et al. Tetrahedron, 1997, vol. 53, 14773-14792(0021]
HANESSIAN et aLBloorg. Med. Chem. Left,, 1098, vol. 8,2123-2128 [0021]

MURAKAMI et al. A Novel insulin SensitizerActs As
a Coligand for Peroxisorne Proliferation’- Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats. Diabetes, 1998, vol. 47,1841-1847 [00691
’ BILLER at at, J. Med. Chem., 1988, vol. 31 (10),
1869-1871 [0080]
BILLER. S.A.; NEUENSCHWANDER, K.; PON-PIPOM, M.M.; POULTER, C.D. Current Pharma-ceutical Design, 1996, vol.2, 1-40 [0080]

EP 1261686 Dl

P. ORTIZ DE MONTELLANO at al. J. Med. Chem., Atheroscier sis, 95, vol. 115, 45-83[0085]
1977, vol. 20,243-249 [00811 J. Med. Chen., 19 8, Vol. 41,973(0085]
COREY; VOLANTE. J. Am. Chem. Soc., 1976, vol. Drugs of the Future, 1999, vol. 24,425-430 [0086]
9, 1291-1293(0081] SENDOBRN at il. Attenuation of diet-induced
MCCLARD, R.W. at al. 109. J.A,.$., 1987, 5544 atheroscler is In rabbits with a highly selective
(0081] 1 5-ilpoxyge ass In ibitor lacking significant antlo*
CAPSON, Ti. Phi) diss&rtation, June 1987,16 17 dant properlies. B t. J. Pharmacology, 1997, vol.
40-43 4851 [0081) 120,1199-120610-1011
Drugs of the Future, 1999, vol. 24,9-15 (0083] CORNICELIJ et a. I 5-Lipoxygenase and its Inhibl-
NICOLOSI et al. The ACAT Inhibitor, CI-1 011 Is ef- tlon: A Nov 1 Thar apautic Target for Vascular Dis-
tective in the prevention and regression of aortic fatty ease. CarTe t Pha aceutical Design, 1999, vol. 5,
streak area in hamsters. Atherosclerosis, 1998. vol. 11-20(0101
137(1),77-85 [0083] S RAHFELD,.; S HUTKOWSKI, M.; FAUST, J.;
GHISELLI; GIANCARLO, The pharmacological NEUBERT., BAR H, A.; HEINS, J. BioI. Chem.
profile of FCE 27877: a novel ACAT inhibitor with 1-loppe-Seyl r, 199 1, vol. 372, 313-318[0130]
potent hypolipidemic activity mediated by selective NAGATSLJ, T.; HI 0, M.; FUVAMADA, H.; HAY-
suppression., of the hepatic secretion of AKAWA, I SAI IAKIBARA, S..; NAKAGAWA,
ApoUl 00-containing lipoprotein. Gerdiovaso. Drug V. TAKEM TO, Anal. Biochern., 1978, vol. 74,
Rev., 1998, vol. 16 (1), 16-30 (0083] 466-476 101 01
SMITH, C. at al. RP 73163: a bloavaflable alkylsulfi- STEPHEN NE SIAN; ULRICH REINHOLD;
nyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor. Bloorg. Med. MICHEL SAULN ER; STEPHEN CLARIDGE.
Chem. Lett., 1996, vol. 6 (1), 47-50 [0083] Bloorganic Medicinal Chemistry Letters, 1998, vol.
ACAT Inhibitors: physiologic mechaniSms for hypol- 8, 2123-212 t013 3 101523
ipidemic and anti-atherosclerotic activities in experi- Tetrahedro Lette 8, 1986, 1281-1284(0227]
mental animals. KRAUSE et al. Mannfred A., SASAKI at L Tethedron Left., 1995, vol. 36,3149
mellon: Mediators Pathways. CRC, 1995, 173-98 (0391] S
[0083) S SASAKI at al. Tetrahedron, 1994, vol. 50, 7093
SLISKOVIC. at al. ACAT Inhibitors: potential an- (0391]
ti-atherosclerotic agents. Cur’r. Med. Chem., 1994, . Tetrahedro, 19-13, vol. 29,435 [0408]
vol. 1 (), 204-25 [0083] Org. Syn., 1 a88, vol. VI, 442 [0410]
STOUT at al. Inhibitors of acyi-CoA:cholestarol Liebigs Mn Chen., 1981, 748 (0410]
o-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemlo J.
agents. inhibitorwith
lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cho-
lesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of
a series of substituted N-phenyl-N’-[(l-phenylay-

rolemic activity. Chemtracts: Org. Chem., 1995, vol.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No.. 01 18857

Clasificaciôn Internacional (IPC): A 61 K 311 Concepto TØcnico No. 2280

Patente de lnvención

Via Nacional

Via PCT (fase nacional)

Paterite de Modelo de Utilidad

Cap.EJ Cap. II E

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artIculo 48 de la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. DescripciOn: Folios: 8 a 210

1.2. Reivindicaciones: Folios: 211 a 226
Folios: 411 a 422 Memorial de 08/06/2005
Folios: 443 a451 Memorial de 31/01/2007
Folios: 532 a 535 Memorial de 06/06/2007
Folios: 635 y 636 Memorial de 22/12/2009

1.3. Prioridacl: U860/1 88, 555 de 10/03/2000

1.4. ResDuesta del solicitante: Folios: 440 a 455 Memorial de 31/0112007
Folios: 521 a 547 Memorial de 06/06/2007
Folios: 552 a 587 Memorial de 28/07/2009
Folios: 616 a 648 Memorial de 22/12/2009

2.. Objeto de la lnvención

Titulo de la solicitud:

"inhibidores a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidilpeptidasa IVy mótodo" S Reivindicaciones:

Reivindicaciones I a 4: Se reivindica un compuesto inhibidor DP4 que presenta la
estructura:

H,,,,,

H

H2V,(

$

’2

L

A

650

En particular las especies qumicas:

Reivindicación 5: Se reivindica una composicióri farmacØutica caracterizada porque comprende un compuesto conforme a las clÆusula I a 4 y un portador del mismo farmacØuticamente aceptabte.

Sustento Doscriptivo:

La invenciOn hace referencia a inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP.-4) a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo, a un mØtodo para tratar la diabetes, en especial de tipo ii, asi como la hipergilcemia, sindrome X, complicaciones diabØticas, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

La dipeptidil peptidasa IV es una aminopeptidasa do serina no clØsica, enlazada a una membrana la cual Se localiza en una variedad do tejidos (intestino, higado, pulmôn, riæón), asi como en la circulaciôn en donde la enzima es conocida como CD-
26.

Una vez catalogada la invenciOn Østa se clasificó en la secciOn: A 61 K 31/435
de la Clasificación lnternaciona$ do Patentes.

3. Do la soticitud do Patente

L

651

3.1 Descripción (artkuIo 280. 486)

La solicitud cumple los presupuestos normativos del articulo 28 de la Decision 486
toda vez que incluye una descripcin clara y completa de la invenciOn pare que una persona pueda ejecutarla. Ademâs indica el problematØcnico que se resuelve con la presentaciOn de nuevos inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-4) que presentan estructura fusionada de ciclopropil-pirrolidinas sustituidas en posiciOn 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica. El problema tØcnico que busca resolver la invención estriba
en la necesidad de proveer alternativas terapØuticas pare el tratamiento de la diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, entre otras patologias.

3.2 Reivindicaciones (articulo 30 D. 486)

. Las reivindicaciones I a 5 presentes en los folios 635 y 636 definen la materia de manera clara y precisa, toda vez que defimitan su contenido en tØrminos de una
nueva estructura fusionada de ciclopropil-pirrolidinas sustituidas en posición I por
una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica y para la que ademØs se sustenta el efecto tØcnico en los ensayos de actividad aportados mediante memorial de fecha 22/12/2009, por lo que
esta Superintendencia considera que la materia tel y como se encuentra reivindicada
II cumple con los presupuestos normativos del articulo 30 de la DecisiOn 486

4. Unidad de invenciôn (Ærticu!o 250. 486

La materia reiv!ndicada corresponde a un grupode invenciones relacionadas entre si
en virtud del concepto comun e inventivo que se concreta en la forma de un nuevo diseæoestructural de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posicion I por
una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica que se destinan al tratamiento de diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, entre otras patologias y las composiciones farmacØuticas.que los contienen, por lo que la materia tal y como se encuentra definida cumple a cabalidad con los presupuestos normativos del articulo 25 de la DecisiOn 486 sobre unidad de
invención.

S. No es una invenciOn (articulo 150. 486 lIteral a)-O)

La materia definida en las clÆusulas I a 5 delos folios 635 a 636 corresponden a una invenciOn de producto en el sentido estricto do la DecisiOn 486, toda vez que hacen menciOn a una nueva serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posiciOn I por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica que presentan actividad como inhibidoresDP-4 y sus composiciones farmacØuticas, por Jo que no incurre en ninguna de las exolusiones a la patentabilidad seæaladaspor el articulo 15 de la DecisiOn 486.

6. ExcepciOn a la patentabilidad (articulo 200. 486 literl a)-d))

La nueva serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posiciOn I por una cadena do 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica y que presentan actividad como inhibidores DP-4 son una invenciOn y no constituyen exoepclOn alguna a la patentabilidad, por to quo superan los presupuestos normativos seæaladospor el articulo 20 de la Decision 486, tat y

1-6

652

como so comprueba a partir del contenido y alcance de las clÆusulasI a 5 do los folios 635 y 636.

1. Reivindicaciones relativas a un uso 0 a un Segundo USO (aitIculos 14y21 D. 486)

La materia definida an las clÆusulas Ia 5 de los folios 635 y 636 as una invención de producto correspondiente al sector farmacØutico y se define cumpliendo a cabalidad los presupuestos normativos del articulo 14 do la Decision 486, dado qua no hace referenda a un uso a segundo uso atribuido a sustancias farmacolOgicamente activas, sino quo corresponde a la definiciOn de una nueva serie do ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas an posiciOn I por una cadena do 2-amino-propanoilo qua vincula el anillo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica y qua presentan actividad coma inhibidores DP-4 y sus composiciones farmacØuticas.

8. Deterrninación del Estado do la TØcnica

Considerando qua Ia fecha de presentaciOn do la primera solicitud do patente de la cual se reivindica prioridad as: 10/0$/2000, esta Superintendencia logro comprobar quo an el.estado del arte no existen documentos tØcnicos quo anticipen todos los elementos esenciales y caracteristicos do la serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas an posicu5n I por una cadena do 2-amino-propanotlo quo vincula el anillo heterocIclico fusionado a una estructura carbociclica y qua presentan actividad como inhibidores DP-4, as[como sus composiciones farrnacØuticas, por lo qua tat y como so encuentra definida la materia an los folios 635y 636 corresponde an sentido estricto a una invenciOn do producto perteneciente al sectorfarmacØutico.

9. Anâlisis do patentabilidad (artIculo 14 D. 486)

9.1 Novedad ’atticu!o16 D. 488)

Considerando todos los elementos esenciales y caracteristicos do la serie do ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas an posicion I por una cadena do 2-amino-propanoilo quo vincula el anillo heterocicllco fusionado a una estructura carbociclica, pare el manejo de la diabetes, hiperglicernia e hiperinsulinemia, entre otras patologlas, y las composiciones farmacOuticas quo los contienen, conforme a los folios 635y 636 clÆusulasI a 5, esta Superintendencia encuentra quo no existen documentos tØcnicos quo anticipen todas las caracteristicas esenciales del riicIeo estructural, por lo qua concluye quo la materia tal y como so encuentra definida cumple con el requisito tØcnico de la Novedad senalado por el artIculo 16 de la DecisiOn 486

92 Nivef inventivo (’articulol8 D. 486)

Teniendo an cuenta los elementos caracterIsticos de la materia reivindicada an los folios 635 y 636, clÆusutasI a 5, Østa Superintendencia encuentra quo no existen documentos a partir de los cuales fuera posible derivar los elementos caracteristicos do la serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas an posiciOn I por una cadena do 2-amino-propanoilo quo vincula el anillo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica y quo presentan actividad como inhibidores DP-4 para el manejo do diabetes, hiperglicemia e hiperinsulinemia y las composiciones medicamentosas quo los contienen, asi como el efecto tØcnico asociado.

653

En consecuencia, La invenciOn no constituye materia obvia a Los ojos do una persona versada en La materia, tal y como fue modificada y.precisada en los folios 635 y 636, por 10 quo cumple a cabalidad con el requisito tØcnico do Nivel lnventivb en los tØrminos del articulo 18 do la DecisiOn 486.

93 Ap1icac6n InduStrial (artIcul019 D 486)

La materia reivindicada cumple con el requisito del articulo 19 do La DecisiOn 486, toda vez quo La serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posiclOn 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo quo vincula el anhllo heterociclico fusionado a una estructura carbociclica y quo presentan actMdÆd corno inhibidores DP-4 definldos en las clÆusulasI a 5 do Los folios 635 y 836 so pueden fabricar a escala industrial mediante los procedimientos do sintesis divulgados en is memoria descriptiva de La solicitud y es posible producir Las composiciones farrnacuticas quo Los contienen, en virtud do Is capacidad tecnolOgica do La industria quimica y farmacOutica

10, Conclusion:

En consecuencia y portodo lo expuesto anteriormente, so recomlØnda Conceder las reivindicaclones: I a 5 folios: 635. y 838)

Bogota, D.C., 23106/2010

FCONCEPTO TECNICQ No. 2280 EXAMINADQR TECNICO

Cdigo No. 202044.