

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-035487- -00008-0000

Fecha: 2012-11-23 09:05:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 47 46

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 10.035.487

Solicitud de Patente de Invención: "Inhibidores de 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo I de triazolopiridina"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 434
DEL 28 DE AGOSTO DE 2012, OFICIO NO. 15192 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Reivindicaciones**

1.1.1. Manifiesta su Despacho que la reivindicación 17 no es patentable por ser de uso.

1.1.2. Considera su Despacho que la reivindicación 1 no es concisa por cuanto presenta una excesiva complejidad y considera que expresiones como "alquilo", "alquenilo",

"cicloalquilo", etc son demasiado generales. Se sugiere hacer una restricción para que la invención tenga una razonable generalización.

1.1.3. Se dice que el término "pretende" de la reivindicación 1 es ambiguo e impreciso.

1.1.4. Se sugiere un cambio en la dependencia de la reivindicación 12.

1.1.5. Se dice que la reivindicación 16 no es clara cuando menciona "un agente terapéutico adicional por ser muy general se sugiere una definición por las características técnicas esenciales.

1.2 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1-9 y 13-17 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que los documentos WO2006135795 (D1), WO2006135667 (D2) y WO2006138657 (D3) afectan la novedad de la presente solicitud por cuanto:

"Las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1-D3, los cuales enseñan compuestos novedosos de fórmula I, los cuales son inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I usados en el tratamiento, prevención o disminución de progresión de enfermedades que requieren terapia con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I (...).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1."

1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en el

documento WO2006138657 (D3) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 10-12 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en D3.

El Examinador establece:

“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría tales sustituciones de D3 en los compuestos inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I usados en el tratamiento, prevención o disminución de progresión de enfermedades que requieren terapia con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I de D1. Por lo cual se considera obvio. ”

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

En respuesta a las observaciones de su Despacho el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio el cual es notoriamente mas limitado que el original y donde se ha hecho una generalización razonable de la invención. El soporte para las correcciones hechas se puede encontrar la descripción originalmente presentada, por ejemplo en la página 35, páginas 37 y 38 y páginas 167 y 168, los ejemplos y las reivindicaciones originales.

La presente solicitud tal como se define por las reivindicaciones corregidas define de manera concisa el alcance de protección deseada. Por favor note que las reivindicaciones corregidas definen de manera mucho mas limitada el alcance de los sustituyentes G, Q, X, Y, R₃, R_{3a} y R_{3b} limitando de esta manera el alcance de protección buscado. Además, los términos "alquilo", "alquenilo", "cicloalquilo", "alcoxi", y similares se han definido en las reivindicaciones dándole de esta manera concisión en razón a que los grupos funcionales se limitaron. Además, se considera que los esquemas (ver esquemas I a VI) y los ejemplos establecidos en la descripción tal como fueron presentados originalmente en combinación con el conocimiento de una persona medianamente versada en la materia le posibilita a esta persona hacer y utilizar la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones corregidas sin experimentación indebida. Además, se considera que su despacho no ha presentado evidencias o razones técnicas para explicar por que una persona medianamente

versada no podría elaborar los compuestos de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones corregidas. De acuerdo con esto, en razón a que el alcance de las presentes reivindicaciones es mucho más limitado y no existen argumentos por parte de su despacho es claro que las reivindicaciones de la presente invención tal como se define en el nuevo capítulo reivindicatorio son concisas.

En cuanto a la reivindicación 17 esta ha sido cancelada.

De igual manera, la objeción a la reivindicación 12 (ahora reivindicación 6) ya no tiene fundamento por cuanto ahora esta reivindicación depende de la reivindicación 11 (ahora reivindicación 5).

Por otro lado el término "pretende" se ha eliminado de las reivindicaciones.

En relación con la observación a la reivindicación 16, dicha reivindicación se ha corregido para definir los agentes terapéuticos adicionales que están incluidos en la composición.

2.2 Novedad

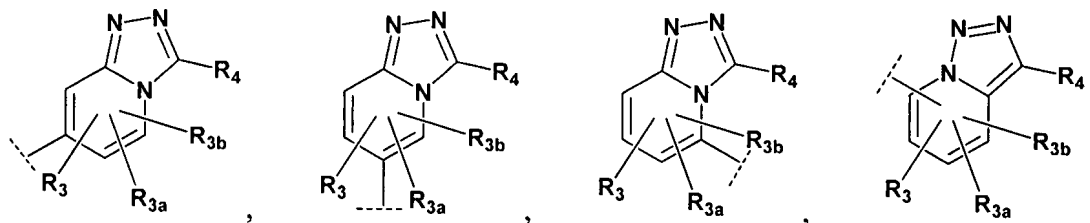
La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *“una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, 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...”*

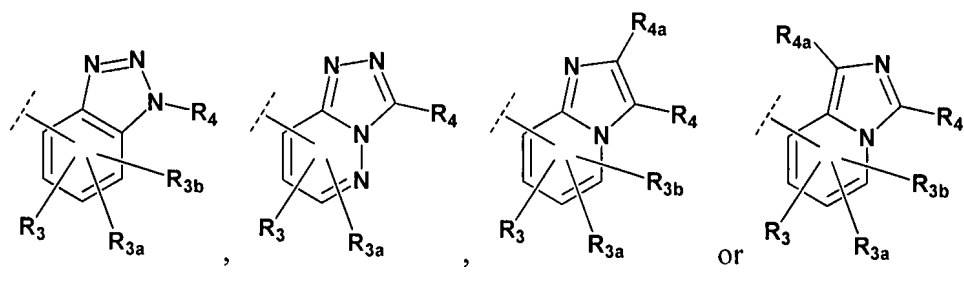
En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1 y D2 no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud.

En relación con el documento 1 el solicitante desea manifestar que los compuestos actualmente reivindicados son novedosos e inventivos en vista de dicho documento D1 por que D1 no enseña y describe los compuestos de la presente invención tal como se establecen en las reivindicaciones corregidas.. De manera específica, D1 describe los compuestos en los que el sustituyente W-L-, que corresponde a L_{aa} y L_{cc} de la presente invención es -

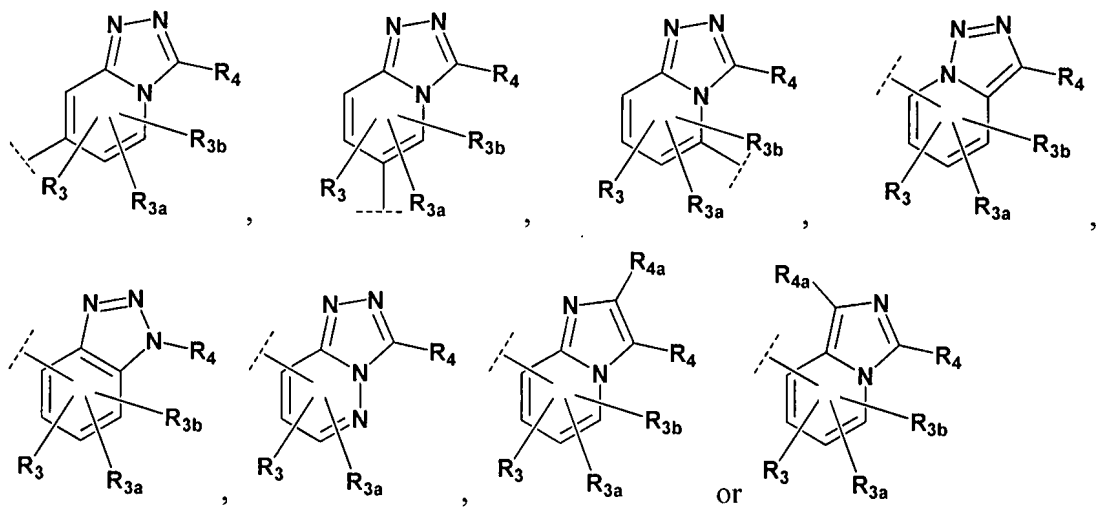
CH₂NH₂, -CH₂OH, y -CH₂CL, respectivamente, cuando R₄ es cicloetilo no sustituido y R₃, R_{3a} y R_{3b} son todos hidrogeno. En contraste a lo anterior, los compuestos tal como se reivindicaron en las reivindicaciones corregidas no pueden tener Laa o Lee significando -CH₂NH₂, o -CH₂CL. Ni Laa o Lee pueden ser -CH₂OH cuando R₄ es cicloheptilo no sustituido y R₃, R_{3a} y R_{3b} son todos hidrogeno (ver la condición en la reivindicación 1 corregida). Adicionalmente, D1 describe los compuestos en los cuales el sustituyente W-L-, que corresponde a Laa y Lee de la presente invención, pueden ser arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo. En contraste a esto, los compuestos tal como se reivindicaron en las reivindicaciones corregidas no pueden tener Laa y Lee representando arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo. Por el contrario, Laa y Lee de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones corregidas están limitados a -alquilo-OH. En ninguna parte D1 enseña o describe que -L-W pueda ser -alquilo -OH. Además los solicitantes consideran de manera respetuosa que una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a modificar los compuestos de D1 para llegar a los compuestos de la presente invención en razón de la imposibilidad de predecir en la ciencia de la química sintética (ver: "Side Reactions in Organic Synthesis: A Guide to Successful Synthesis Design", 2005, Wiley -VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, una copia de la cual se anexa a la presente respuesta). En vista de las anteriores diferencias, se considera que la presente invención tal como se establece en el nuevo capítulo reivindicatorio es novedosa e inventiva en vista del documento D1.

Con relación a la objeción basada en el documento D2 el solicitante desea manifestar que los compuestos tal como ahora se reivindican son novedosos e inventivos en vista del documento D2 por que D2 no enseña ni describe los compuestos de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones corregidas. De manera específica, D2 describe los compuestos en los cuales el sustituyente Z, que corresponde al núcleo bicíclico de la presente invención, es

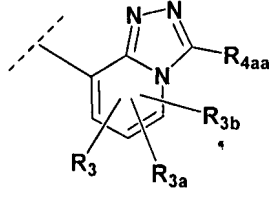




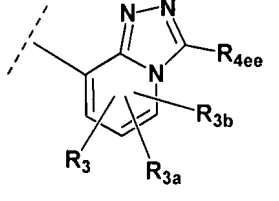
a diferencia de esto, los compuestos tal como se reivindican en las reivindicaciones corregidas no pueden representar un núcleo bicíclico que sea



por el contrario, el núcleo bicíclico de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones corregidas está limitado a

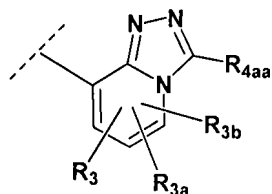


y

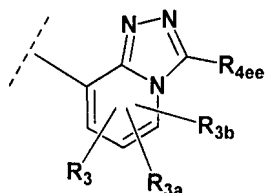


en ninguna parte del documento D2 se enseña o describe que el sustituyente bicíclico Z

pueda ser



o



adicionalmente, de manera similar los argumentos establecidos anteriormente, el solicitante considera de manera respetuosa que una persona medianamente versada en la materia no estaría motivado a modificar los compuestos de D2 para llegar a los compuestos de la presente invención debido a la dificultad en la predicción en la técnica de la química sintética (ver "Side Reactions in Organic Synthesis: A Guide to Successful Synthesis Design", 2005, Wiley -VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim). En vista de las anteriores referencias, se considera que la presente invención tal como aparece en el nuevo capítulo reivindicatorio es novedoso e inventivo en vista del documento D2.

Con relación a la objeción basada en el documento D3 el solicitante considera que los compuestos tal como se reivindican en el nuevo capítulo reivindicatorio son novedosos e inventivos en vista de dicho documento D3 por que este documento no describe los compuestos de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones corregidas. De manera específica, D3 describe compuestos en los cuales los sustituyentes R1 y R2, que corresponden a R3, R3a y R3b de la presente invención, tienen que ser arilo o heteroarilo. Por el contrario, los compuestos tal como se reivindican en las reivindicaciones corregidas no pueden tener a R3, R3a y R3b significando arilo o heteroarilo. Además, en ninguna parte D3 enseña o sugiere que los compuestos puedan exhibir actividad farmacológica relacionada con la inhibición de la enzima 11-β HSD1. Por el contrario los compuestos de D3 se describen como moduladores del receptor canabidoide-1. En ninguna parte D3 sugiere o describe que los compuestos serian efectivos en la inhibición de la enzima 11-β HSD1. En vista de las anteriores diferencias, se considera que la presente

invención tal como se establece en las reivindicaciones corregidas es novedosa e inventiva en vista de D3.

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

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente estadounidense equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad y nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

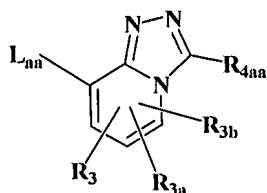


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

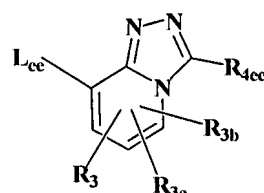
Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Copia de la Patente Estadounidense.
 Copia de Side Reactions in Organic Synthesis: A Guide to Successful
 Synthesis Design

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, enantiómero, diastereómero, o sales del mismo, de fórmula laa o lee::



laa



o lee.

en donde:

L_{aa} es -alquil-OH;

L_{ee} es -alquil-OH;

R₃, R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -CF₃, OCF₃, alquilo o alcoxi;

R_{4aa} es cicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₈R_{8a}, -SO₂R₆, -OCOR₆, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -OCONR₈R_{8a}, NR₅CO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R₇, R_{7a}, R_{7b}, y R_{7c};

R_{4ee} es alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -SR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, -CONR₈R_{8a}, -SO₂R₆, -OCOR₆, -NR₅COR₆, -NR₅SO₂R₆, -OCONR₈R_{8a}, NR₅CO₂R₆, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el

alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} ;

R_6 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} ;

R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} , cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, -CO₂ R_8 , -CONR₈ R_{8a} , hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -SO₂ R_{9b} , -NO₂, -CN o tior, donde el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con R_{10} , R_{10a} , R_{10b} y R_{10c} ;

R_8 y R_{8a} , cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10} , R_{10a} , R_{10b} , y R_{10c} ;

o alternativamente R_8 R_{8a} pueden ser tomados juntos con el nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de N, NH, O y S, que pueden estar opcionalmente sustituidos con R_{10} , R_{10a} , R_{10b} y R_{10c} ;

R_9 y R_{9a} , cada vez que aparecen, son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10} , R_{10a} , R_{10b} , y R_{10c} ;

R_{9b} , cada vez que aparece, es independientemente alquilo, cicloalquilo, arilo o

heteroarilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con R_{10} , R_{10a} , R_{10b} , y R_{10c} ; y

R_{10} , R_{10a} , R_{10b} , y R_{10c} , cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, cianoalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, haloalcoxi, arilarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, -OH, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, -NO₂, -CN o tiol;

el término “alquilo” como se emplea aquí solo como parte de otro grupo, significa grupos hidrocarburo alifáticos saturados lineales y ramificados que contienen de 1 a 20 carbonos,

el término “alquenilo”, tal como se usa aquí, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, que incluyen de uno a seis dobles enlaces;

el término “cicloalquilo”, como se emplea aquí, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados que contienen de 1 a 10 anillos, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo y que pueden estar condensados con 1 ó 2 anillos aromáticos como se ha descrito para arilo;

el término “arilo”, como se emplea aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo y pueden incluir opcionalmente de 1 a 3 anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico;

el término "heterociclío"; indica un anillo heterocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 14 miembros, estable, que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y que consta de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, NH, O y S; y

el término "heteroarilo" indica un anillo aromático, heterocíclico, monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, estable, que consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, O y S y es de naturaleza aromático; y

Los términos "alcoxi" o "ariloxi" como se emplean aquí solos o como parte de otro grupo incluyen cualquiera de los grupos alquilo, arilo, anteriormente definidos, unidos a un átomo de oxígeno; y

siempre y cuando L_{aa} no sea $-CH_2OH$ cuando R_{4a} es cicloheptilo no sustituido y R_3 , R_{3a} , y R_{3b} son hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R_{4aa} es ciclopropilo o ciclobutilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-OH$, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, $-CN$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $-NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} ; y

R_{4ee} es isopropilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-OH$, $-OR_6$, $-SR_6$, $-OCOR_6$, $-CN$, $-NR_5COR_6$, $-NR_5SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$, $-CO_2H$, $-OCONR_8R_{8a}$, $-CONR_8R_{8a}$, $NR_5CO_2R_6$, $-SO_2R_6$,

alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} ;

3. El compuesto de la reivindicación 8, en el cual:

R_3 , R_{3a} y R_{3b} son independientemente seleccionados de hidrógeno o halógeno;

R_{4aa} es ciclopropilo o ciclobutilo, que puede estar ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos con R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} ;

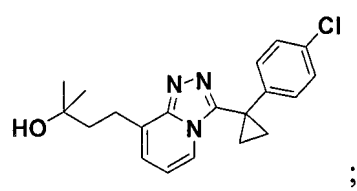
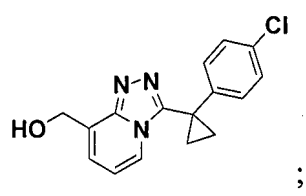
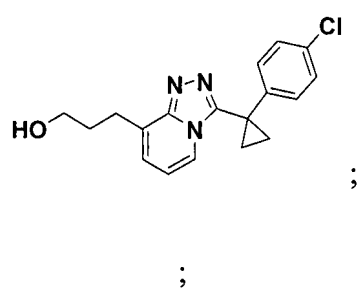
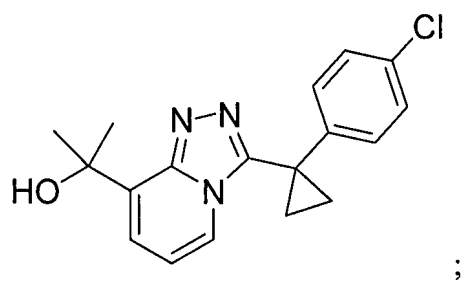
R_{4ee} es isopropilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OR₆, -CN, -COR₆, -CO₂R₆, -CO₂H, alquilo, alcoxi, arilo, amino, heterociclilo o heteroarilo, pudiendo estar el alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} .

R_6 , cada vez que aparece, es independientemente alquilo o cicloalquilo; y

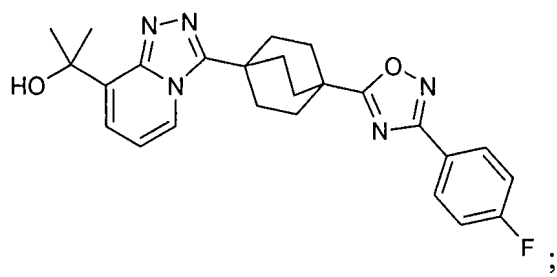
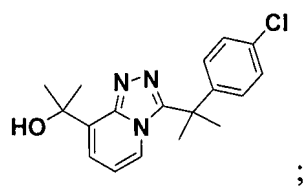
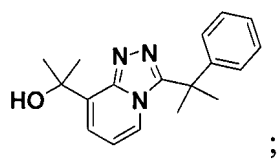
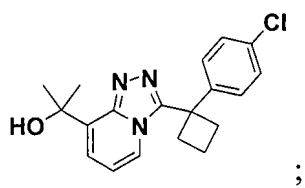
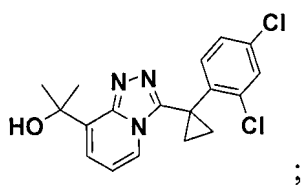
R_7 , R_{7a} , R_{7b} , y R_{7c} , cada vez que aparecen, son independientemente halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, amino, -OH, hidroxialquilo, heteroarilo, heteroariloxi, alquiltio, -NO₂, o -CN.

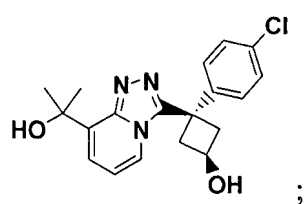
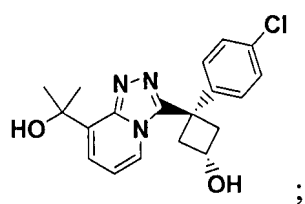
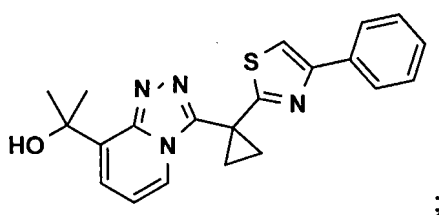
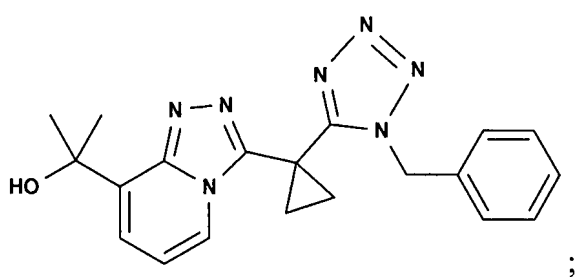
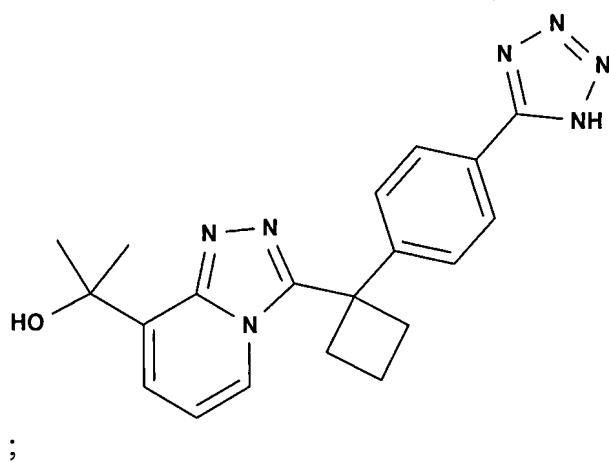
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo constituido por:

15
14

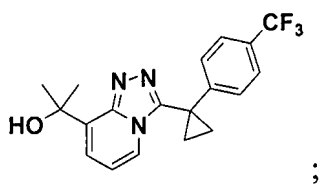
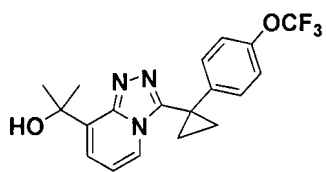
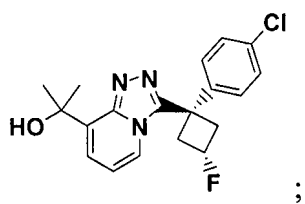
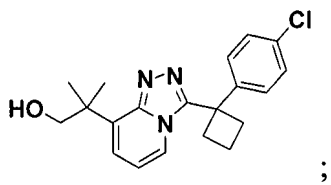
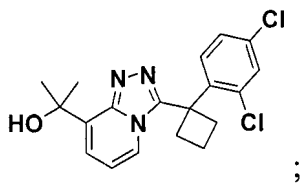


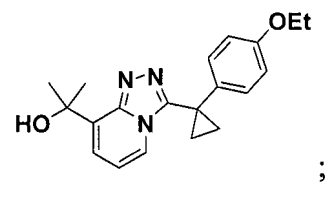
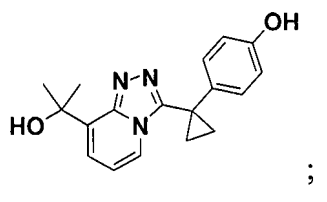
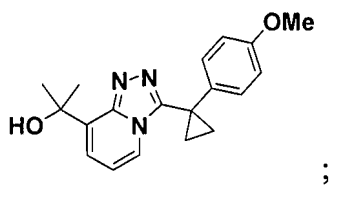
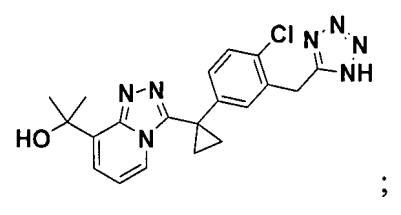
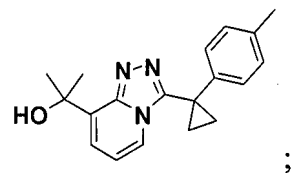
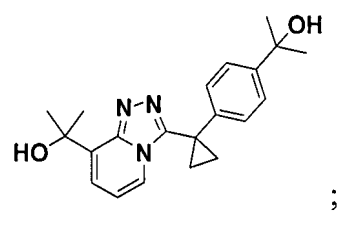
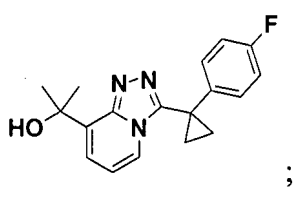
16
15

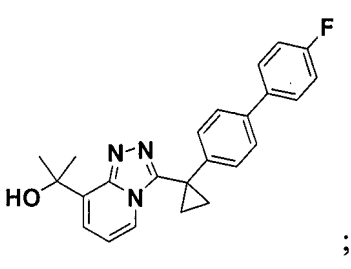
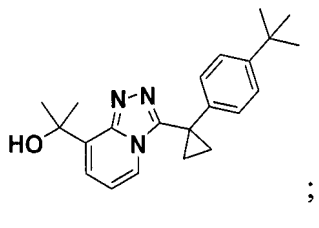
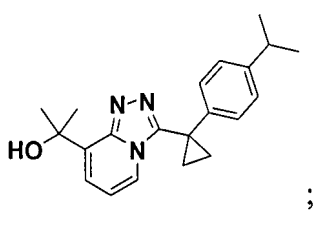
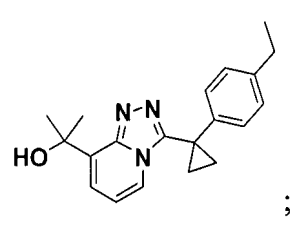
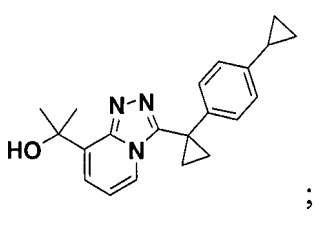
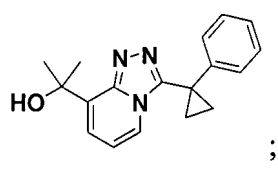


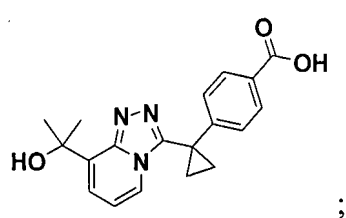
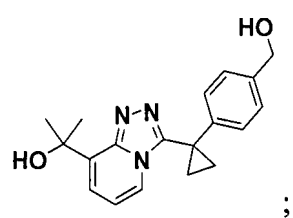
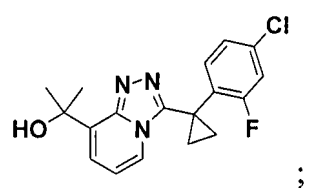
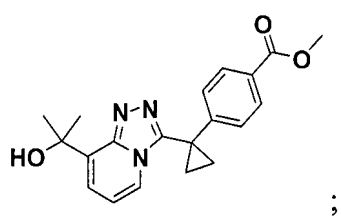
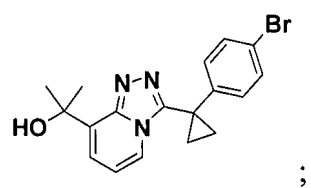


18
17

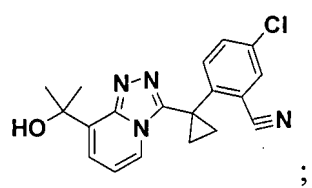
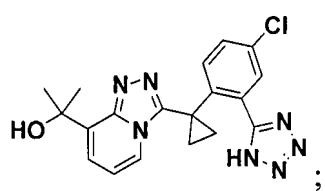
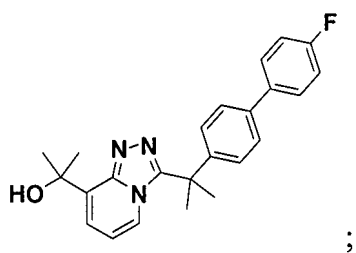
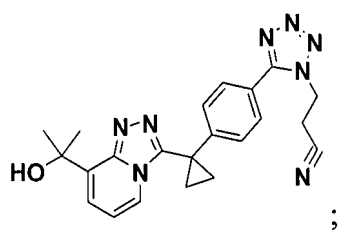
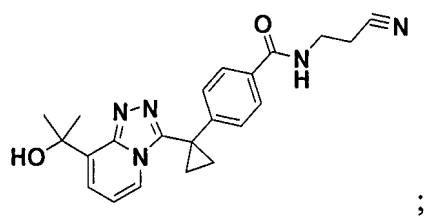


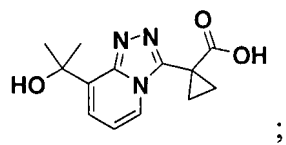
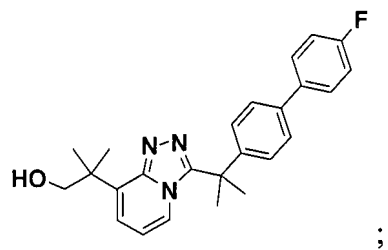
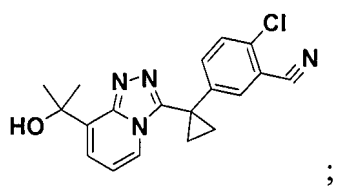
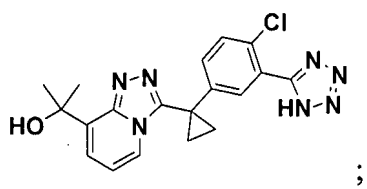
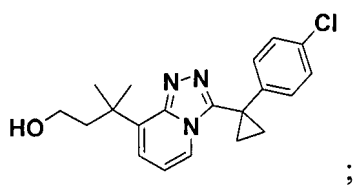




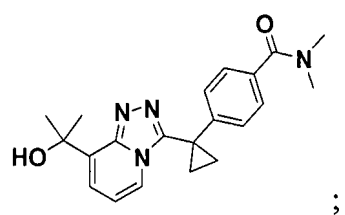
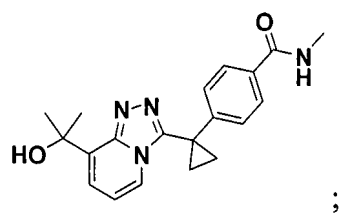
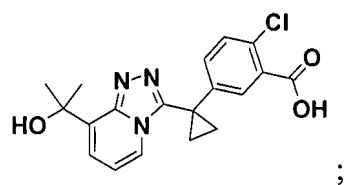
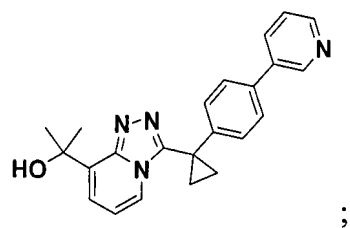
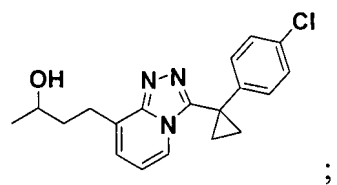
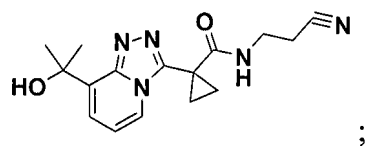


22
21

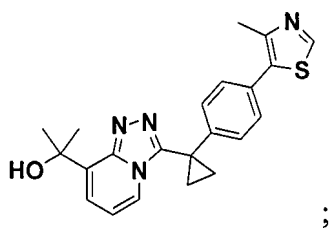
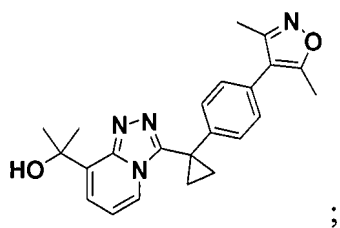
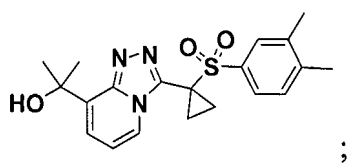
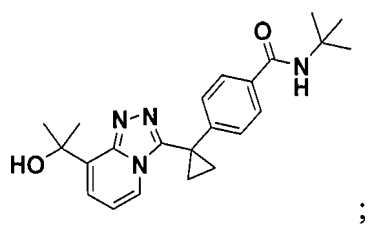
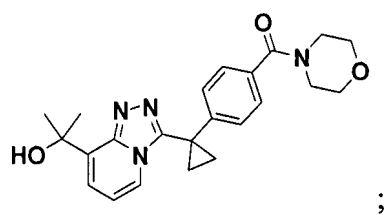
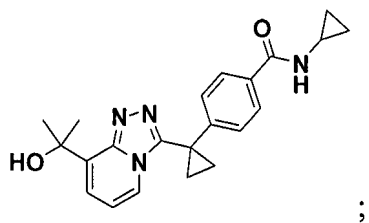




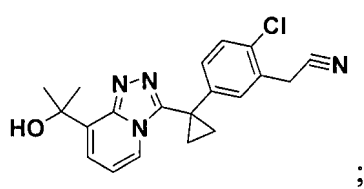
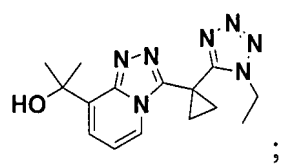
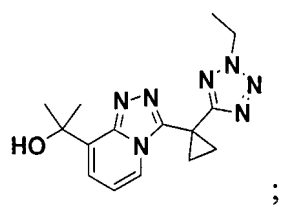
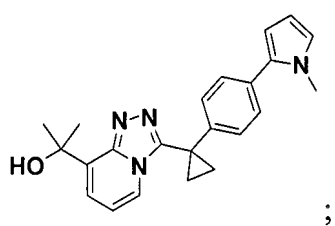
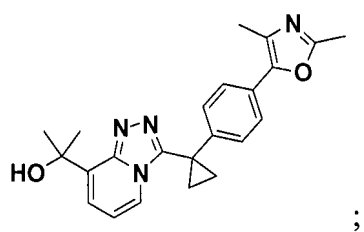
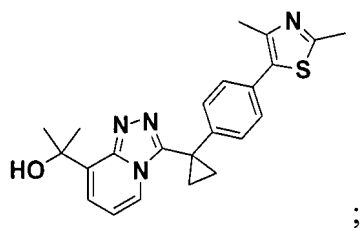
24
B3



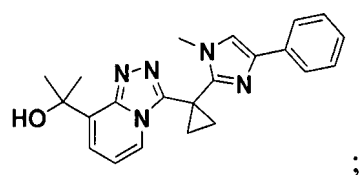
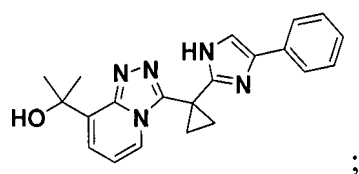
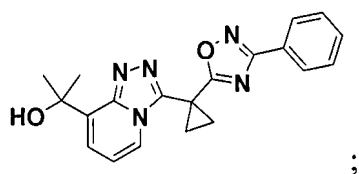
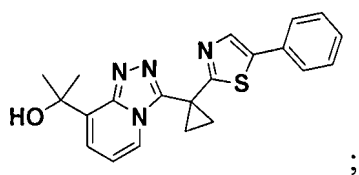
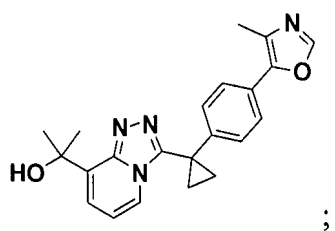
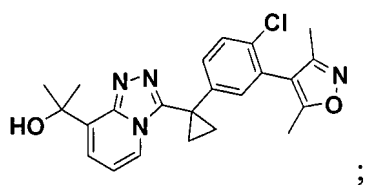
25
24



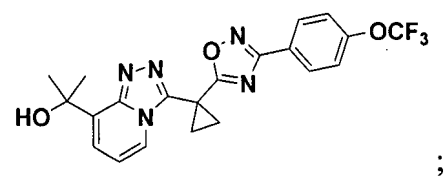
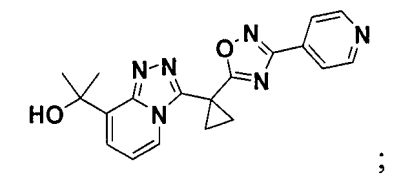
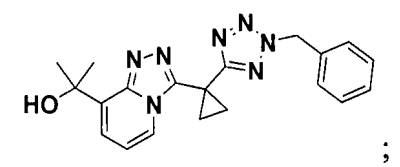
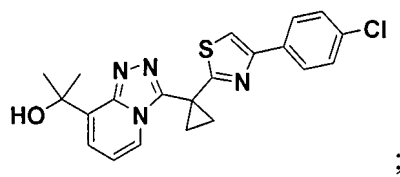
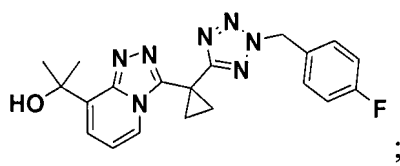
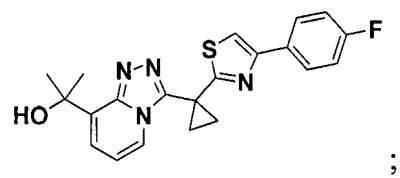
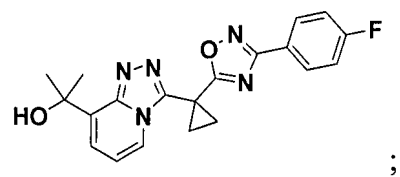
36
25

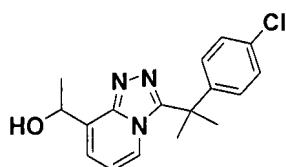
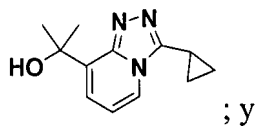
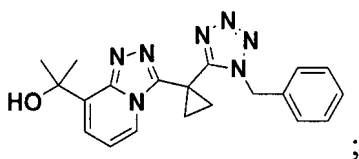
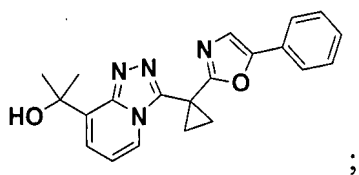
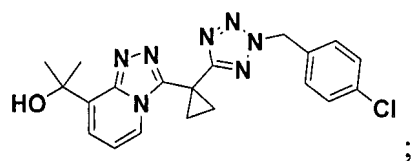


27
26

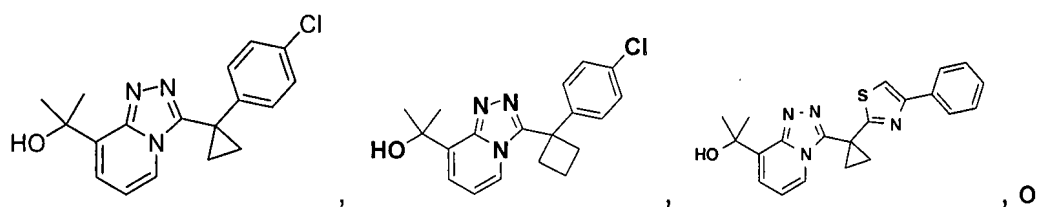


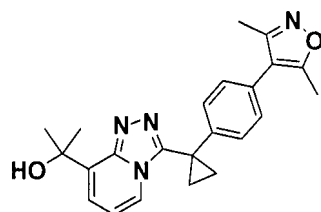
28
27



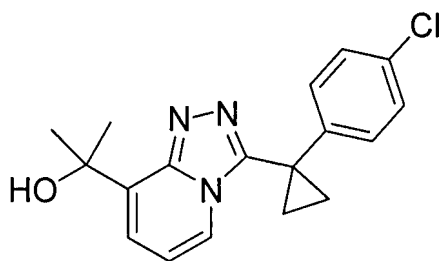


5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de.





6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto es:



7. El compuesto de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto es una sal de clorohidrato o de bisulfato

8. El compuesto de las reivindicaciones 1-7 que es una forma cristalina de dicha sal de clorohidrato o bisulfato.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1-8.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende, además, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, al menos, un agente terapéutico adicional, en donde en al menos un agente terapeutico adicional se selecciona de un agente antidiabético, un agente antihiperglicemico, un agente

antihiperinsulimenico, un agente antiretinopatico, un agente antineuropatico, un agente antinefropatico, un agente antiaterosclerotico, un agente antiisquemico, un agente antihipertensivo, un agente antiobesidad, un agente antidislipidemico, un agente antidislipidemico, un agente antihiperlipidemico, un agente antihipertrigliceridemico, un agente antihipercolesterolemico, un agente antirestenotico, un agente antipancreatico, un agente que disminuye los lípidos, un supresor del apetito, un agente que mejora la memoria, un agente que promueve la cognición y un agente antiinflamatorio.

RAB/BOGDMS-921470-V1-P2010_000009-0680.DOC



US008119658B2

(12) **United States Patent**
Li et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,119,658 B2**
(45) **Date of Patent:** **Feb. 21, 2012**

- (54) **TRIAZOLOPYRIDINE 11-BETA
HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
TYPE I INHIBITORS**
- (75) Inventors: **Jun Li**, Princeton, NJ (US); **Jeffrey A. Robl**, Newtown, PA (US); **James J. Li**, Pennington, NJ (US); **Lawrence J. Kennedy**, Titusville, NJ (US); **Haixia Wang**, Princeton, NJ (US); **Jie Jack Li**, Killingworth, CT (US); **Xinhua Qian**, Flemington, NJ (US); **Rajendra P. Deshpande**, Hillsborough, NJ (US); **Laxma R. Kolla**, Princeton Junction, NJ (US); **Reginald O. Cann**, Princeton Junction, NJ (US); **Chenkou Wei**, Princeton Junction, NJ (US); **Michael Galella**, Kendall Park, NJ (US)
- (73) Assignee: **Bristol-Myers Squibb Company**, Princeton, NJ (US)
- (*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 353 days.
- (21) Appl. No.: **12/206,801**
- (22) Filed: **Sep. 9, 2008**
- (65) **Prior Publication Data**
US 2009/0093516 A1 Apr. 9, 2009
- Related U.S. Application Data**
- (60) Provisional application No. 60/976,506, filed on Oct. 1, 2007.
- (51) **Int. Cl.**
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
- (52) **U.S. Cl.** **514/303; 546/119**
- (58) **Field of Classification Search** **546/119; 514/303**
See application file for complete search history.
- (56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,083,204 A 3/1963 Klavehn et al.
3,597,423 A 8/1971 Wiedemann et al.
4,358,453 A 11/1982 Bristol et al.
4,691,051 A 9/1987 Georgiev et al.
5,236,917 A 8/1993 Dunlap et al.
6,043,369 A * 3/2000 Schefczik 546/119
6,242,615 B1 6/2001 Pelletier et al.
6,696,464 B2 2/2004 McClure et al.
6,730,690 B2 5/2004 Olson et al.
6,740,647 B1 5/2004 Baucke et al.
7,144,907 B2 12/2006 Wallace et al.
7,230,099 B2 6/2007 Wallace et al.
2003/0114460 A1 6/2003 Hughes et al.
2004/0053959 A1 3/2004 Buzon, Sr. et al.

2004/0072830 A1 4/2004 Okada et al.
2004/0133011 A1 7/2004 Waddell et al.
2004/0209858 A1 10/2004 Bennani et al.
2005/0049276 A1 3/2005 Kaufman et al.
2005/0049419 A1 3/2005 Wallace et al.
2005/0054701 A1 3/2005 Wallace et al.
2005/0070720 A1 3/2005 Balkovec et al.
2005/0075365 A1 4/2005 Braganza et al.
2005/0113283 A1 5/2005 Solow-Cordero et al.
2005/0229333 A1 10/2005 Glenn, Jr. et al.
2005/0277647 A1 12/2005 Link et al.
2006/0030610 A1 2/2006 Koch et al.
2006/0035922 A1 2/2006 Mathias et al.
2006/0079506 A1 4/2006 Linders et al.
2006/0094699 A1 5/2006 Kampen et al.
2006/0111348 A1 5/2006 Kampen et al.
2006/0111366 A1 5/2006 Andersen et al.
2006/0148871 A1 7/2006 Rohde et al.
2006/0149070 A1 7/2006 Rohde et al.
2006/0247245 A1 11/2006 Xu
2006/0281750 A1 12/2006 Li et al.
2006/0287357 A1 12/2006 Li et al.
2008/0234249 A1 9/2008 Ye et al.
2009/0124609 A1 5/2009 Albrecht et al.
2009/0124612 A1 5/2009 Albrecht et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0 130 882 1/1985
(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

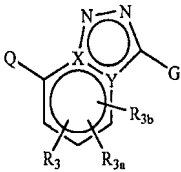
Dawood et al., Bollettino Chimico Farmaceutico (2001), 140(3), 149-154.*
El-Moybayed et al., Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences (1989), 30(1-4), 329-37.*
El-Kerdawy et al., Oriental Journal of Chemistry (1990), 6(2), 115-19.*
El-Salman et al., Pharmazie (1999), 54(3), 178-183.*
El-Nabawia et al., Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences (1999), 13(2), 145-148.*

(Continued)

Primary Examiner — D M Seaman
Assistant Examiner — Niloofar Rahmani
(74) Attorney, Agent, or Firm — Terence J. Bogie

(57) **ABSTRACT**

Novel compounds are provided which are 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitors. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitors are useful in treating, preventing, or slowing the progression of diseases requiring 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I inhibitor therapy. These novel compounds of formula I:



or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein G, Q, X, Y, R₃, R_{3a}, and R_{3b} are defined herein.

20 Claims, 8 Drawing Sheets

hydrochlorothiazide, flumethiazide, hydroflumethiazide, bendroflumethiazide, methylchlorothiazide, trichloromethiazide, polythiazide, benzthiazide, ethacrynic acid triacrynafen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamterene, amiloride, spironolactone), renin inhibitors (e.g., aliskiren), ACE inhibitors (e.g., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), AT-1 receptor antagonists (e.g., losartan, irbesartan, valsartan), ET receptor antagonists (e.g., sitaxsentan, atrisentan, and compounds disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,612,359 and 6,043,265), Dual ET/AII antagonist (e.g., compounds disclosed in WO 00/01389), neutral endopeptidase (NEP) inhibitors, vasopeptidase inhibitors (dual NEP-ACE inhibitors) (e.g., omapatrilat and gemopatrilat), and nitrates.

Examples of suitable anti-obesity agents for use in combination with the compounds of the present invention include a cannabinoid receptor 1 antagonist or inverse agonist, a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta drug, and/or an anorectic agent.

Cannabinoid receptor 1 antagonists and inverse agonists which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include rimonabant, SLV 319, CP-945598 (Pfizer), SR-147778 (Sanofi-Aventis), MK0364 (Merck) and those discussed in Hertzog, D. L., *Expert Opin. Ther. Patents*, 14:1435-1452 (2004).

The beta 3 adrenergic agonists which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), or CP331648 (Pfizer), or other known beta 3 agonists, as disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983, and 5,488,064, with AJ9677, L750,355, and CP331648 being preferred.

Examples of lipase inhibitors which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include orlistat or ATL-962 (Alizyme), with orlistat being preferred.

The serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor and/or modulator which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson), APD-356 (Arena) or axokine (Regeneron), with sibutramine and APD-356 being preferred.

Examples of thyroid receptor beta compounds which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include thyroid receptor ligands, such as those disclosed in WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio), and WO 00/039077 (KaroBio), with compounds of the KaroBio applications being preferred.

The anorectic agent which may be optionally employed in combination with compounds of the present invention include dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, or mazindol, with dexamphetamine being preferred.

Other compounds that can be used in combination with the compounds of the present invention include CCK receptor agonists (e.g., SR-27895B); MCHR₁ antagonist (e.g., GSK 856464); galanin receptor antagonists; MCR-4 antagonists (e.g., HP-228); leptin or mimetics; urocortin mimetics, CRF antagonists, and CRF binding proteins (e.g., RU-486, urocortin).

Further, the compounds of the present invention may be used in combination with HIV protease inhibitors, including but not limited to Reyataz® and Kaletra®.

Examples of suitable memory enhancing agents, anti-dementia agents, or cognition promoting agents for use in combination with the compounds of the present invention include,

but are not limited to, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, tacrine, metrifonate, muscarine, xanomelline, deprenyl and physostigmine.

Examples of suitable anti-inflammatory agents for use in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, prednisone, acetaminophen, aspirin, codeine, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a steroidal analgesic, sufentanyl, sunlindac, interferon alpha, prednisolone, methylprednisolone, dexamethazone, flucatisone, betamethasone, hydrocortisone and beclomethasone.

The aforementioned patents and patent applications are incorporated herein by reference.

The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compounds of the present invention may be used, for example, in those amounts indicated in the Physicians' Desk Reference, as in the patents set out above, or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

The compounds of formula I can be administered for any of the uses described herein by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets, capsules, granules or powders; sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intrasternal injection, or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally, including administration to the nasal membranes, such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; or rectally such as in the form of suppositories; in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents.

In carrying out the method of the invention for treating diabetes and related diseases, a pharmaceutical composition will be employed containing the compounds of formula I, with or without other antidiabetic agent(s) and/or antihyperlipidemic agent(s) and/or other type therapeutic agents in association with a pharmaceutical vehicle or diluent. The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration, such as pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, and the like. The compounds can be administered to a mammalian patient, including humans, monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, beads, granules or powders. The dose for adults is preferably between 1 and 2,000 mg per day, which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day.

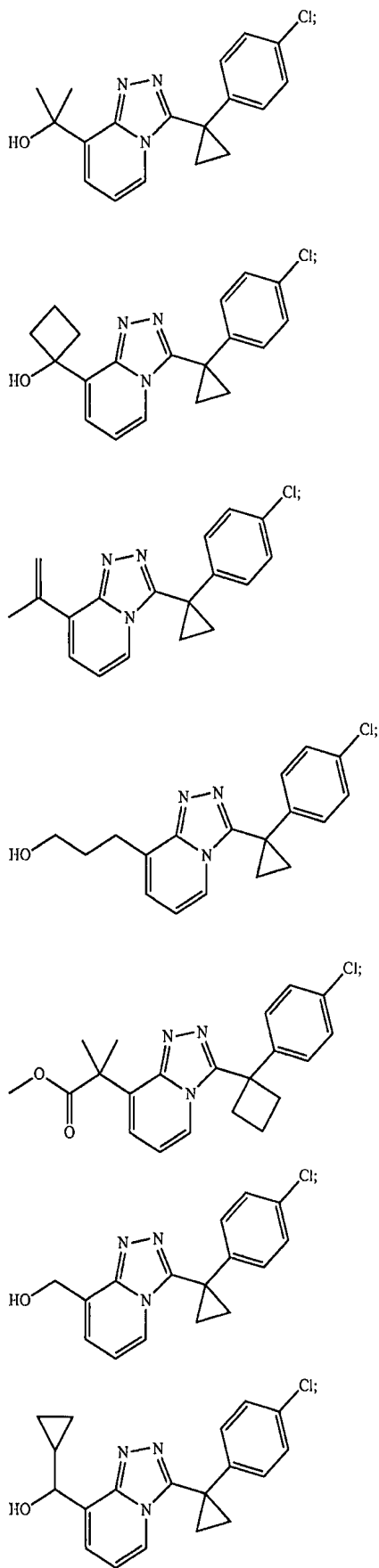
A typical capsule for oral administration contains compounds of structure I (250 mg), lactose (75 mg), and magnesium stearate (15 mg). The mixture is passed through a 60 mesh sieve and packed into a No. 1 gelatin capsule.

A typical injectable preparation is produced by aseptically placing 250 mg of compounds of structure I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

What is claimed is:

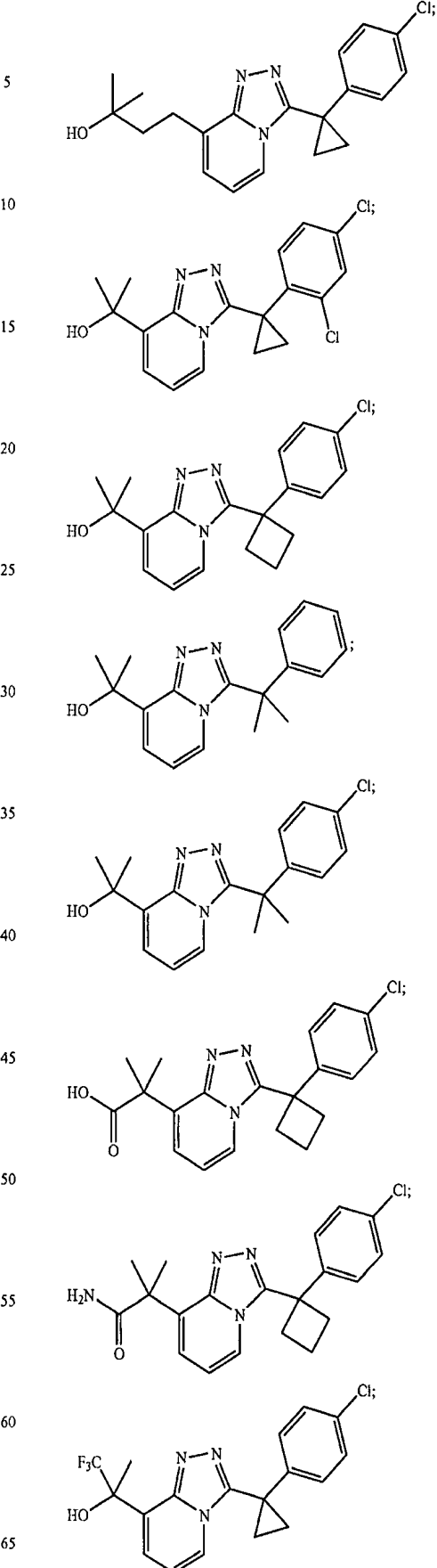
1. A compound, enantiomers, diastereomers, or salts thereof, selected from the group consisting of:

115



116

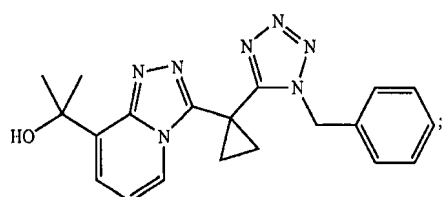
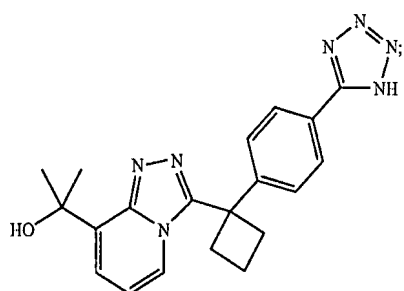
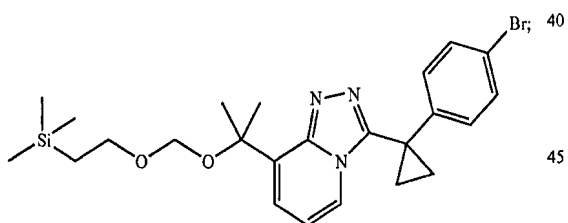
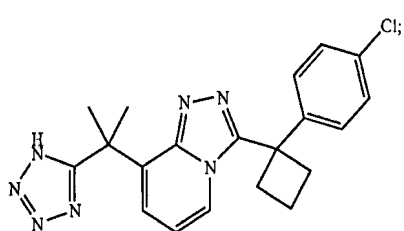
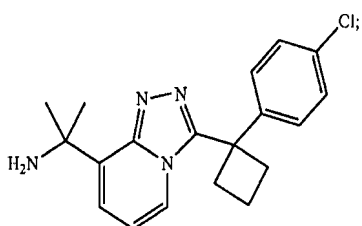
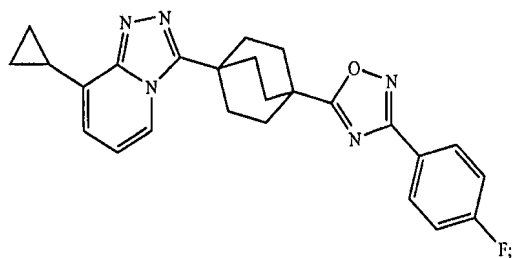
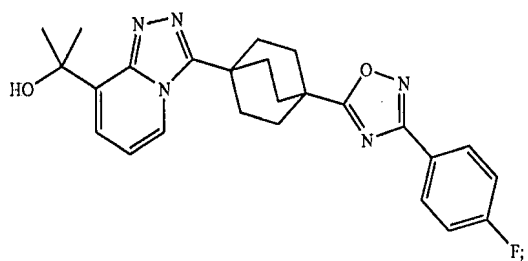
-continued



US 8,119,658 B2

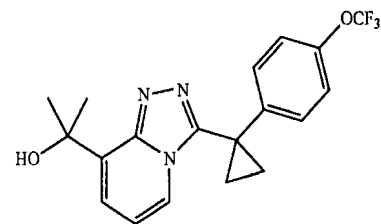
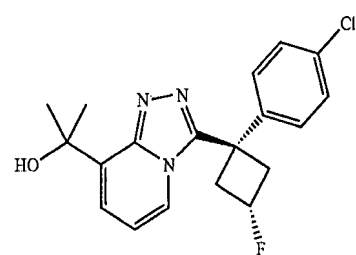
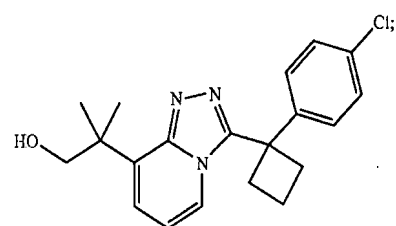
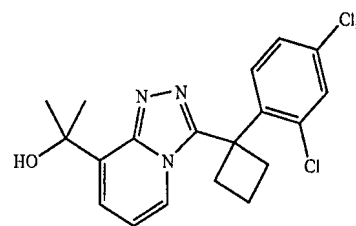
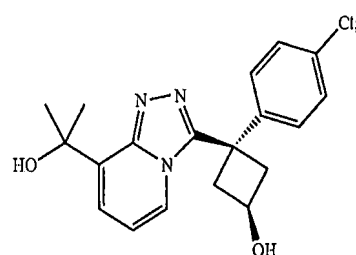
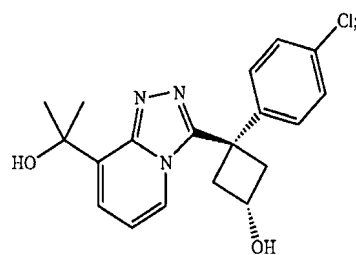
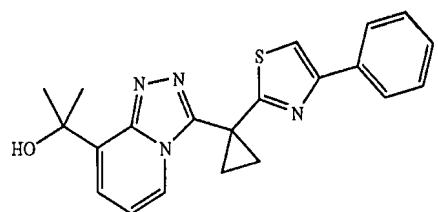
117

-continued



118

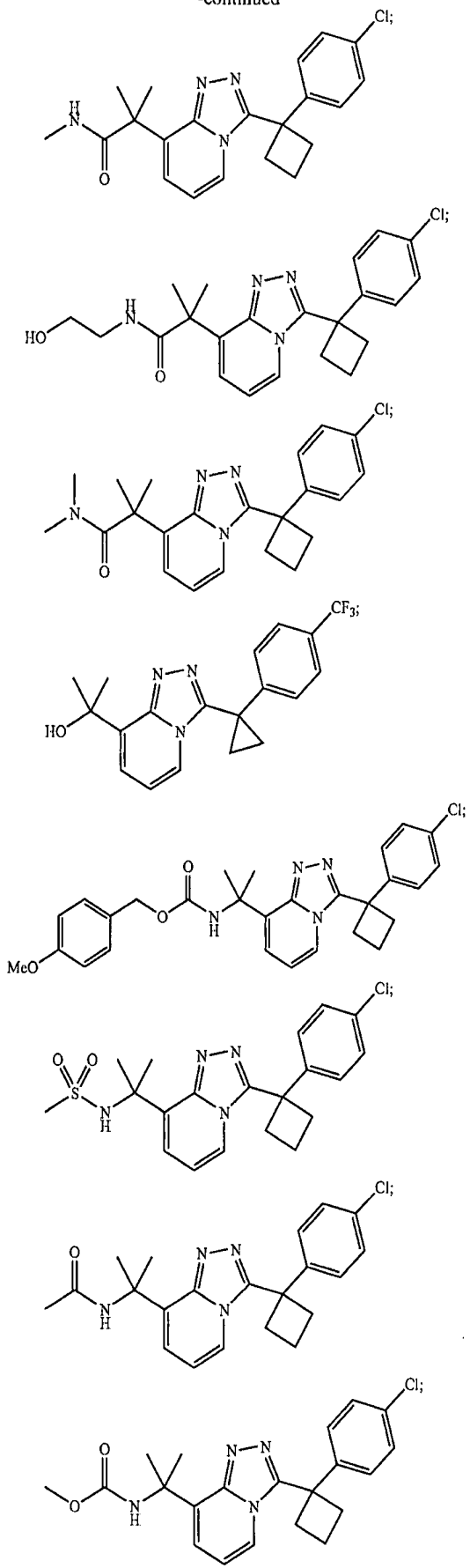
-continued



US 8,119,658 B2

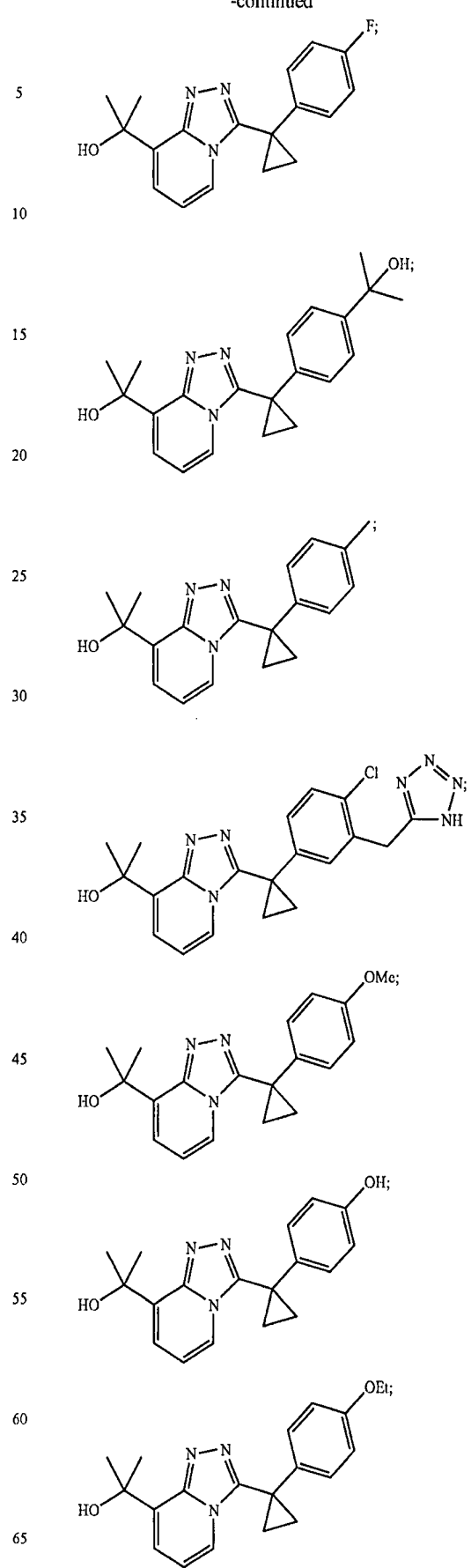
119

-continued



120

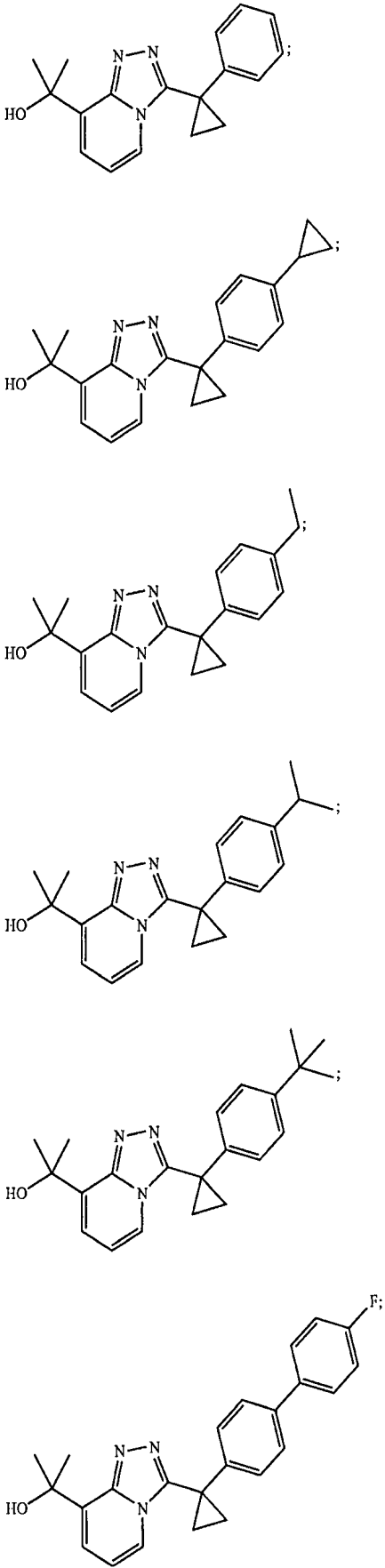
-continued



US 8,119,658 B2

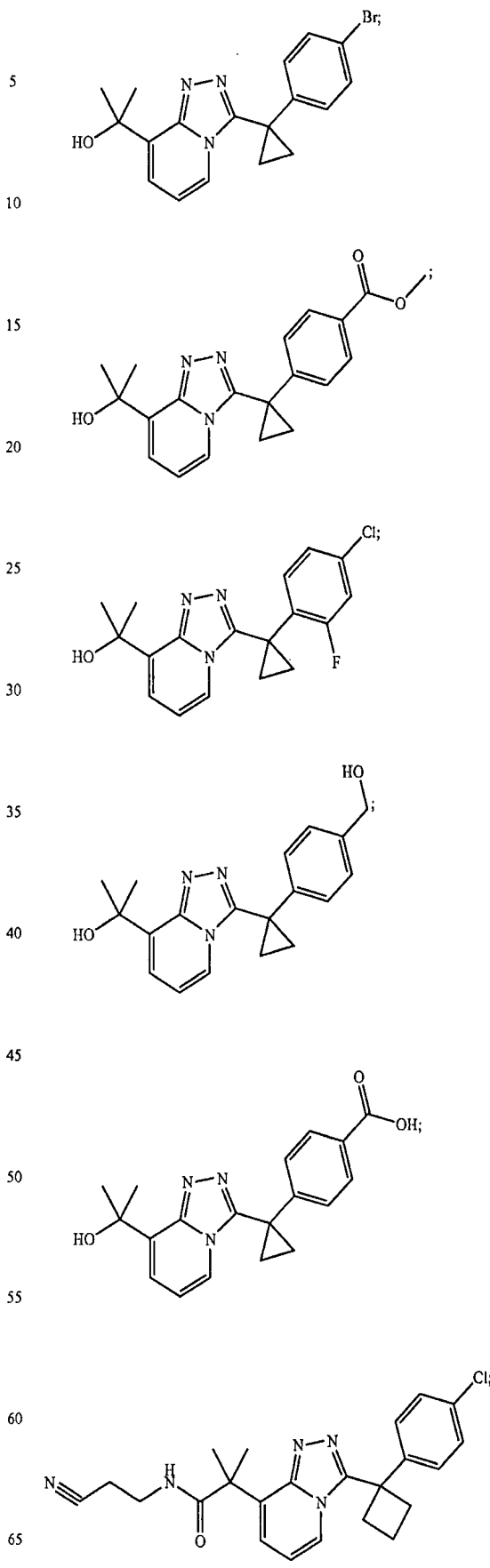
121

-continued



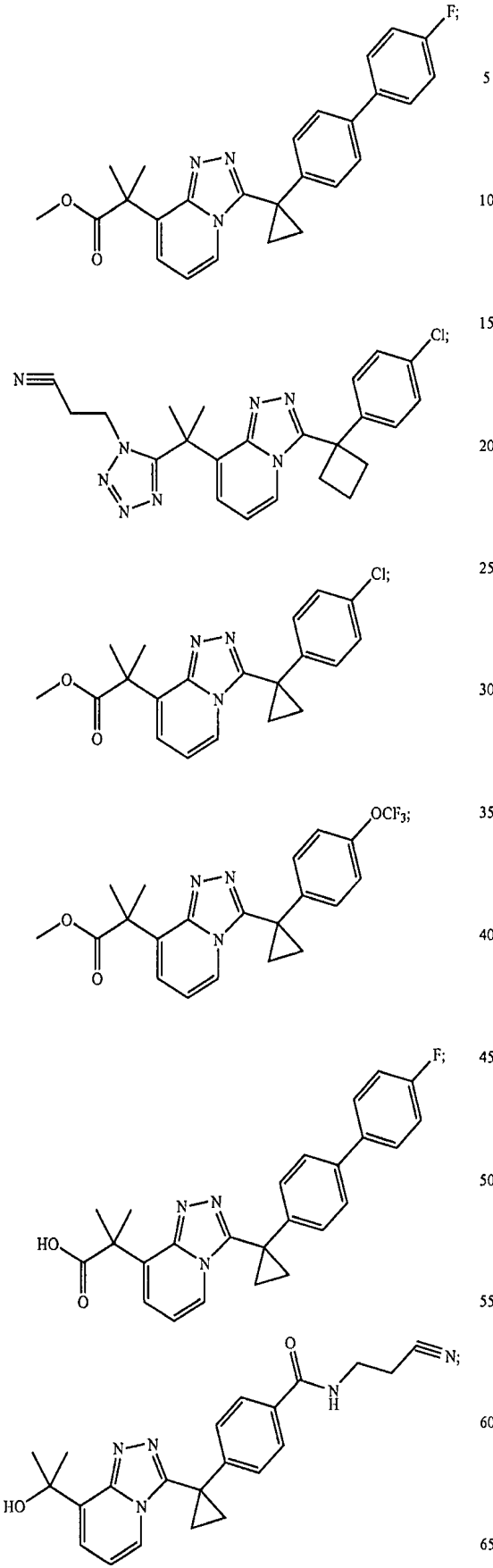
122

-continued



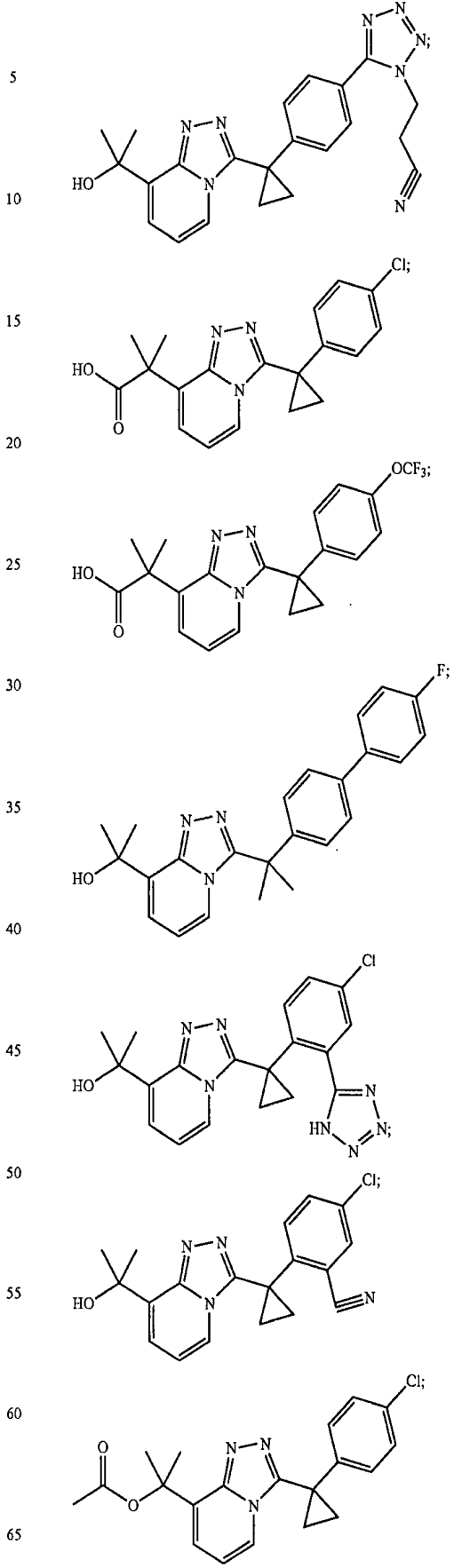
123

-continued



124

-continued

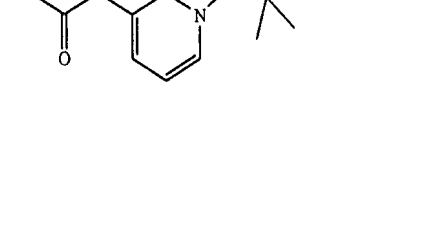
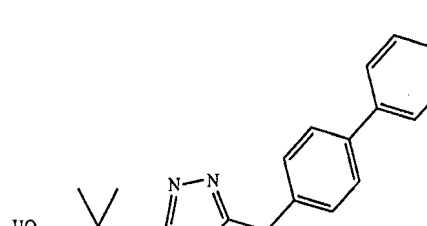
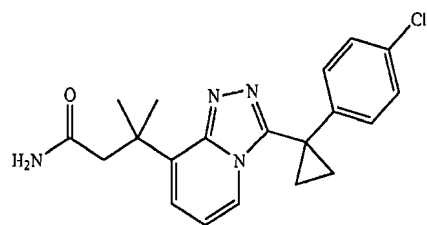
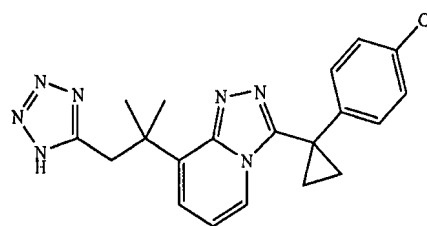
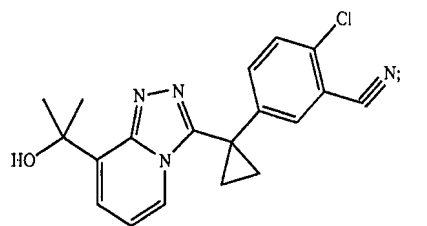
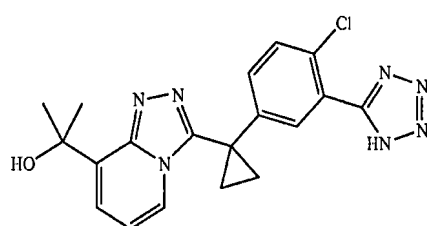
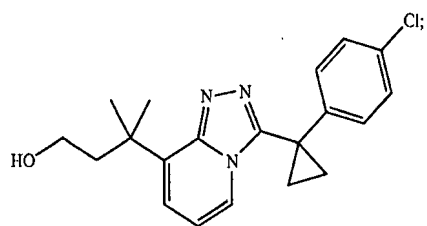
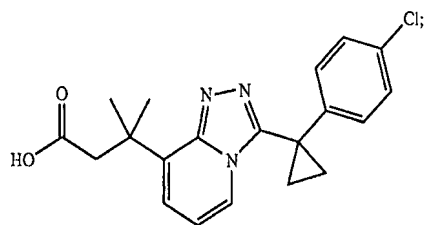


39
38

US 8,119,658 B2

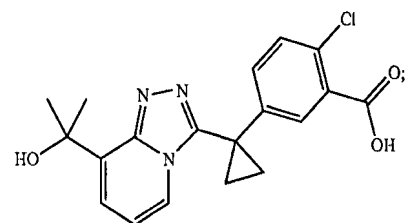
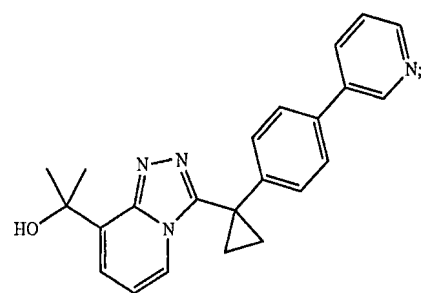
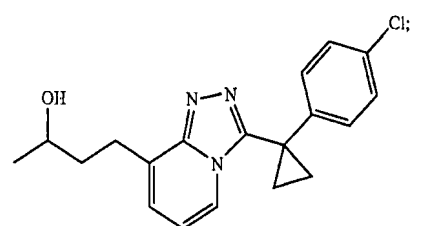
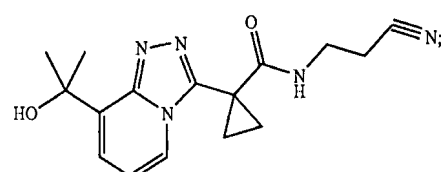
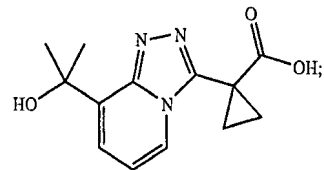
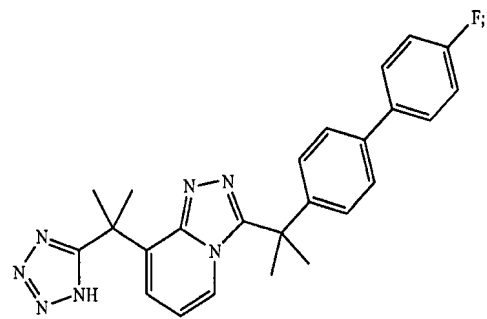
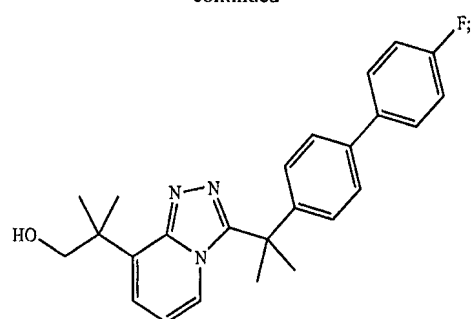
125

-continued



126

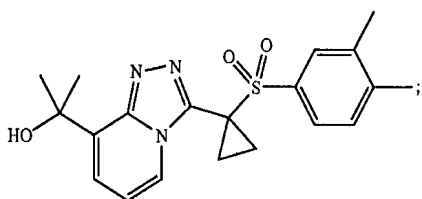
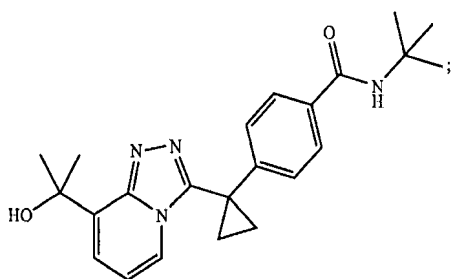
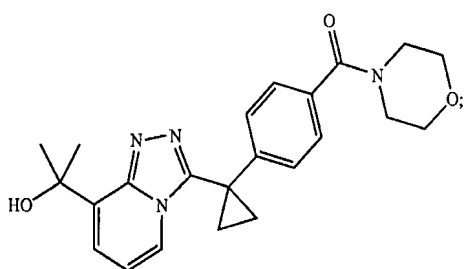
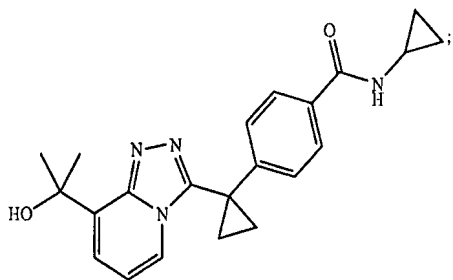
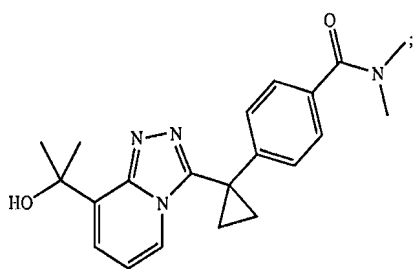
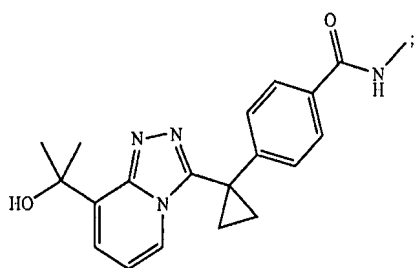
-continued



US 8,119,658 B2

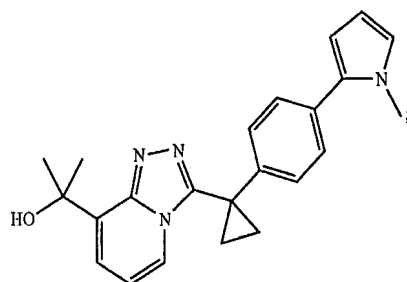
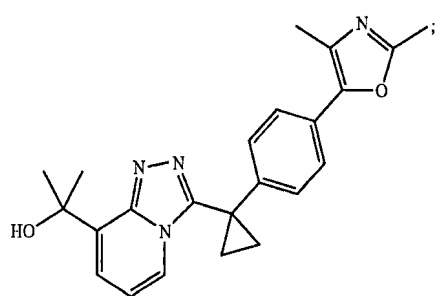
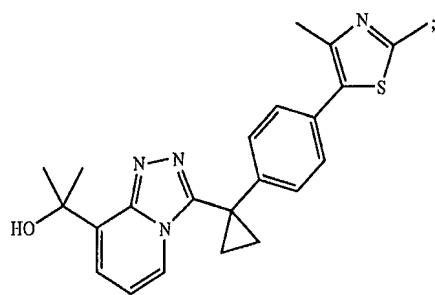
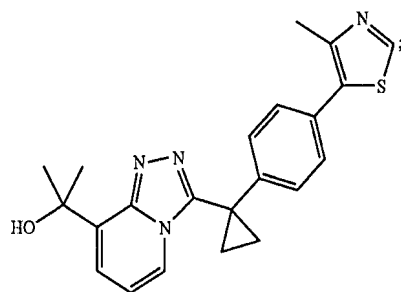
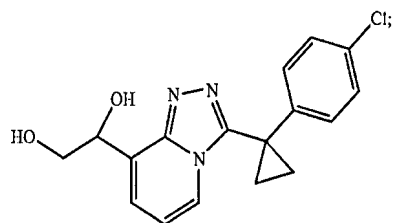
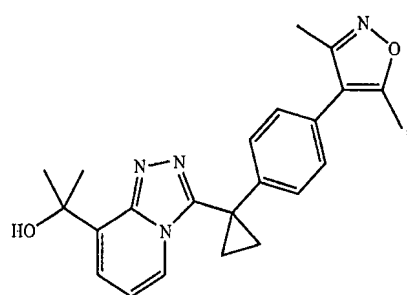
127

-continued



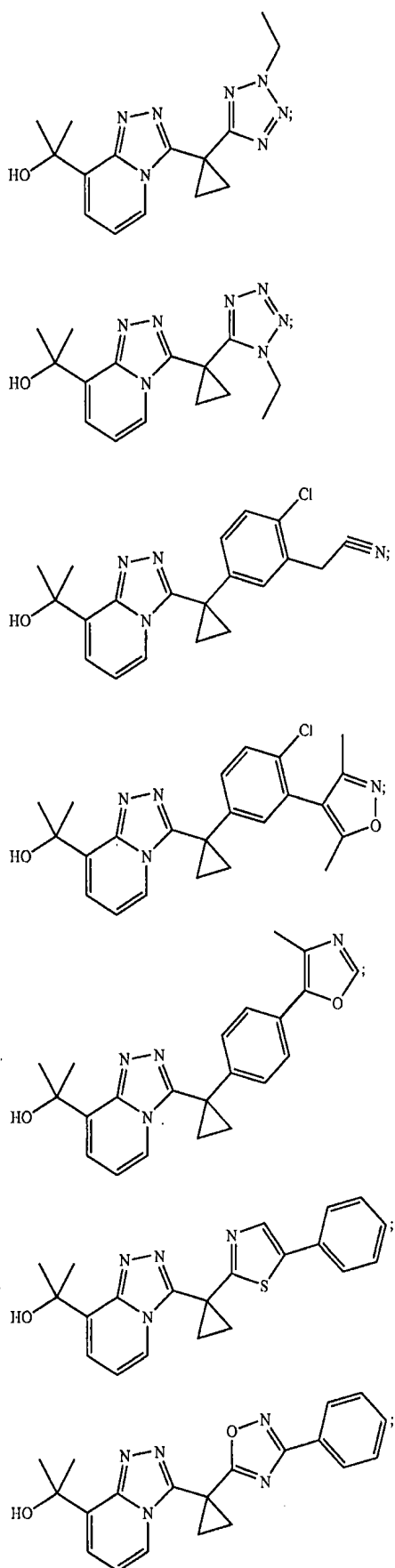
128

-continued



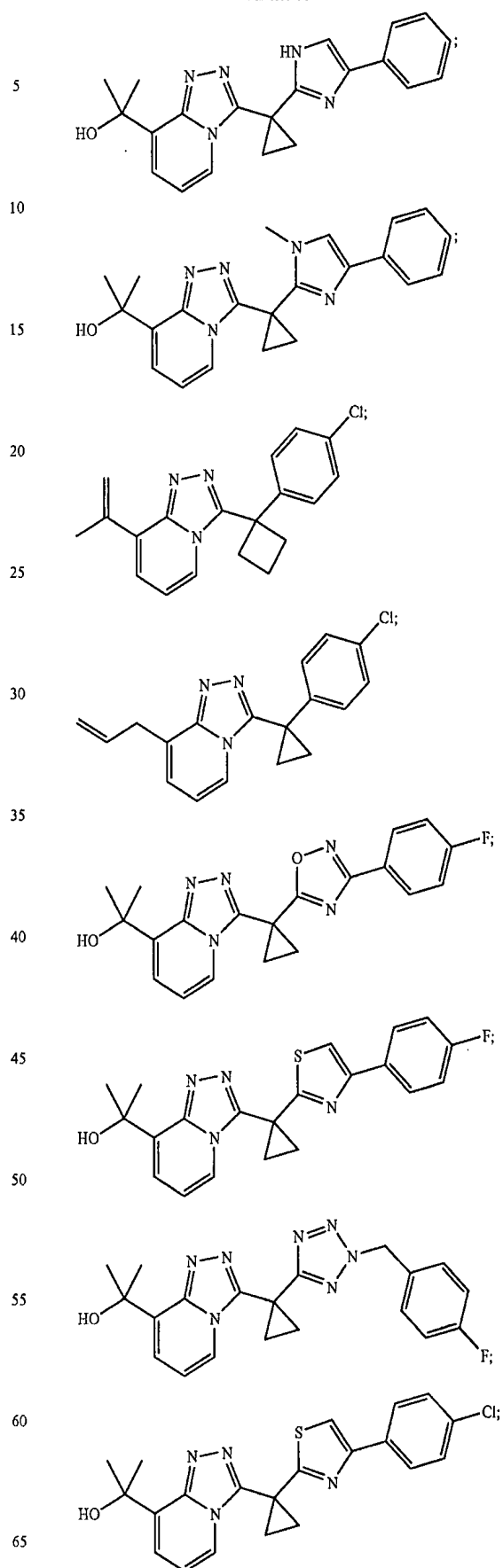
129

-continued



130

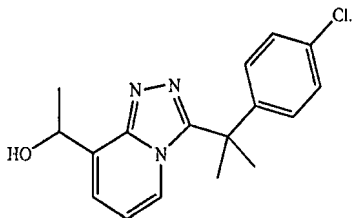
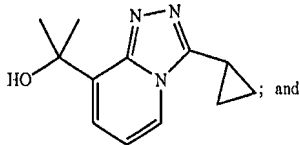
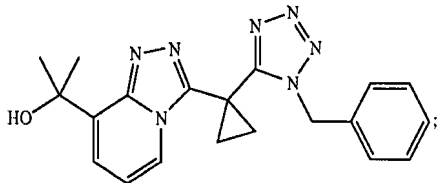
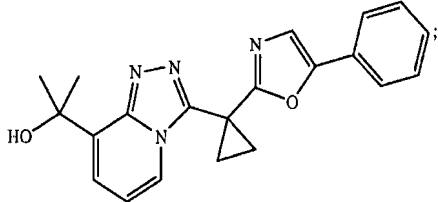
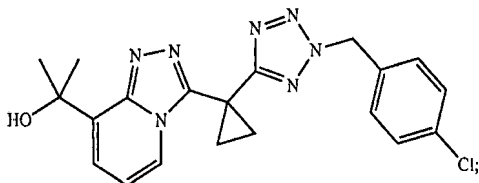
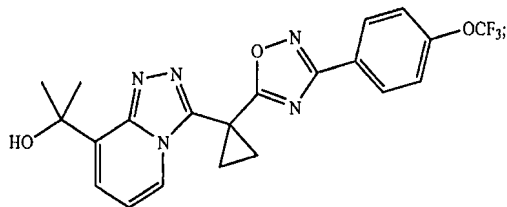
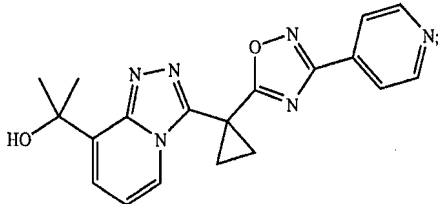
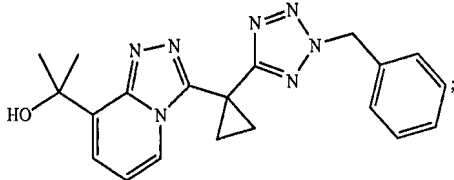
-continued



42
41

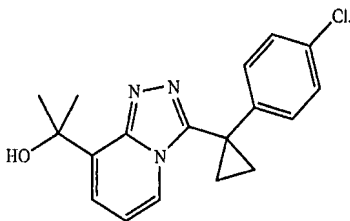
131

-continued

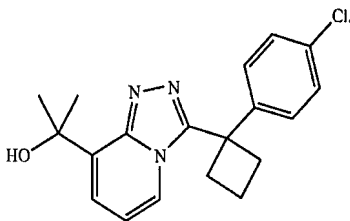


132

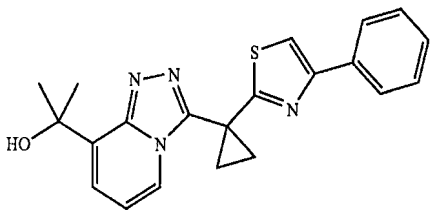
2. A compound, enantiomers, diastereomers, or salts thereof, that is



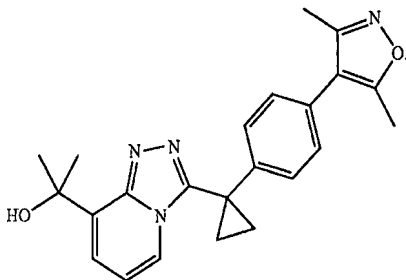
3. A compound, enantiomers, diastereomers, or salts thereof, that is



4. A compound, enantiomers, diastereomers, or salts thereof, that is



5. A compound, enantiomers, diastereomers, or salts thereof, that is



6. The compound of claim 2, wherein the compound is the hydrochloride or bisulfate salt.

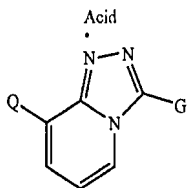
7. The compound of claim 6 that is a crystalline form of said hydrochloride or bisulfate salt.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1.

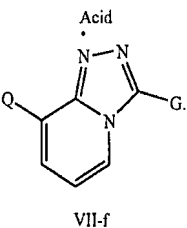
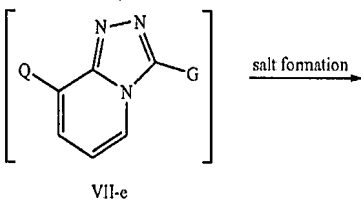
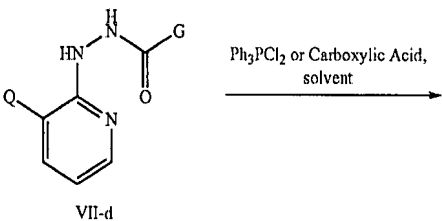
9. The pharmaceutical composition of claim 8 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, and optionally at least one additional therapeutic agent.

133

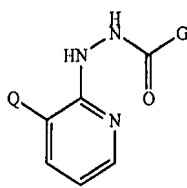
10. A process for preparing a compound having the formula (VII-f)



comprising reacting a hydrazide of formula VII-d with a carboxylic acid or Ph_3PCl_2 /diisopropyl ethylamine in the presence of a solvent at elevated temperature to afford a 1,2,4-triazolopyridine of formula VII-e and then contacting the 1,2,4-triazolopyridine of formula VII-e with an appropriate acid to provide the compound of formula (VII-f):

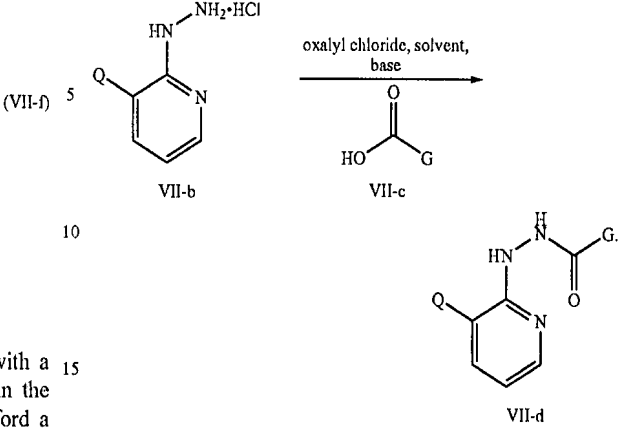


11. The process of claim 10, wherein the hydrazide of formula VII-d

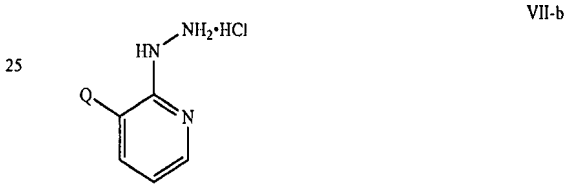


is prepared by reacting a hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b with an acid of formula VII-c and oxalyl chloride in a solvent in the presence of a base:

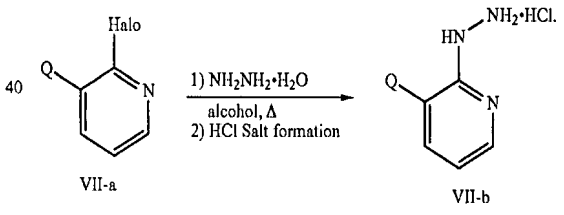
134



12. The process of claim 11, wherein the hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b



is prepared by first reacting a halopyridine of formula VII-a with a hydrazine at an elevated temperature followed by HCl salt formation with hydrochloric acid to form the hydrazinylpyridinyl hydrochloride of formula VII-b:



13. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 2.

14. The pharmaceutical composition of claim 13 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, and optionally at least one additional therapeutic agent.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 3.

16. The pharmaceutical composition of claim 15 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, and optionally at least one additional therapeutic agent.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 4.

18. The pharmaceutical composition of claim 17 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, and optionally at least one additional therapeutic agent.

19. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 5.

20. The pharmaceutical composition of claim 19 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, and optionally at least one additional therapeutic agent.

* * * * *

44
43



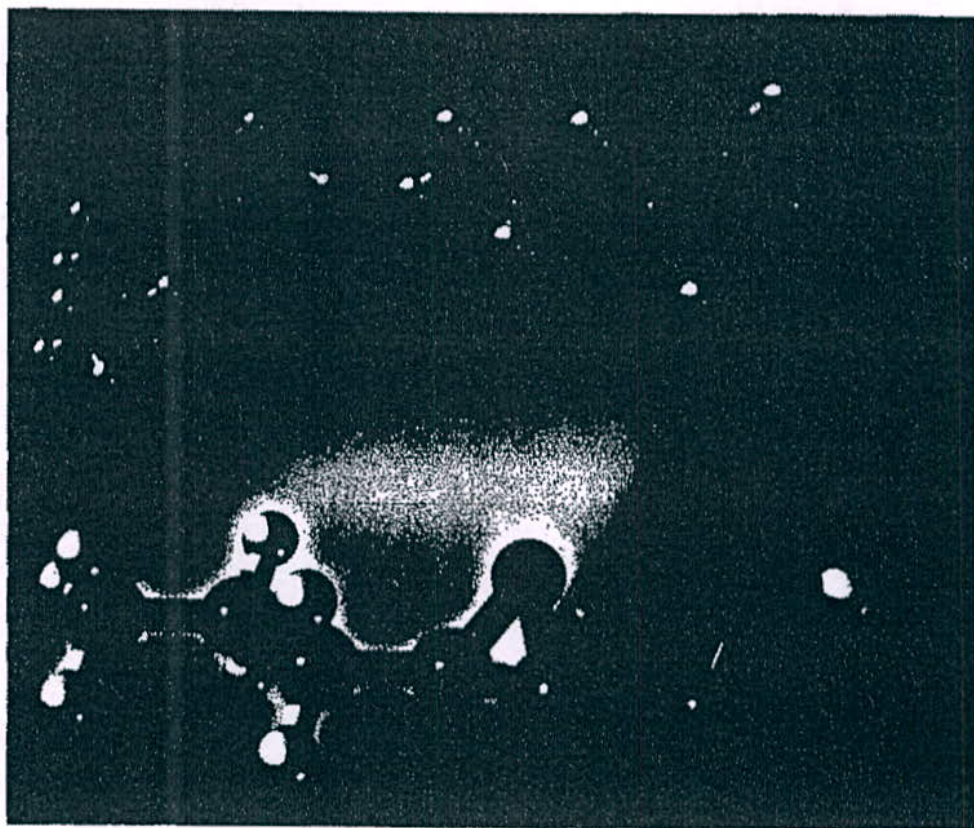
3 0402 00291 8607

F. Zaragoza Dörwald

WILEY-VCH

Side Reactions in Organic Synthesis

A Guide to Successful Synthesis Design



48
44

Florencio Zaragoza Dörwald

Side Reactions in Organic Synthesis

A Guide to Successful Synthesis Design



WILEY-
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

12-27-07P03:22 RCVD

46
45

|α

Substrates 333

334

46

Preface

Most non-chemists would probably be horrified if they were to learn how many attempted syntheses fail, and how inefficient research chemists are. The ratio of successful to unsuccessful chemical experiments in a normal research laboratory is far below unity, and synthetic research chemists, in the same way as most scientists, spend most of their time working out what went wrong, and why.

Despite the many pitfalls lurking in organic synthesis, most organic chemistry textbooks and research articles do give the impression that organic reactions just proceed smoothly and that the total synthesis of complex natural products, for instance, is maybe a labor-intensive but otherwise undemanding task. In fact, most syntheses of structurally complex natural products are the result of several years of hard work by a team of chemists, with almost every step requiring careful optimization. The final synthesis usually looks quite different from that originally planned, because of unexpected difficulties encountered in the initially chosen synthetic sequence. Only the seasoned practitioner who has experienced for himself the many failures and frustrations which the development (sometimes even the repetition) of a synthesis usually implies will be able to appraise such work.

This book attempts to highlight the competing processes and limitations of some of the most common and important reactions used in organic synthesis. Awareness of these limitations and problem areas is important for the design of syntheses, and might also aid elucidation of the structure of unexpected products. Two chapters of this book cover the structure-reactivity relationship of organic compounds, and should also aid the design of better syntheses.

Chemists tend not to publish negative results, because these are, as opposed to positive results, never definite (and far too copious). Nevertheless, I have ventured to describe some reactions as difficult or impossible. A talented chemist might, however, succeed in performing such reactions anyway, for what I congratulate him in advance. The aim of this book is not to stop the reader from doing bold experiments, but to help him recognize his experiment as bold, to draw his attention to potential problems, and to inspire, challenge, and motivate.

Side Reactions in Organic Synthesis, Florencio Zaragoza Dürwald
Copyright © 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
ISBN: 3-527-31021-5

Author

Dr. Florencio Zaragoza Dörwald
Medicinal Chemistry
Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Park
2760 Måløv
Denmark

All books published by Wiley-VCH are carefully produced. Nevertheless, authors, editors, and publisher do not warrant the information contained in these books, including this book, to be free of errors. Readers are advised to keep in mind that statements, data, illustrations, procedural details or other items may inadvertently be inaccurate.

Library of Congress Card No.:
applied for

British Library Cataloguing-in-Publication Data
A catalogue record for this book is available from the British Library.

Bibliographic information published by
Die Deutsche Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data is available in the Internet at
<<http://dnb.ddb.de>>.

© 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA,
Weinheim

All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this book may be reproduced in any form – nor transmitted or translated into machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Printed in the Federal Republic of Germany.

Printed on acid-free paper.

Typesetting Kühn & Weyh, Satz und Medien,
Freiburg
Printing Strauss GmbH, Mörlenbach
Bookbinding Litges & Dopf Buchbinderei GmbH,
Heppenheim

ISBN 3-527-31021-5

47
46