

Q.t.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

04-745

54. TÍTULO PIRAZINAS BETA-AMINO TETRA HIDROMIDAZO (1,2-A) Y PIRAZINAS TETRAHIDROTRIAZÓLO
(4,3-A) COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O
PREVENCION DE LA DIABETIS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D487/04

71. SOLICITANTE MERCK & co., INC

DOMICILIO Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de America

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
I.P. 10.784
Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. **7 ENE 2004**

QF
SS

PETITORIO



04 000745 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04000745 00000000 Folios: 167
Fecha (RAD): 2004-01-07 16:46:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

S LICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907

Nacionalidad o domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de
América.

Lugar de Constitución: New Jersey,
Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: EDMONDSON, Scott, D. FISHER, Michael, H. KIM Dooeop.
MACCOSS, Malcolm, PARMEE, Emma, R. WEBER, Ann, E. XU, Jinyou.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América,

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/21349 Fecha 05/07/02

Publicación Internacional No. WO 03/004498 A1 Fecha 18/01/03

⑥

Título (54) "PIRAZINAS BETA-AMINO TETRA HIDROIMIDAZO (1,2-A) Y PIRAZINAS
TETAHIDROTRIAZOLO (4,3-A COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA EL
TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA DIABETIS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D487/04 A61K31/4985

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

06-07-01

60/303.474

⑨

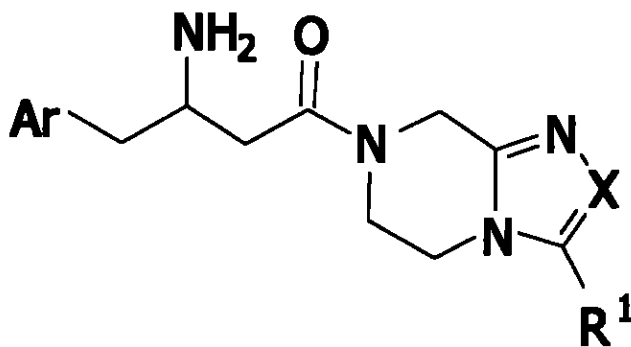
Comprobante de Pago No. 03-87,179, 03-93,216, 03-93,217, 03-93,218, 03-93,219,
03-93,225, Y 03-93,226 Fecha: 01-12-2003 Y 22-12-2003

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional, junto con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLEREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.881 B.O. 7.4. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04000745 00000000 Folios: 167
Fecha (MM): 2004-01-07 16:46:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 87,179
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921161	01/12/2003	11,829,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 04000745 00000000 Folios: 167
Fecha (RDD): 2004-01-07 16:46:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 93,216
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2003

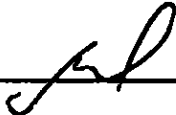
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00115-6	13591438	22/12/2003	163,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
10	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
20		FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	1,000.00
TOTAL :			1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 04000745 00000000 Folio: 167
Fecha (ORD): 2004-01-07 16:46:19
Remite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: BRED DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176909-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 93,217
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591438	22/12/2003	163,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
10 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20 FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	1,000.00
	TOTAL :	\$ 1,000.00

SOM: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 04600745 00000000 Folios: 167
Fecha (MMB): 2004-01-07 16:46:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 93,210
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vir. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591438	22/12/2003	163,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RECIBISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
10 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20 FOTOCOPIAS (CADA HCJA)	1,000.00
	TOTAL :	\$ 1,000.00

SOM: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 04000745 00000000 Folios: 167
Fecha (ORD): 2004-01-07 16:46:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Residencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800171009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 93,219
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Gr. PASO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591438	22/12/2003	163,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
10 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20 FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	1,000.00
	TOTAL :	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Admision : 04000745 00000000 Folios: 167
Fecha (AMB): 2004-01-07 16:46:19
ramita : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 93,225
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2003

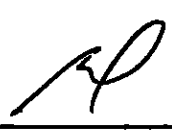
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591438	22/12/2003	163,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-07 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	9,000.00
TOTAL :		\$ 9,000.00

CON: NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 8488745 00000000 Folios: 167
Fecha (RAD): 2004-01-07 16:46:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 93,226
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591438	22/12/2003	163,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REKISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-07 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	9,000.00
TOTAL :		\$ 9,000.00

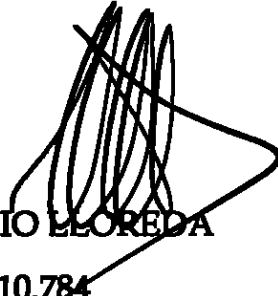
SOM: NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º.

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 410

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR MERCK & CO., INC.

PODER

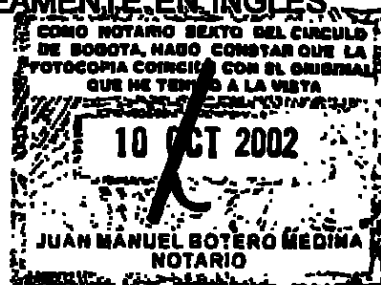
Firmado: Donna L. Pollock
Administrador, Patentes

Fecha: Diciembre 22, 2000.

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL

Fecha: Diciembre 22, 2000.

Firmado: Barbara Ann Cozzi
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira Nov. 30, 3003

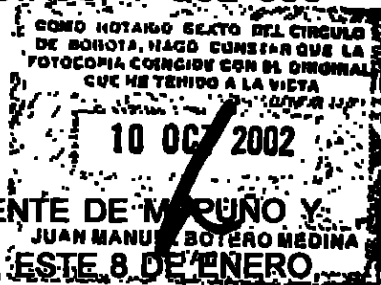



MARIA GRAMAGLIA DE GARCIA
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINISTERIO 6286

YO, EL TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, POR EL PRESENTE
CERTIFICO QUE:

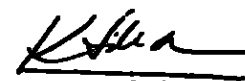
BARBARA ANN COZZI

EL FUNCIONARIO CUYA FIRMA APARECE EN EL CERTIFICADO DE
RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURAMENTADA ADJUNTA AL
PRESENTE DOCUMENTO, ERA EN EL MOMENTO DE HACER DICHO
RECONOCIMIENTO, PRUEBA O DECLARACION JURADA NOTARIO PUBLICO,
EN Y PARA EL ESTADO DE NUEVA JERSEY, DEBIDAMENTE ELEGIDO Y
JURAMENTADO Y, COMO TAL, ERA EL FUNCIONARIO DE DICHO ESTADO,
DEBIDAMENTE AUTORIZADO POR LAS LEYES DEL MISMO PARA HACER Y
CERTIFICAR EL MISMO, ASI COMO PARA HACER Y CERTIFICAR LA PRUEBA
Y RECONOCIMIENTO DE ESCRITURAS Y OTROS INSTRUMENTOS
ESCRITOS QUE DEBAN REGISTRARSE EN DICHO ESTADO, Y QUE SUS
ACTOS OFICIALES MERECEAN PLENA FE Y CREDITO.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, EL FIRMADO EL PRESENTE DE M. RUÑO Y
LETRA Y COLOCADO EL SELLO OFICIAL EN TRENTON, ESTE 8 DE ENERO
2001.

Firmado: **Roland M Machold**
TESORERO


ROLANDO MACHOLD
TESORERO
DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY

Sello del Tesorero del Estado de Nueva Jersey

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
EN NUEVA YORK.

Fecha: Enero 17, 2001

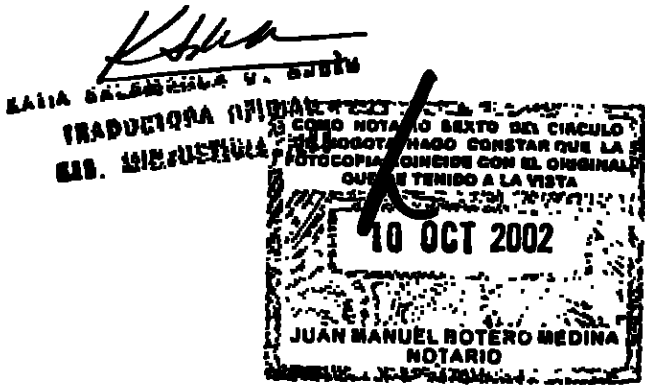
Firmado: José David Name C.
Cónsul de Colombia

Sello del Consulado General de Colombia en Nueva York.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular David Name bajo el
número 214841, el día enero 30 del 2001.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.



MINISTERIO DE RECURSOS
HUMANOS

INSTRUMENTO DE TRABAJO

216330
Patricia Pérez
COPIA FIDELICARADA EN EL
BOGOTÁ DE SEPTIEMBRE
LAS FUENTES DE BOGOTÁ

2001 FEB -5 A 11:53
Patricia Pérez
JEFE DE REGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

13

LA SUSCRITA CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

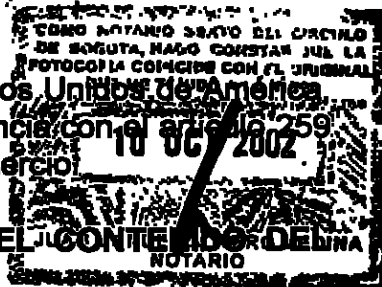
CERTIFICA:

Que la (el) "TESORERO" del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, Sr.(a) **ROLAND M MACHOLD**, certifica la firma y sellos del documento certificado por el (la) señor (a) **BARBARA ANN COZZI**, notario(a) público(a) para el estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, y quienes ejercían en la fecha las funciones allí señaladas y que la firma y sellos que se estampan en el documento son suyos y los que usan y acostumbran en los actos oficiales;

Que ante el citado notario compareció y autenticó su firma en el documento adjunto, el Sr.(a) **DONNA L POLLOCK** quien actúa en calidad de **GERENTE DE PATENTES de MERCK & CO., INC.**

Se expide la presente certificación en Nueva York, Estados Unidos de América a los 17 días del Mes de **ENERO** de 2001 y en concordancia con el artículo 259 del código de procedimiento civil y 480 del código de comercio.

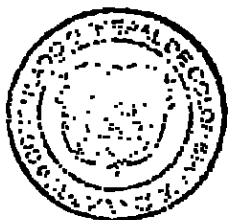
LA CONSUL NO ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.



JAN 17 2001

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CERO JENLA Y DERECHOS CLARES US\$57.00 RECIBO No. 267819



Jose David Name C.
Cónsul de Colombia

...SISTEMAS RELACIONADOS
...EXTERIORES

214841

David Medina

...SISTEMAS RELACIONADOS
...EXTERIORES
...LAS FUENTES DE INFORMACION

...SISTEMAS RELACIONADOS
...EXTERIORES

2001 ENE 20 12:39

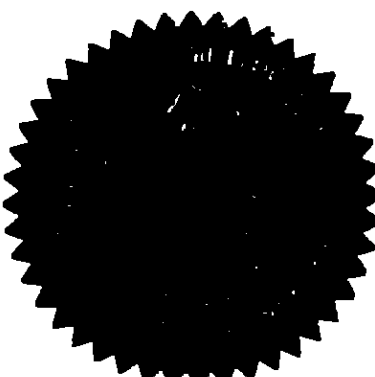
...SISTEMAS RELACIONADOS
...EXTERIORES
...LAS FUENTES DE INFORMACION

CUMPLIMIENTO DEL CIRCULO
DE LA VISTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
10 OCT 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

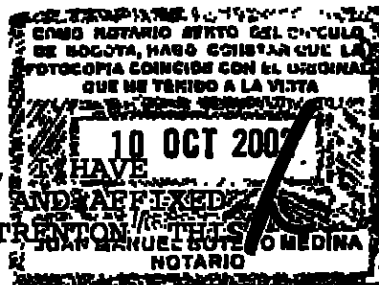
I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

BARBARA ANN COZZI

THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.



IN TESTIMONY WHEREOF,
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON,
8TH DAY OF JANUARY
A.D. 2001.



Roland M Machold

Roland M Machold
TREASURER

Los abajo firmados, MERCK & CO., INC., una sociedad organizada y existente según las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, con domicilio en Rahway, New Jersey, Estados Unidos de América,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1981.

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

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado 22 de Diciembre de 2000

PROTESTA
Notario
Bogotá, Colombia

The undersigned, MERCK & CO., INC., a corporation organized and existing under the laws of the State of New Jersey, United States of America of Rahway, New Jersey, United States of America

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

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

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this 22nd day of December, 2000

x Donna L. Pollock
Donna L. Pollock, Administrator, Patents
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
A los días del mes de de
comparecí personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son
la persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey { ss
Condado de Unión
Hoy 22 de Diciembre de 2000, compareció
Donna L. Pollock, a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y quien
debidamente juramentado declaró y dijo que él es el
Administrador de Patentes de MERCK & CO.,
INC.

la compañía nombrada en el documento, que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de New Jersey
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Unión,
Estado de New Jersey, Estados
Unidos de América y legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha determinado; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el
sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de
ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
presentados y, Estado de New Jersey,
con fecha Abril 28, 1959, y certifica que de conformidad
con la legislación de dicho Estado la anterior declaración
juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey { ss
County of Union
On this 22 day of December 2000, personally
came Donna L. Pollock
to me known, and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose
and say that he is the Administrator, Patents
of MERCK & CO.,
INC.

the company named within, a
a Corporation organized and existing under the laws of the
State of New Jersey, United States of
America, domiciled at the City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, and legally constituted for a period of
tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said
Company to confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose
for which this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

Certificate
The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at filed & recorded
State of New Jersey, under date of April 28, 1959
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Barbara Ann Cozzi
NOTARY PUBLIC

BARBARA ANN COZZI
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2003



F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Ruyni
Technologies S.A.
Calle 10 No. 100, Bogotá D.C.

16

Expediente No		04 000745	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

21
17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/21349

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D487/04 A61K31/4985 A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNAL, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 97 40832 A (PAULY ROBERT P; PEDERSON RAY A (CA); MCINTOSH CHRISTOPHER H S (CA)) Noviembre 6 1997 (1997-11-06) citado en la solicitud Resumen; Reivindicaciones 1-4; ejemplo 3.	1-40
A	STOCKEL-MASCHEK A ET AL: "POTENTES INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y SUS MECANISMOS DE INHIBICIÓN" AVANCES EXPERIMENTALES Y EN MEDICINA Y BIOLOGÍA, SPRING ST., NY, US, vol. 477, 2000, páginas 117-123, XP008000943 ISSN: 0065-2598 Figura 1; Tabla 1.	1-40
A	WO 97 30053 A (BIOMEASURE INC) Agosto 21 1997 (1997-08-21) Resumen; Reivindicaciones 2.	1-40

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

04 de Noviembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

12/11/2002

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Weisbrod, T

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/21349**Castilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 17 - 38 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Castilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/21349

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9740832	A	06-11-1997	DE	19616486	A1	30-10-1997
				AT	202705	T	15-07-2001
				AU	721477	B2	06-07-2000
				AU	3023397	A	19-11-1997
				CA	2252576	A1	06-11-1997
				CN	1216468	A	12-05-1999
				WO	9740832	A1	06-11-1997
				DE	59703959	D1	09-08-2001
				DK	896538	T3	24-09-2001
				EP	1084705	A2	21-03-2001
				EP	0896538	A1	17-02-1999
				ES	2158562	T3	01-09-2001
				GR	3036788	T3	31-01-2002
				JP	2001510442	T	31-07-2001
				NZ	332707	A	28-10-1999
				PT	896538	T	30-11-2001
				US	6303661	B1	16-10-2001
WO	9730053	A	21-08-1997	US	2002013319	A1	31-01-2002
				AU	716636	B2	02-03-2000
				AU	1964597	A	02-09-1997
				CA	2245823	A1	21-08-1997
				CN	1216545	A	12-05-1999
				EP	0904274	A1	31-03-1999
				JP	2001500838	T	23-01-2001
				PL	328513	A1	01-02-1999
				TW	432063	B	01-05-2001
				WO	9730053	A1	21-08-1997
				ZA	9701254	A	14-07-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/21349

20 24

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/4985 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 40832 A (PAULY ROBERT P; PEDERSON RAY A (CA); MCINTOSH CHRISTOPHER H S (CA)) 6 November 1997 (1997-11-06) cited in the application Abstract; Claims 1-4; example 3.	1-40
A	STOECKEL-MASCHEK A ET AL: "POTENT INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV AND THEIR MECHANISMS OF INHIBITION" ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY, SPRING ST., NY, US, vol. 477, 2000, pages 117-123, XP008000943 ISSN: 0065-2598 Figure 1; table 1.	1-40
A	WO 97 30053 A (BIOMEASURE INC) 21 August 1997 (1997-08-21) Abstract; claim 2.	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 2002

Date of mailing of the international search report

12/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/21349

21 25

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds. *
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/21349

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9740832	A	06-11-1997	DE 19616486 A1	30-10-1997
			AT 202705 T	15-07-2001
			AU 721477 B2	06-07-2000
			AU 3023397 A	19-11-1997
			CA 2252576 A1	06-11-1997
			CN 1216468 A	12-05-1999
			WO 9740832 A1	06-11-1997
			DE 59703959 D1	09-08-2001
			DK 896538 T3	24-09-2001
			EP 1084705 A2	21-03-2001
			EP 0896538 A1	17-02-1999
			ES 2158562 T3	01-09-2001
			GR 3036788 T3	31-01-2002
			JP 2001510442 T	31-07-2001
			NZ 332707 A	28-10-1999
			PT 896538 T	30-11-2001
			US 6303661 B1	16-10-2001
WO 9730053	A	21-08-1997	US 2002013319 A1	31-01-2002
			AU 716636 B2	02-03-2000
			AU 1964597 A	02-09-1997
			CA 2245823 A1	21-08-1997
			CN 1216545 A	12-05-1999
			EP 0904274 A1	31-03-1999
			JP 2001500838 T	23-01-2001
			PL 328513 A1	01-02-1999
			TW 432066 B	01-05-2001
			WO 9730053 A1	21-08-1997
			ZA 9701254 A	14-07-1998

23 27

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Enero 16 de 2003 (16.01.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/004498 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 487/04, A61K 31/4985, A61P 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US02/21349

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 5 de 2002
(05.07.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/303,474 Julio 6 de 2001 (06.07.2001)
US

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (Para todos los Estados Designados excepto Grenada, Estados Unidos de América); MERCK & CO INC., [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional
-

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (Para Estados Unidos de América Solamente): EDMONDSON, Scott, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). FISHER, Michael, H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). KIM, Dooseop [KR/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MACC SS, Malcolm [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). PARMEE, Emma, R. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WEBER, Ann, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). XU, Jinyou [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

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

(74) Agente: MERCK & CO INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(54) Título: "PIRAZINAS BETA-AMINO TETRA HIDROIMIDAZO (1,2-A) Y PIRAZINAS TETAHIDROTRIAZOLO (4,3-A COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA DIABETIS"

(57) Resumen: La presente invención esta dirigida a compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("Inhibidores DP-IV") Y los cuales son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales esta implicada la enzima dipeptidil peptidasa - IV, tal como la diabetes y particularmente la diabetes tipo 2. La invención también esta dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las cuales esta implicada la enzima dipeptidil peptidasa IV.

MERCK 20907/24

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 January 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/004498 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04, A61K 31/4985, A61P 3/10
- (21) International Application Number: PCT/US02/21349
- (22) International Filing Date: 5 July 2002 (05.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/303,474 6 July 2001 (06.07.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): EDMONDSON, Scott, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). FISHER, Michael, H. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). KIM, Dooseop [KR/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MACCOSS, Malcolm [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). PARMEE, Emma, R. [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WEBER, Ann, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). XU, Jinyou [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with International search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BETA-AMINO TETRAHYDROIMIDAZO (1, 2-A) PYRAZINES AND TETRAHYDROTRIAZOLO (4, 3-A) PYRAZINES AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme ("DP-IV inhibitors") and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved, such as diabetes and particularly type 2 diabetes. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved.

WO 03/004498 A1

29
15

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 20907	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US02/21349	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05/07/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06/07/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , C07D487/04		
Solicitante MERCK & CO., INC. et al		

1.	Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u>3</u> páginas.
3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 06/01/2003	Fecha de terminación de este reporte 24.04.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Weisbrod, T Teléfono No. +49 89 2399 8931

INTERNACIONAL

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, Páginas:

1-49 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-38 como se presentaron originalmente

39-44 con telefax de 09/04/2003

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

31
27

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL Solicitud internacional No. PCT/US02/21349

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establishment de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación No. 17 - 38.

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 17 - 38 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

St: Reivindicaciones 1-44

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (NI)

St: Reivindicaciones 1-44

38
28

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/US02/21349

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (AI)

Sf: Reivindicaciones 1-16,39-44

No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

Re Item I

Fundamento de la Opinión

Durante el procedimiento el solicitante registró las reivindicaciones adicionales 41-44 dirigida a ciertos compuestos específicos de la reivindicación 15. Las modificaciones cumplen con los Artículos 19 (2) y 34 (2) (b) PCT.

La solicitud está ahora dirigida a:

- (i) imidazo y triazolopiracines de la formula (I) (reivindicaciones 1-15 y 41-44),
- (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto (I) (reivindicaciones 16,39, 40) y
- (iii) métodos terapéuticos que comprenden compuestos (I) (reivindicaciones 17-38).

Re Item III

No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, paso Inventivo y aplicabilidad industrial.

1. Reivindicaciones 17-38 hacen referencia al objeto considerado por esta Autoridad para ser cubierto por las disposiciones de la Norma 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial del asunto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re Item V

Afirmación entendida de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a la novedad, paso Inventivo o aplicabilidad Industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-9740832, 06.11.1997 citado en la solicitud.

D2: Stöckel-Maschek, A. *et al* Avances en la Medicina Experimental y Biología 2000, 477, 117-123

D3: WO-A-9730053, 21.08.1997

2. Novedad

D1 revela el uso de los inhibidores del dipeptidil peptidasa IV para reducir el nivel de glucosa en los mamíferos. El método correspondiente está ejemplificado por el uso de la tiazolidida isoleucil como inhibidor del dipeptidil peptidasa IV. En cuanto al D1 asunto reivindicado, es novedoso, ya que el documento no revela compuestos conforme a la presente formula (I)

D2 hace referencia a los inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y su mecanismo de acción. En este contexto el documento revela una serie de inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, tales como Lys[Z(NO₂)], piperidida de la cual los presentes compuestos difieren por el grupo Ar-CH₂ y en anillo azole fundido. El asunto de la presente reivindicación es por lo tanto novedoso en cuanto a D2.

D3 revela tetrahidroimidazo[1,2-a]piracines como inhibidores de transferasa de famesil. Los presentes compuestos (I) difieren de los compuestos de D3 en cuanto a que tienen un grupo Ar-CH₂ en vez de un grupo R¹SH₂ en la cadena lateral. El asunto aquí reivindicado es por lo tanto novedoso en cuanto a D3.

En cuanto a D1 a D3 la solicitud cumple con los criterios de novedad conforme al Artículo 33(2) PCT.

3. Actividad Inventiva

3.1 La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I) los cuales conforme a la solicitud representan inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y se espera que sean compuestos de medicamentos útiles contra una variedad de enfermedades tales como la diabetes (la solicitud, página 3, último párrafo y reivindicaciones 17-38). La solicitud presenta protocolos para evaluar el efecto técnico de los compuestos reivindicados y generalmente afirma que los ejemplos muestran un IC₅₀ de por lo menos 1μM (la solicitud, página 12, línea 18 a página 13, línea 9). Más allá de una afirmación vaga con respecto a la actividad de los compuestos reivindicados, el solicitante, durante el procedimiento, informó que dos de los actuales ejemplos muestran valores IC₅₀ de 50nM y 37 nM, respectivamente.

3.2. En cuanto a D1 y/o D2 como el estado de la técnica más importante, el problema que subraya la presente solicitud puede observarse en la condición de los inhibidores de dipeptidil peptidasa IV. Teniendo en cuenta varias diferencias estructurales entre los presentes compuestos (I) y los compuestos de D1 y D2, no parece obvio que una persona versada en la técnica que desee proporcionar más compuestos de la actividad deseada consideraría los presentes compuestos como alternativas de los compuestos de la anterioridad mencionada. Consecuentemente, un paso inventivo puede ser reconocido para los compuestos (I) conforme a la reivindicación 1 y el objeto a que hace referencia dichos compuestos (I).

Las reivindicaciones 1-44 parecen cumplir los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

4. Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 17-38 en cuanto a si son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente según la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

39. Una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o control de la arteriosclerosis, que comprende: (1) un compuesto de la reivindicación 1, (2) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, y (3) un portador farmacéuticamente aceptable.

40. Una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto de la reivindicación 1,

(2) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

(a) otros inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);

(b) sensibilizantes a la insulina seleccionados del grupo que consiste de (i) agonistas RAPP γ , otros ligandos de RAPP, agonistas dobles RAPP α/γ , y agonistas RAPP α , (ii) biguanidas, y (iii) inhibidores de la proteína tirosín fosfatasa -1B (PTP-1B);

(c) insulina o miméticos insulínicos;

(d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina;

(f) agonistas del receptor de glucagón;

(g) PSG-1, miméticos de PSG-1 y agonistas del receptor PSG-1;

(h) PIG, miméticos de PIG, y agonistas del receptor de PIG;

(i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor 3 PACAP;

(j) agentes reductores del colesterol seleccionados del grupo que consiste de: (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una de sus sales, (iv) agonistas del RAPP α , (v) agonistas dobles de RAPP α/γ , (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidantes;

(k) agonistas RAPP δ ;

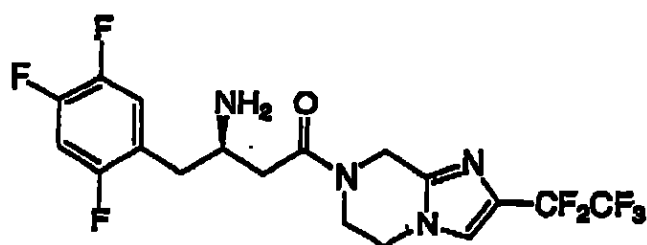
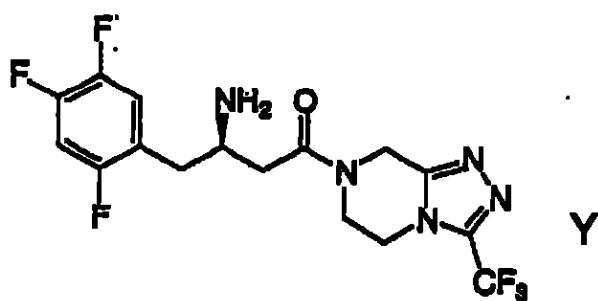
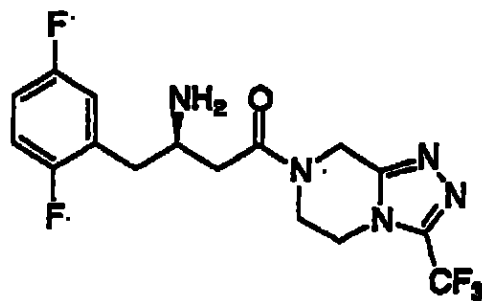
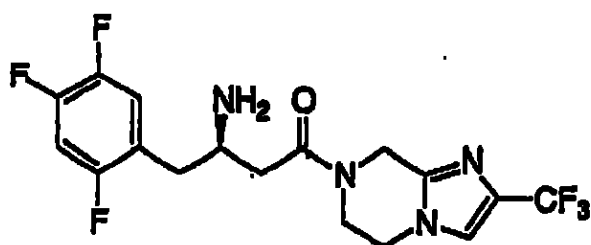
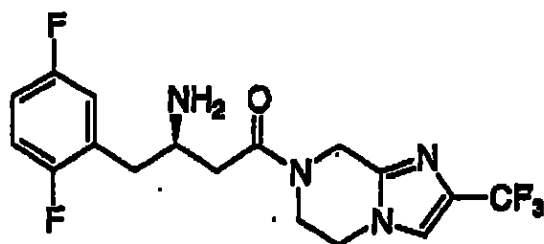
(l) compuestos contra la obesidad;

(m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal, y

(n) agentes anti-Inflamatorios; y

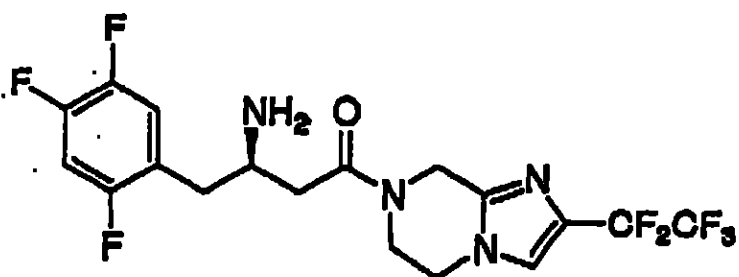
(3) un portador farmacéuticamente aceptable.

41. El compuesto de la reivindicación 15 el cual es seleccionado del grupo que consiste de:



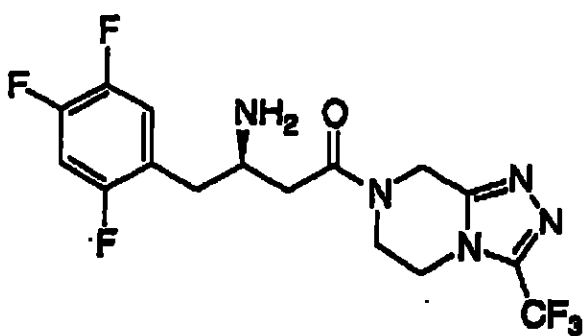
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

42. El compuesto de la reivindicación 41 el cual es



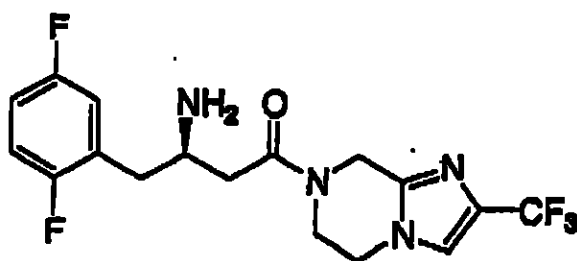
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de la reivindicación 41 el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de la reivindicación 41 el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 20907	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US02/21349	International filing date (day/month/year) 05/07/2002	Priority date (day/month/year) 06/07/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04		
Applicant MERCK & CO., INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06/01/2003	Date of completion of this report 24.04.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Weisbrod, T Telephone No. +49 89 2399 8931 

470
36

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US02/21349

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-49 as originally filed

Claims, No.:

1-38 as originally filed

39-44 with telefax of 09/04/2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

6

97
37

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US02/21349

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 17-38.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-38 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-44
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-44

7

38 42

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US02/21349

	No:	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-16,39-44
	No:	Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/21349

Re Item I**Basis of the opinion**

During the procedure the applicant has filed additional claims 41-44 directed to certain specific compounds of claim 15. The amendments comply with Articles 19(2) and 34(2)(b) PCT.

The application is now directed to

- (i) imidazo and triazolopyrazines of the formula (I) (claims 1-15 and 41-44),
- (ii) a pharmaceutical composition comprising a compound (I) (claims 16, 39, 40), and
- (iii) therapeutic methods involving compounds (I) (claims 17-38).

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

- 1 Claims 17-38 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V**Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- 1 Reference is made to the following documents.

D1: WO-A-9740832, 06.11.1997; cited in the application.

D2: Stöckel-Maschek, A. *et al. Advances In Experimental Medicine And Biology* 2000, 477, 117-123.

D3: WO-A-9730053, 21.08.1997.

- 2 Novelty

D1 discloses the use of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for lowering the blood glucose level in mammals. The corresponding method is exemplified by the use of isoleucyl thiazolidide as dipeptidyl peptidase IV inhibitor. In view of D1 the present

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/21349

claimed matter is novel, since the document does not disclose compounds according to the present formula (I).

D2 relates to inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and their mechanism of action. In this context the document discloses a series of dipeptidyl peptidase IV inhibitors such as Lys[Z(NO₂)]piperidide from which the present compounds differ through the Ar-CH₂ group and the fused azole ring. The present claimed matter is thus novel in view of D2.

D3 discloses tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazines as farnesyl transferase inhibitors. The present compounds (I) differ from the compounds of D3 in having a Ar-CH₂ group rather than a group R'SCH₂ in the side chain. The present claimed matter is thus novel in view of D3.

In view of D1 to D3 the application complies with the criterion of novelty according to Article 33(2) PCT.

3 Inventive Step

3.1 The application describes the synthesis of certain compounds (I) which according to the application represent dipeptidyl peptidase IV inhibitors and are expected to be useful drug compounds against a variety of diseases such as diabetes (the application, page 3, last paragraph, and claims 17-38). The application provides protocols to evaluate the technical effect of the claimed compounds and generally states that the examples exhibit an IC₅₀ of less than about 1 μM (the application, page 12, line 18 to page 13, line 9). Beyond that merely vague statement concerning the activity of the claimed compounds, the applicant, during the procedure, submitted that two of the present examples exhibit IC₅₀ values of 50 nM and 37 nM, respectively.

3.2 In view of D1 and/or D2 as most relevant state of the art, the problem underlying the present application may be seen in the provision of further dipeptidyl peptidase IV inhibitors. In view of the various structural differences between the present compounds (I) and the compounds of D1 and D2, it does not appear obvious that the skilled person wishing to provide further compounds of the desired activity would consider the present compounds as alternatives of the compounds of the said prior art. Consequently, an inventive step may be acknowledged for the compounds (I) according to claim 1 and subject matter

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/21349

41 45

referring to such compounds (I).

The claims 1-44 appear to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 17-38 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

42 46

39. A pharmaceutical composition for the treatment, prevention or control of atherosclerosis, comprising: (1) a compound of Claim 1, (2) an HMG-CoA reductase inhibitor, and (3) a pharmaceutically acceptable carrier.

5

40. A pharmaceutical composition comprising

(1) a compound of Claim 1,

(2) one or more compounds selected from the group consisting of :

(a) other dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors;

10

(b) insulin sensitizers selected from the group consisting of (i) PPAR γ agonists, other PPAR ligands, PPAR α/γ dual agonists, and PPAR α agonists, (ii) biguanides, and (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors;

(b) insulin or insulin mimetics;

(c) sulfonylureas or other insulin secretagogues;

15

(d) α -glucosidase inhibitors;

(f) glucagon receptor agonists;

(g) GLP-1, GLP-1 mimetics, and GLP-1 receptor agonists;

(h) GIP, GIP mimetics, and GIP receptor agonists;

(i) PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists;

20

(j) cholesterol lowering agents selected from the group consisting of (i) HMG-CoA reductase inhibitors, (ii) sequestrants, (iii) nicotinic alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR α agonists, (v) PPAR α/γ dual agonists, (vi) inhibitors of cholesterol absorption, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, and (viii) anti-oxidants;

25

(k) PPAR δ agonists;

(l) antiobesity compounds;

(m) an ileal bile acid transporter inhibitor; and

(n) anti-inflammatory agents; and

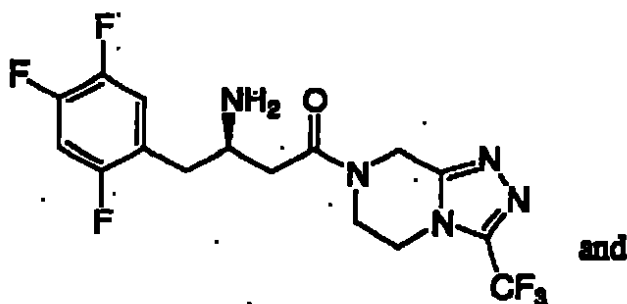
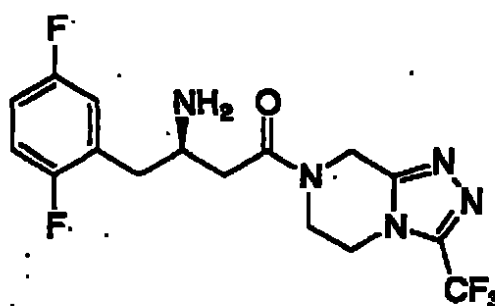
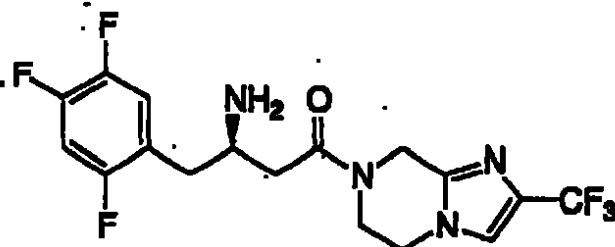
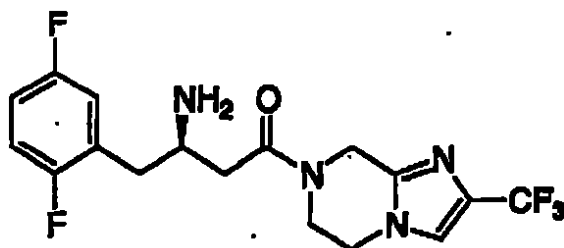
(3) a pharmaceutically acceptable carrier.

30

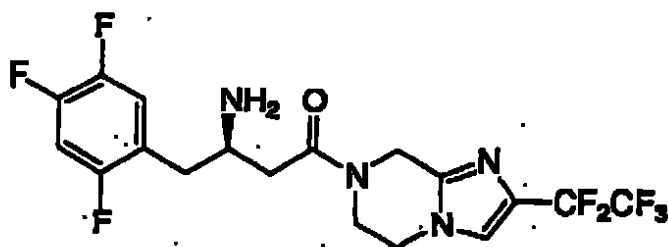
41. The compound of Claim 15 which is selected from the group consisting of:

n

43 97



and

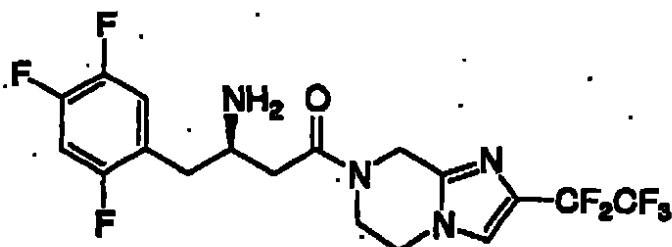


5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

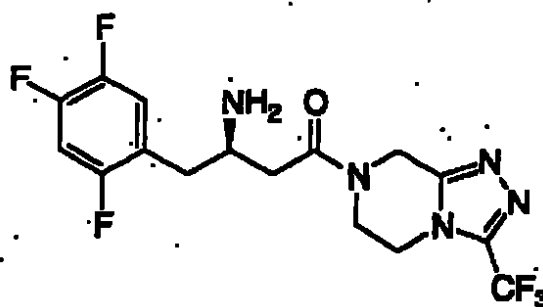
44 ~~48~~

42. The compound of Claim 41 which is



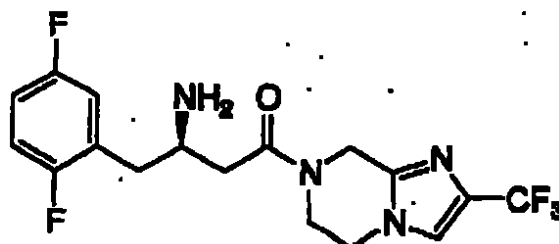
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 43. The compound of Claim 41 which is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

44. The compound of Claim 41 which is

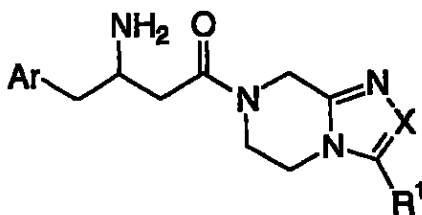


10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:

Ar es fenilo que es insustituido o sustituido con 1-5 de R³, en donde R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de:

- (1) halógeno,
- (2) alquiloC₁₋₆, que es lineal o ramificado y es insustituido o sustituido con 1-5 halógenos,
- (3) OalquiloC₁₋₆, que es lineal o ramificado y es insustituido o sustituido con 1-5 halógenos y
- (4) CN;

X se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) N, y
- (2) CR²;

R¹ y R² son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste:

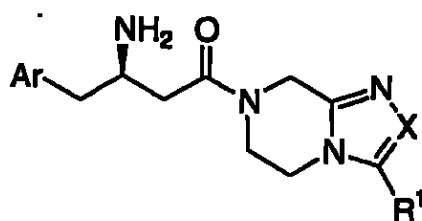
- (1) hidrógeno,
- (2) CN,

- (3) alquiloC₁₋₁₀, que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con 1-5 halógenos o fenilo, que es insustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H y CO₂alquilC₁₋₈, en donde el CO₂alquilC₁₋₈ es lineal o ramificado,
- (4) fenilo que es insustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H y CO₂alquilC₁₋₈, en donde CO₂alquilC₁₋₈ es lineal o ramificado y
- (5) Un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede ser saturado o insaturado, que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, S y O, el heterociclo es insustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo, OH, halógeno, alquiloC₁₋₈ y OalquiloC₁₋₈, en donde el alquiloC₁₋₈ y el OalquiloC₁₋₈ son lineales o ramificados y opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos;

R⁴ es alquiloC₁₋₈, que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con 1-5 grupos seleccionados de manera independiente de halógeno, CO₂H y CO₂alquilC₁₋₈, en donde el CO₂alquilC₁₋₈ es lineal o ramificado;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y diastereoisómeros individuales del mismo.

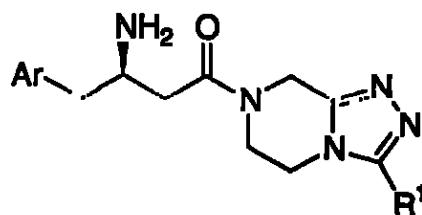
2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ia:



Ia

en donde X, Ar y R¹ son como se definen en la reivindicación 1;
y sales farmacéuticamente aceptables y diastereoisómeros individuales del mismo.

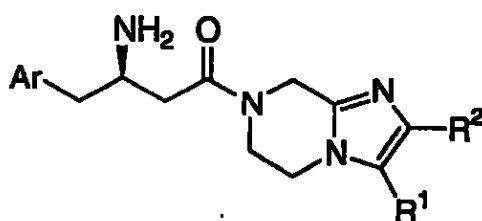
3. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ib:



Ib

en donde Ar y R¹ son como se definen en la reivindicación 1;
y sales farmacéuticamente aceptables y diastereoisómeros individuales del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ic:



Ic

en donde Ar, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y diastereoisómeros individuales del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo que es insustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes que son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de:

- (1) fluoro,
- (2) bromo y
- (3) CF₃.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) fenilo,
- (2) 2-fluorofenilo,
- (3) 3,4-difluorofenilo,
- (4) 2,5-difluorofenilo,
- (5) 2,4,5-trifluorofenilo,
- (6) 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil y
- (7) 4-bromo-2,5-difluorofenilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) hidrógeno y
- (2) alquiloC₁₋₆, que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con fenilo o 1-5 fluoro.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) CF_2CF_3 ,
- (7) fenilo y
- (8) bencilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF_3 y
- (5) CH_2CF_3 .

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno o CF_3 .

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} , que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con 1-5 fluoro,

- (3) fenilo, que es insustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro, OCH_3 y OCF_3 .

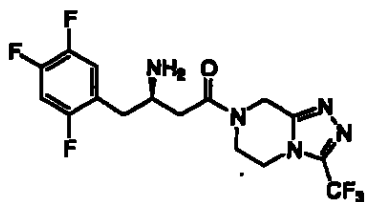
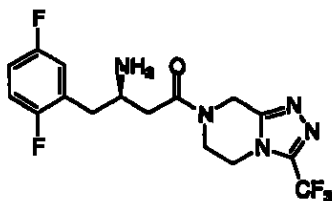
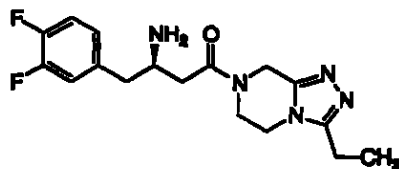
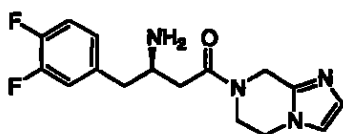
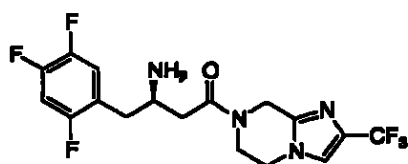
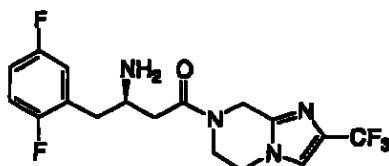
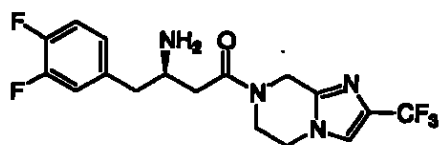
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de:

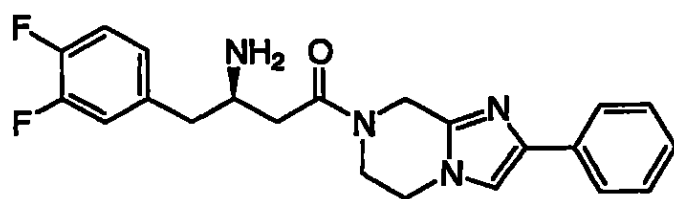
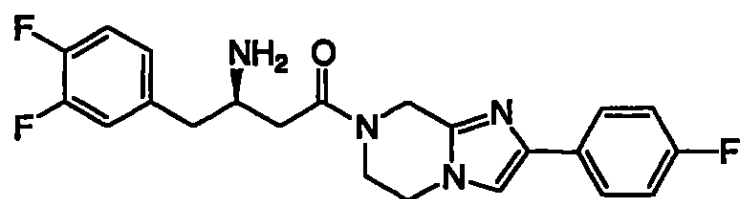
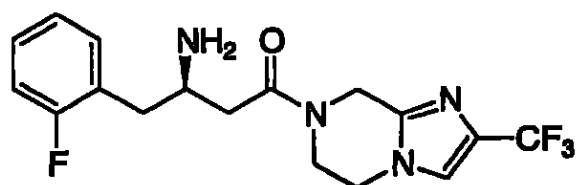
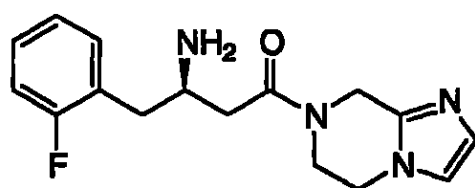
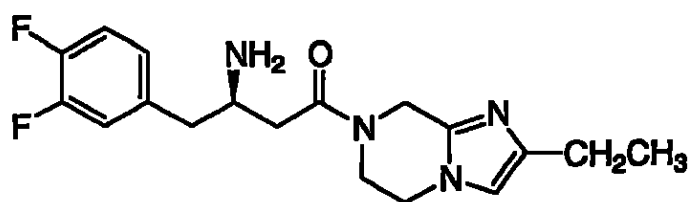
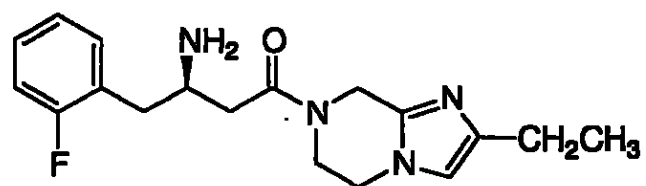
- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) CF_2CF_3 ,
- (7) Fenilo,
- (8) (4-metoxi)fenilo,
- (9) (4-trifluorometoxi)fenilo,
- (10) 4-fluorofenilo y
- (11) 3,4-difluorofenilo.

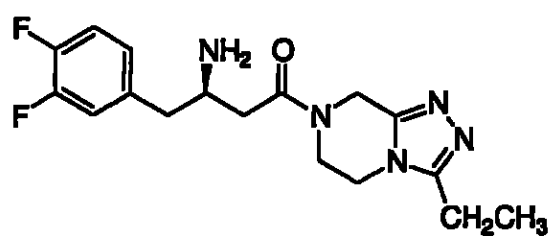
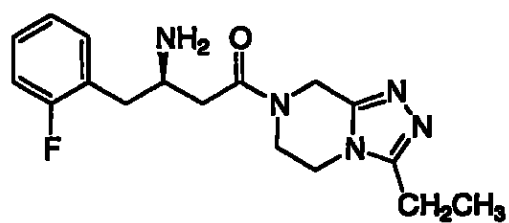
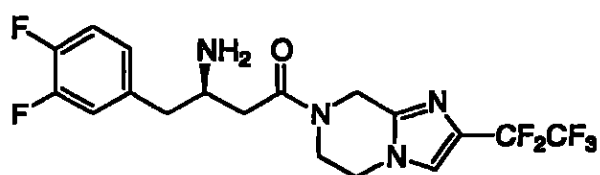
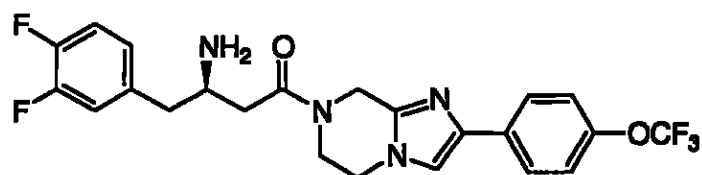
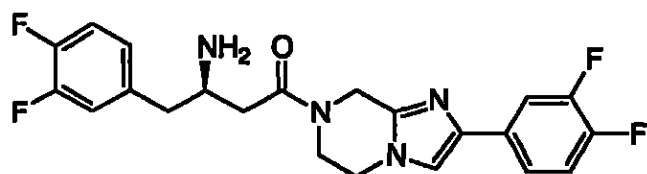
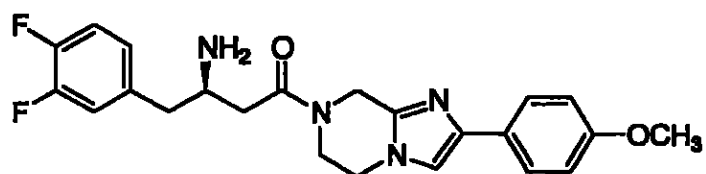
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es CF_3 o CF_2F_3 .

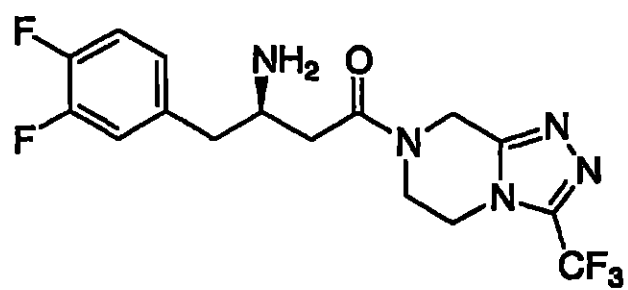
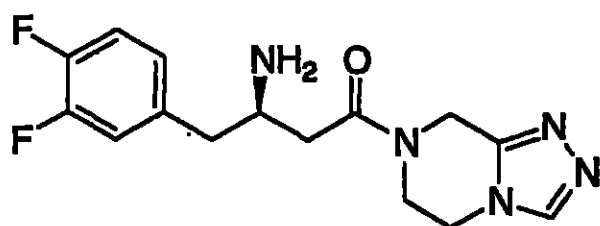
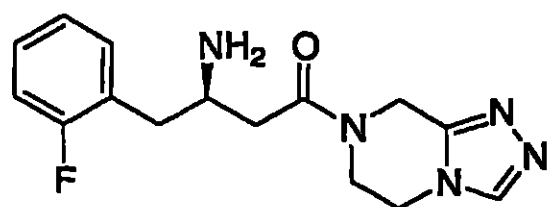
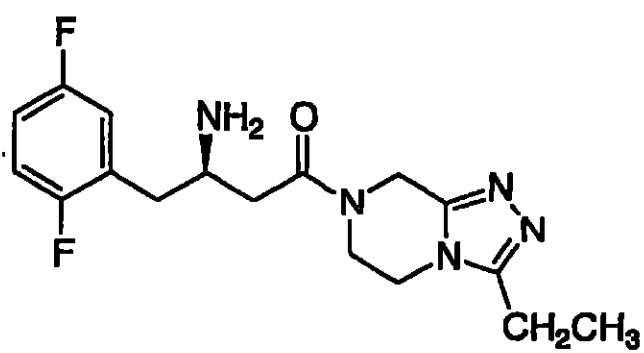
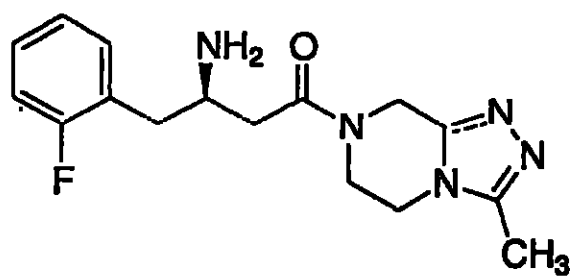
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es F, Br ó CF_3 .

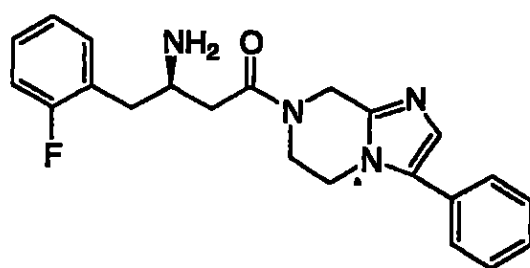
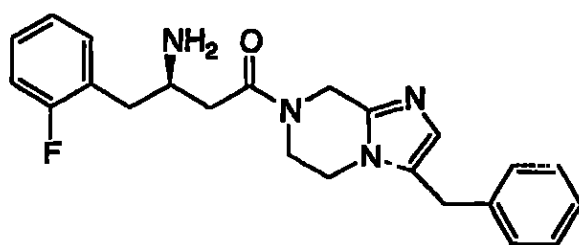
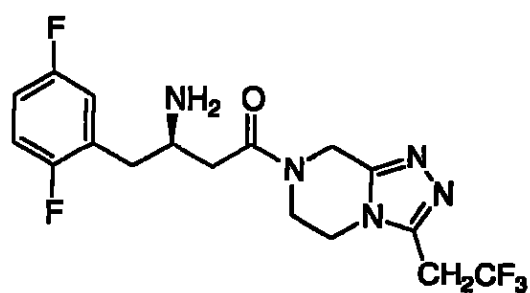
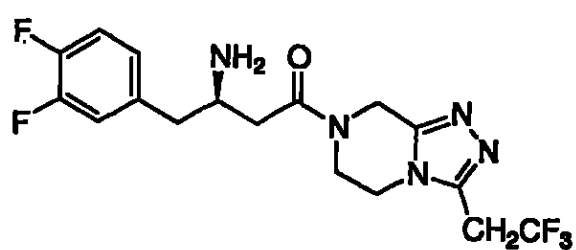
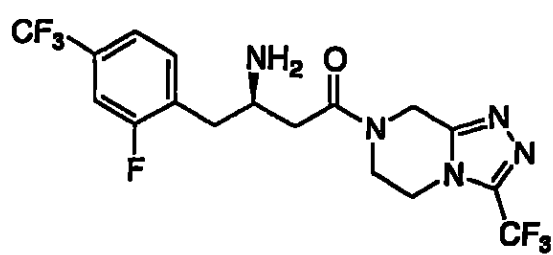
15. Un compuesto que se selecciona del grupo que
consiste de:

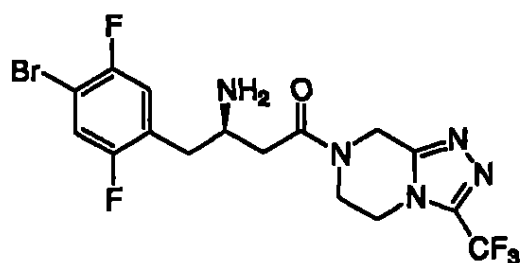
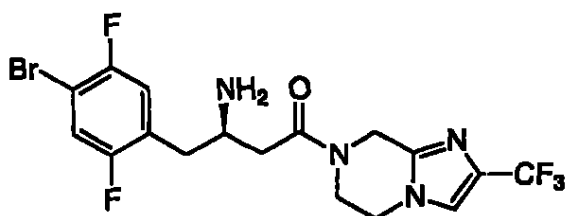
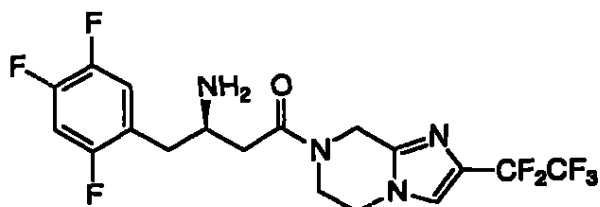
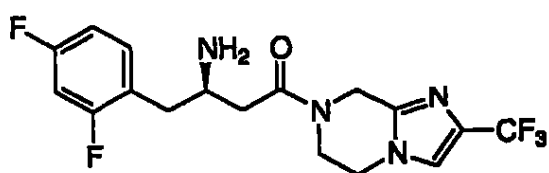












y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y un compuesto de la reivindicación 1.

17. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

18. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la diabetes.

19. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la diabetes mellitus (tipo 2) no dependiente de insulina.

20. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la hiperglucemia.

21. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la obesidad.

22. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la resistencia a la insulina.

23. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de uno o más trastornos lipídicos seleccionados del grupo que consiste de dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, y alto LDL.

24. Un método de tratamiento, control o prevención de la arteroesclerosis en un paciente mamífero que requiere de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

25. Un método de tratamiento o de control de deficiencia de producción hormonal en un paciente mamífero que requiere de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

26. Un método para modular la respuesta inmune en un mamífero que requiere de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

27. Un método de tratamiento o control de la infección del VIH en un mamífero que requiere de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

28. Un método de tratamiento, control o prevención en un paciente mamífero que requiere del tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste de neutropenia, trastornos neuronales, metástasis tumoral, hipertrofia prostática benigna, gingivitis, hipertensión y osteoporosis, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

29. Un método para disminuir la movilidad del espermatozoides en un paciente mamífero, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

30. Un método de tratamiento, control o prevención en un paciente mamífero que requiere del tratamiento de una o más condiciones seleccionadas del grupo que consiste de (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) arterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, (16) otras condiciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome policístico ovárico) y otros trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en donde el método comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

31. Un método de tratamiento, control o prevención en un paciente mamífero que requiere del tratamiento de una o más condiciones seleccionadas del grupo que consiste de (1) hiperglicemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) arterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, (16) otras condiciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome policístico ovárico), (25) diabetes tipo II, (26) deficiencia de producción hormonal, (27) neutropenia, (28) trastornos neuronales, (29) metástasis tumoral, (30) hipertrofia prostática benigna, (32) gingivitis, (33) hipertensión, (34) osteoporosis y otras condiciones que puedan ser tratadas mediante la inhibición del DP-IV, en donde el tratamiento comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno u otros más compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

- (a) otros inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);
- (b) sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo que consiste de (i) agonistas de PPAR, (ii) biguanidos y (iii) inhibidores de proteína de tirosina fosfatasa -1B (PTP-1B);
- (c) insulina o mimicos de insulina;
- (d) sulfonilúreas u otros secretagogos de insulina ;
- (e) inhibidores de α -glucosidasa;

(f) agonistas del receptor de glucagón;
 (g) GLP-1, mímicos de GLP-1 y agonistas del receptor
 GLP-1;

(h) GIP, mímicos de GIP y agonistas del receptor GIP;
 (i) PACAP, mímicos de PACAP y agonistas del receptor
 3 de PACAP;

(j) agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo que consiste de (i) reductores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α , (v) agonistas duales de PPAR α/γ , (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, (vii) inhibidores Acil CoA: colesterol aciltransferasa y (viii) anti-oxidantes;

- (k) agonistas de PPAR δ
- (l) compuestos anti-obesidad
- (m) un inhibidor del ácido biliar del ileón y
- (n) agentes anti-inflamatorios

(32) Un método de tratamiento, control o prevención de una o más condiciones seleccionadas de lesión intestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, tal método comprende la administración a un paciente mamífero que requiere de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

33. Un método de tratamiento, control o prevención de una o más condiciones seleccionadas del grupo que consiste de hipercolesterolemia, arterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles altos de

LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, tal método comprende la administración a un paciente mamífero que requiere de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina.

35. El método de la reivindicación 34, en donde la estatina se selecciona del grupo que consiste de lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

36. Un método de tratamiento, control o prevención la arterosclerosis en un paciente mamífero que requiere de tal tratamiento que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

37. El método como se cita en la reivindicación 36, en donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina.

38. El método como se cita en la reivindicación 37, en donde la estatina se selecciona del grupo que consiste de lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

39. Una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o control de arterosclerosis, que comprende: (1) un compuesto de la reivindicación 1, (2) un inhibidor de HMG-CoA reductasa y (3) un portador farmacéuticamente aceptable.

40. Una composición farmacéutica que comprende:
- (1) un compuesto de la reivindicación 1,
- (2) uno o más compuestos seleccionados de grupo que consiste de:
- (a) otros inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);
 - (b) sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo que consiste de (i) agonistas de $PPAR\gamma$, otros ligandos de $PPAR$, agonistas duales de $PPAR\alpha/\gamma$ y agonistas $PPAR\alpha$, (ii) biguanidos y (iii) inhibidores de proteína de tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
 - (c) insulina o mimicos de insulina;
 - (d) sulfonilúreas u otros secretagogos de insulina ;
 - (e) inhibidores de α -glucosidasa;
 - (f) agonistas del receptor de glucagón;
 - (g) GLP-1, mimicos de GLP-1 y agonistas del receptor GLP-1;
 - (h) GIP, mimicos de GIP y agonistas del receptor GIP;
 - (i) PACAP, mimicos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;
 - (j) agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo que consiste de (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de $PPAR\alpha$, (v) agonistas duales de $PPAR\alpha/\gamma$, (vi) inhibidores de la

absorción del colesterol, (vii) inhibidores Acil CoA: colesterol aciltransferasa y

(viii) anti-oxidantes;

(k) agonistas de PPAR δ

(l) compuestos anti-obesidad

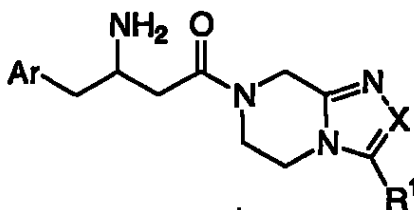
(m) un inhibidor del ácido biliar del ileón y

(n) agentes anti-inflamatorios; y

(3) un portador farmacéuticamente aceptable.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I:



5

I

wherein:

Ar is phenyl which is unsubstituted or substituted with 1-5 of R³, wherein R³ is independently selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
- 10 (2) C₁₋₆alkyl, which is linear or branched and is unsubstituted or substituted with 1-5 halogens,
- (3) OC₁₋₆alkyl, which is linear or branched and is unsubstituted or substituted with 1-5 halogens, and
- (4) CN;

15

X is selected from the group consisting of:

- (1) N, and
- (2) CR²;

- 20 R¹ and R² are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) CN,
- (3) C₁₋₁₀alkyl, which is linear or branched and which is unsubstituted or substituted with 1-5 halogens or phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents independently selected from halogen, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, and CO₂C₁₋₆alkyl, wherein the CO₂C₁₋₆alkyl is linear or branched,
- 25 (4) phenyl which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents independently selected from halogen, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴,

67 9/1

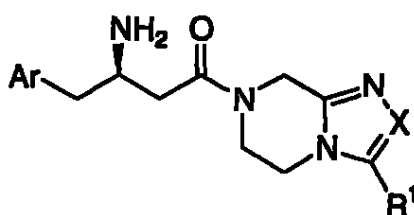
SO₂R⁴, CO₂H, and CO₂C₁₋₆alkyl, wherein the CO₂C₁₋₆alkyl is linear or branched, and

- (6) a 5- or 6-membered heterocycle which may be saturated or unsaturated comprising 1-4 heteroatoms independently selected from N, S and O, the heterocycle being unsubstituted or substituted with 1-3 substituents independently selected from oxo, OH, halogen, C₁₋₆alkyl, and OC₁₋₆alkyl, wherein the C₁₋₆alkyl and OC₁₋₆alkyl are linear or branched and optionally substituted with 1-5 halogens;

- 10 R⁴ is C₁₋₆alkyl, which is linear or branched and which is unsubstituted or substituted with 1-5 groups independently selected from halogen, CO₂H, and CO₂C₁₋₆alkyl, wherein the CO₂C₁₋₆alkyl is linear or branched;

and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual diastereomers thereof.

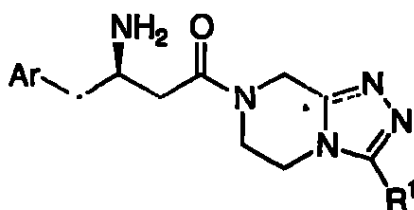
2. The compound of Claim 1 of the formula Ia:



Ia

- 20 wherein X, Ar and R¹ are defined in Claim 1; and pharmaceutically acceptable salts and individual diastereomers thereof.

3. The compound of Claim 1 of the formula Ib:

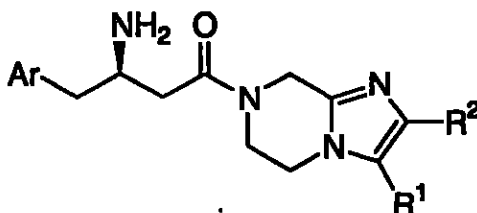


Ib

68 72

wherein Ar and R¹ are defined in Claim 1;
and pharmaceutically acceptable salts and individual diastereomers thereof.

4. The compound of Claim 1 of the formula Ic:



Ic

wherein Ar, R¹ and R² are defined in Claim 1;
and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual diastereomers thereof.

5. The compound of Claim 1 wherein Ar is phenyl which is unsubstituted or substituted with 1-5 substituents which are independently selected from the group consisting of:

- (1) fluoro,
- (2) bromo, and
- (3) CF₃.

6. The compound of Claim 1 wherein Ar is selected from the group consisting of:

- (1) phenyl,
- (2) 2-fluorophenyl,
- (3) 3,4-difluorophenyl,
- (4) 2,5-difluorophenyl,
- (5) 2,4,5-trifluorophenyl,
- (6) 2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl, and
- (7) 4-bromo-2,5-difluorophenyl.

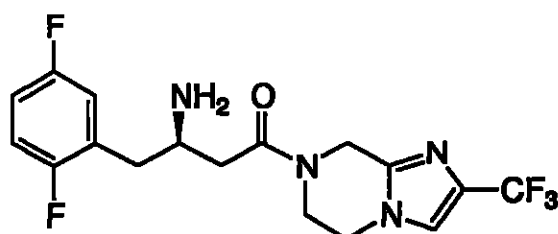
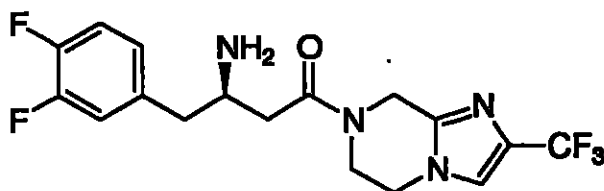
7. The compound of Claim 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen, and

- (2) C₁-alkyl, which is linear or branched and which is unsubstituted or substituted with phenyl or 1-5 fluoro.
8. The compound of Claim 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of:
- 5 (1) hydrogen,
(2) methyl,
(3) ethyl,
(4) CF₃,
10 (5) CH₂CF₃,
(5) CF₂CF₃
(6) phenyl, and
(7) benzyl.
9. The compound of Claim 1 wherein R¹ is selected from the group consisting of:
- 15 (1) hydrogen,
(2) methyl,
(3) ethyl,
20 (4) CF₃, and
(5) CH₂CF₃.
10. The compound of Claim 1 wherein R¹ is hydrogen or CF₃.
11. The compound of Claim 1 wherein R² is selected from:
- 25 (1) hydrogen,
(2) C₁-alkyl, which is linear or branched and which is unsubstituted or substituted with 1-5 fluoro,
(3) phenyl, which is unsubstituted or substituted with 1-3
30 substituents independently selected from fluoro, OCH₃, and OCF₃.
12. The compound of Claim 1 wherein R² is selected from the group consisting of:

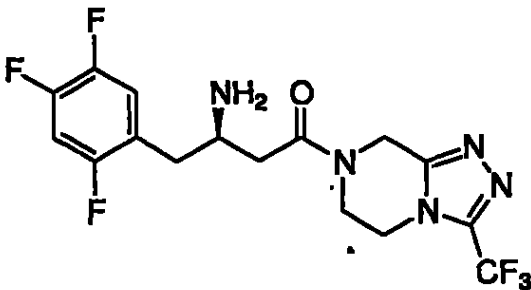
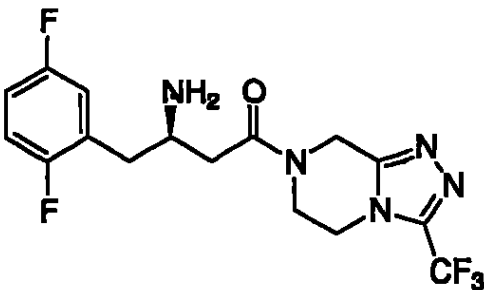
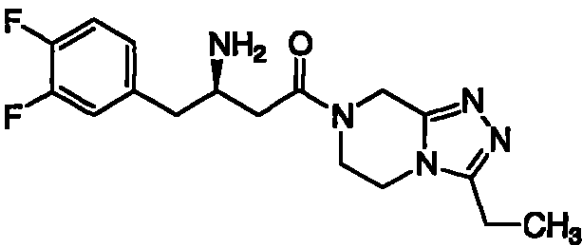
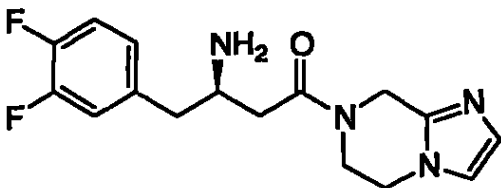
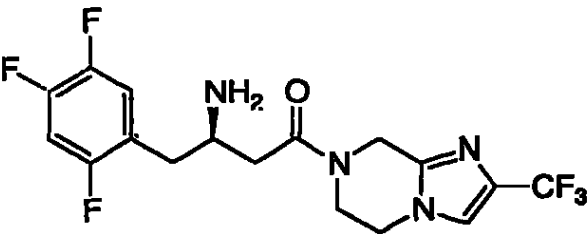
70 74

- 5
- (1) hydrogen,
(2) methyl,
(3) ethyl,
(4) CF₃,
(5) CH₂CF₃,
(5) CF₂CF₃
(6) phenyl,
(7) (4-methoxy)phenyl,
(8) (4-trifluoromethoxy)phenyl,
10 (9) 4-fluorophenyl, and
(10) 3,4-difluorophenyl.
13. The compound of Claim 1 wherein R² is CF₃ or CF₂CF₃.
- 15 14. The compound of Claim 1 wherein R³ is F, Br or CF₃.
15. A compound which is selected from the group consisting of:

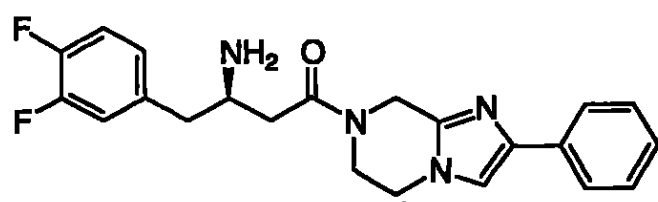
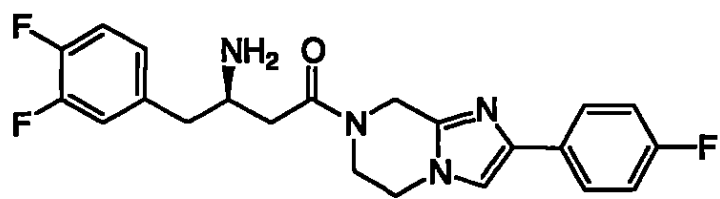
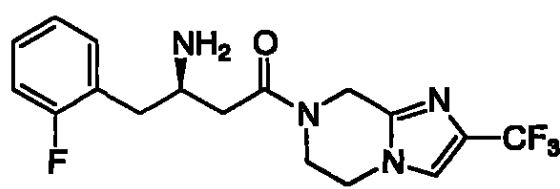
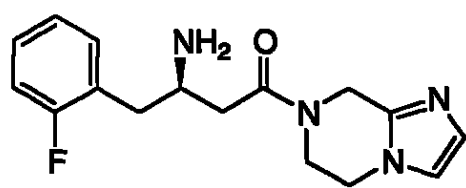
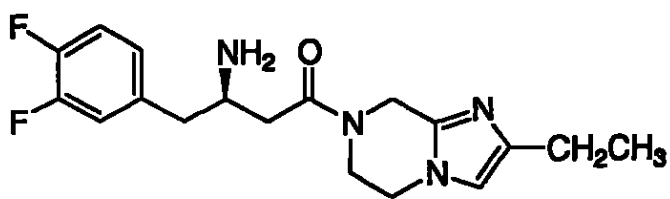
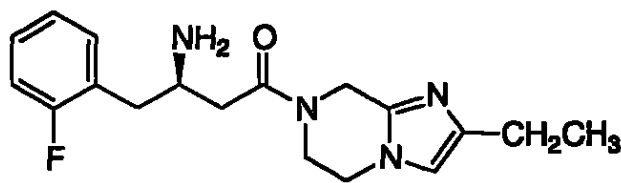


20

71 75

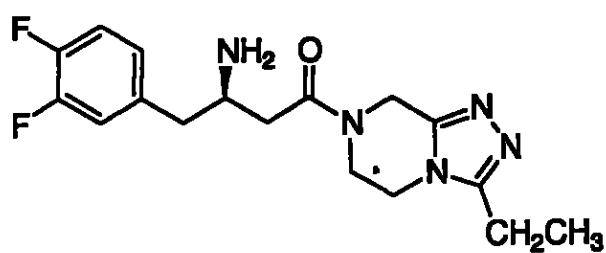
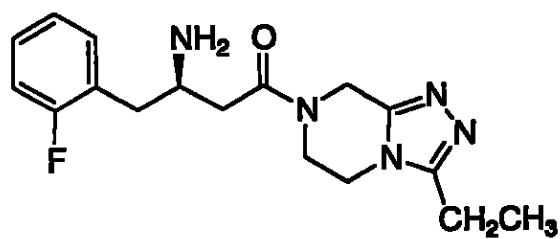
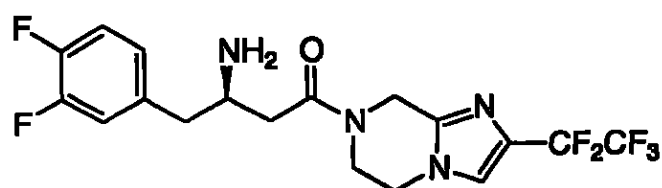
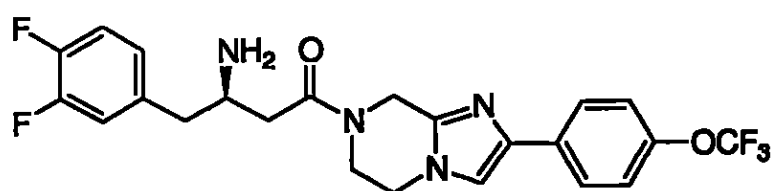
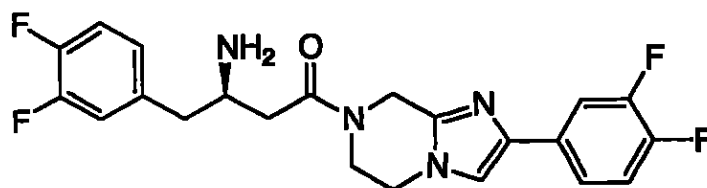
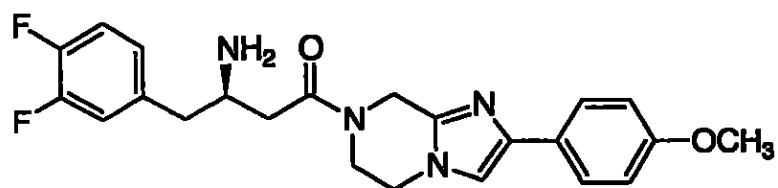


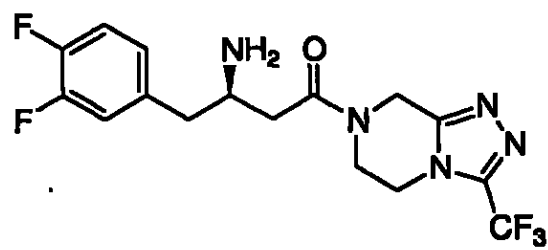
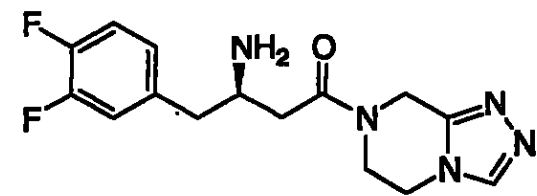
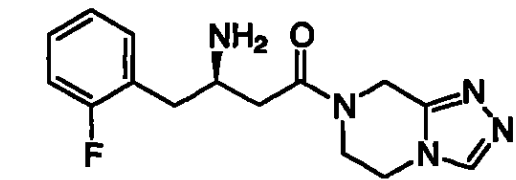
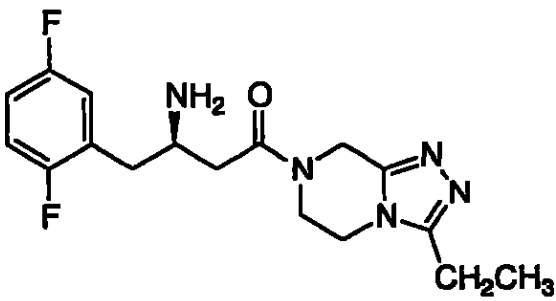
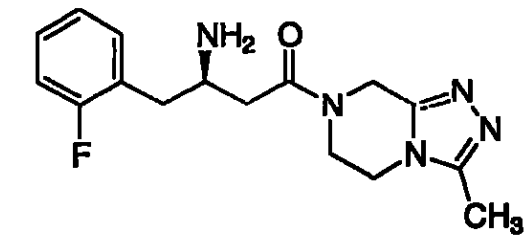
72 76



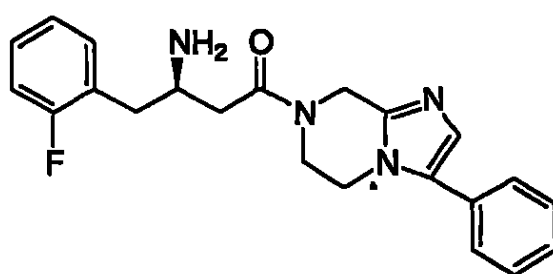
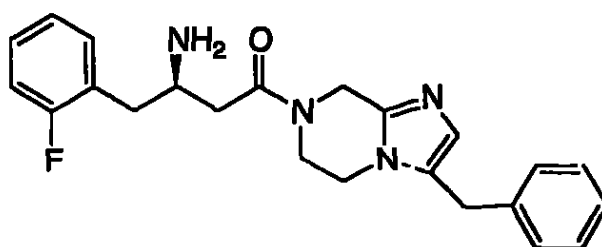
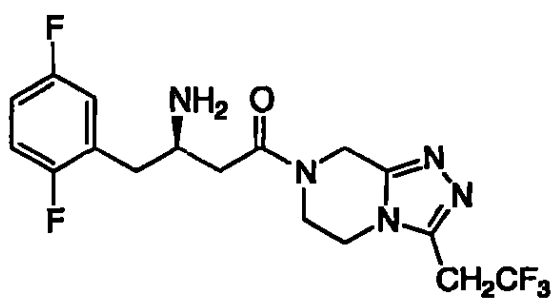
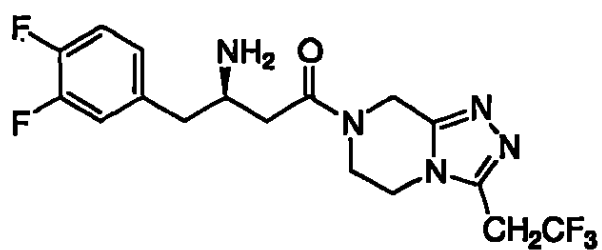
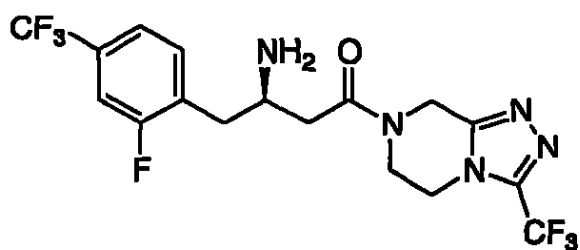
5

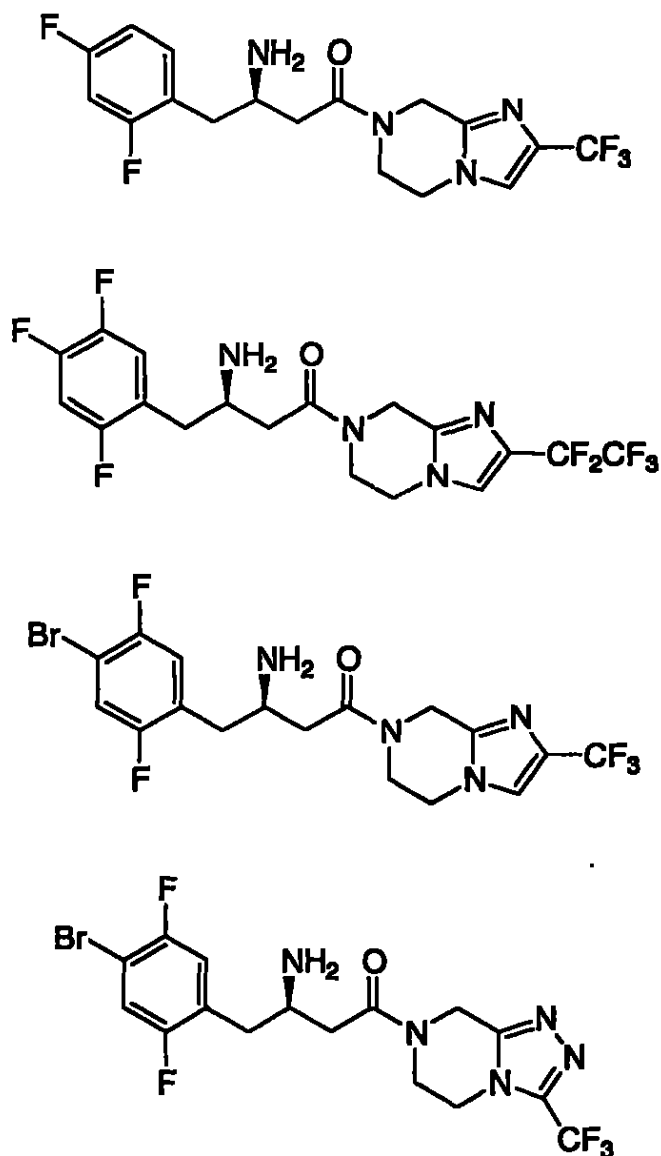
73 78





75 79





5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

16. A pharmaceutical composition which comprises an inert carrier and a compound of Claim 1.

10 17. A method for inhibition of dipeptidyl peptidase-IV enzyme activity in a mammal which comprises the administration of an effective amount of the compound of Claim 1.

77 89

18. A method for treating, controlling, or preventing diabetes comprising the administration to a patient of an effective amount of the compound of Claim 1.

5 19. A method for treating, controlling, or preventing non-insulin dependent (Type 2) diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

10 20. A method for treating, controlling or preventing hyperglycemia in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

15 21. A method for treating, controlling or preventing obesity in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

20 22. A method for treating, controlling or preventing insulin resistance, in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

25 23. A method for treating, controlling or preventing one or more lipid disorders selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL, and high LDL in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

30 24. A method for treating, controlling or preventing atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

25. A method for treating or controlling growth hormone deficiency in a mammalian patient in need of such treatment which comprises

76 82

administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

26. A method for modulating the immune response in a
5 mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

27. A method for treating or controlling HIV infection in a
10 mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

28. A method for treating, controlling or preventing in a
mammalian patient in need of treatment one or more disorders selected from the
group consisting of neutropenia, neuronal disorders, tumor metastasis, benign
15 prostatic hypertrophy, gingivitis, hypertension and osteoporosis which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

29. A method for reducing sperm motility in a male mammalian
20 patient which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

30. A method for treating, controlling or preventing in a
mammalian patient in need of treatment one or more conditions selected from the
25 group consisting of (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) irritable bowel syndrome, (15) inflammatory bowel disease, including Crohn's disease
30 and ulcerative colitis, (16) other inflammatory conditions, (17) pancreatitis, (18) abdominal obesity, (19) neurodegenerative disease, (20) retinopathy, (21) nephropathy, (22) neuropathy, (23) Syndrome X, (24) ovarian hyperandrogenism (polycystic ovarian syndrome), and other disorders where insulin resistance is a component, wherein the method comprises the administration to the patient of a
35 therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

79 83

31. A method for treating, controlling or preventing in a mammalian patient in need of treatment one or more conditions selected from the group consisting of (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) irritable bowel syndrome, (15) inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis, (16) other inflammatory conditions, (17) pancreatitis, (18) abdominal obesity, (19) neurodegenerative disease, (20) retinopathy, (21) nephropathy, (22) neuropathy, (23) Syndrome X, (24) ovarian hyperandrogenism (polycystic ovarian syndrome), (25) Type II diabetes, (26) growth hormone deficiency, (27) neutropenia, (28) neuronal disorders, (29) tumor metastasis, (30) benign prostatic hypertrophy, (32) gingivitis, (33) hypertension, (34) osteoporosis, and other conditions that may be treated by inhibition of DP-IV, wherein the treatment comprises the administration to the patient of a therapeutically effective amount of a first compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more other compounds selected from the group consisting of:
- (a) other dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors,
 - (b) insulin sensitizers selected from the group consisting of (i) PPAR agonists, (ii) biguanides, and (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors;
 - (c) insulin or insulin mimetics;
 - (d) sulfonylureas or other insulin secretagogues;
 - (e) α -glucosidase inhibitors;
 - (f) glucagon receptor agonists;
 - (g) GLP-1, GLP-1 mimetics, and GLP-1 receptor agonists;
 - (h) GIP, GIP mimetics, and GIP receptor agonists;
 - (i) PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists;
 - (j) cholesterol lowering agents selected from the group consisting of (i) HMG-CoA reductase inhibitors, (ii) sequestrants, (iii) nicotinic alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR α agonists, (v) PPAR α / γ dual agonists, (vi) inhibitors of cholesterol absorption, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, and (viii) anti-oxidants;
 - (k) PPAR δ agonists;

80 84

- (l) antiobesity compounds;
- (m) an ileal bile acid transporter inhibitor; and
- (n) anti-inflammatory agents.

5 32. A method for the treatment, control, or prevention of one or more conditions selected from intestinal injury, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis, which method comprises administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

10

 33. A method for the treatment, control, or prevention of one or more conditions selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and dyslipidemia, which method comprises administering to a
15 mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 and an HMG-CoA reductase inhibitor.

20

 34. The method of Claim 33, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

25

 35. The method of Claim 34, wherein the statin is selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, ZD-4522 and rivastatin.

30

 36. A method for the treatment, control, or prevention of atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment comprising the administration to the patient of an effective amount of a compound of Claim 1 and an effective amount of an HMG-CoA reductase inhibitor.

 37. The method as recited in Claim 36, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

35

 38. The method as recited in Claim 37, wherein the statin is selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, ZD-4522 and rivastatin.

41 83

39. A pharmaceutical composition for the treatment, prevention or control of atherosclerosis, comprising: (1) a compound of Claim 1, (2) an HMG-CoA reductase inhibitor, and (3) a pharmaceutically acceptable carrier.

5

40. A pharmaceutical composition comprising
(1) a compound of Claim 1,

(2) one or more compounds selected from the group consisting of :

- 10 (a) other dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors;
(b) insulin sensitizers selected from the group consisting of (i) PPAR γ agonists, other PPAR ligands, PPAR α/γ dual agonists, and PPAR α agonists,
(ii) biguanides, and (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors;
(b) insulin or insulin mimetics;
(c) sulfonylureas or other insulin secretagogues;
15 (d) α -glucosidase inhibitors;
(f) glucagon receptor agonists;
(g) GLP-1, GLP-1 mimetics, and GLP-1 receptor agonists;
(h) GIP, GIP mimetics, and GIP receptor agonists;
(i) PACAP, PACAP mimetics, and PACAP receptor 3 agonists;
20 (j) cholesterol lowering agents selected from the group consisting of
(i) HMG-CoA reductase inhibitors, (ii) sequestrants, (iii) nicotinic alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR α agonists, (v) PPAR α/γ dual agonists, (vi) inhibitors of cholesterol absorption, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, and (viii) anti-oxidants;
25 (k) PPAR δ agonists;
(l) antiobesity compounds;
(m) an ileal bile acid transporter inhibitor; and
(n) anti-inflammatory agents; and
(3) a pharmaceutically acceptable carrier.

30

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

TITULO DEL INVENTO

**PIRAZINAS BETA-AMINO TETRA HIDROIMIDAZO (1,2-A) Y PIRAZINAS
TETAHIDROTRIAZOLO (4,3-A COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL
PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA DIABETIS**

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

El presente invento se ocupa de compuestos que son inhibidores de la
enzima dipeptidil peptidasa-IV ("inhibidores de DP-IV") y que son útiles en el
tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima
10 dipeptidil peptidasa-IV, como en la diabetes y, particularmente, la diabetes de tipo 2.
El invento también se ocupa de composiciones farmacéuticas que comprenden estos
compuestos y del uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o el
tratamiento de las enfermedades en que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-
IV. ✓

15

TITULO DE LA INVENCION

**PIRAZINAS BETA-AMINO TETRA HIDROIMIDAZO (1,2-A) Y PIRAZINAS
TETAHIDROTRIAZOLO (4,3-A COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL
PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA DIABETIS**

5

ANTECEDENTES DEL INVENTO

El término diabetes describe un proceso patológico derivado de múltiples factores causantes y caracterizado por concentraciones elevadas de glucosa plasmática o hiperglucemia en ayunas o después de la administración de glucosa, durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La hiperglucemia persistente o descontrolada se asocia con una incidencia mayor y más prematura de morbilidad y mortalidad. A menudo, la homeostasis anormal de glucosa se asocia, tanto directa como indirectamente, con alteraciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas y otras patologías metabólicas y hemodinámicas. Por consiguiente, los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 presentan un riesgo particularmente mayor de complicaciones macro y microvasculares, entre ellas, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, del metabolismo de lípidos y de la hipertensión son críticamente importantes en el control clínico y el tratamiento de la diabetes mellitus.

Existen dos formas generalmente reconocidas de diabetes. En la diabetes de tipo 1, o diabetes mellitus dependiente de insulina (DMDI), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En la diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), los pacientes presentan con frecuencia concentraciones plasmáticas de insulina iguales o hasta elevadas en comparación con los sujetos no diabéticos. Sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina sobre la glucosa y el metabolismo de lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, que son los músculos, el hígado y los tejidos adiposos y las concentraciones plasmáticas de insulina, aunque están elevadas, son insuficientes para vencer la pronunciada resistencia a este agente.

La resistencia a la insulina no se debe principalmente a un número menor de receptores de insulina sino a un defecto posterior a la conjugación con receptores de insulina, que todavía no se entiende. Esta resistencia a la respuesta a la insulina causa una activación insuficiente de la captación, oxidación y

muchos casos, son químicamente diferentes a las glitazonas (es decir, no son tiazolidindionas). Con algunas de las glitazonas, por ejemplo la troglitazona, han ocurrido efectos secundarios graves (por ejemplo, toxicidad hepática).

5 Otros métodos para tratar la enfermedad todavía se encuentran bajo investigación. Los nuevos enfoques bioquímicos introducidos recientemente o todavía en desarrollo, incluyen el tratamiento con inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa) e inhibidores de la proteína tirosín fosfatasa-1B (PTP-1B).

10 Los compuestos inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("DP-IV" o "DPP-IV") también se están investigando como fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes y, particularmente, de la diabetes de tipo 2. Ver, por ejemplo WO 97/40832, WO 98/19998, Patente de los EE.UU. N° 5,939,560, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(10), 1163-1166 (1996) y *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(22), 2745-2748 (1996). La utilidad de los inhibidores de DP-IV en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 radica en el hecho de que la DP-IV inactiva fácilmente *in vivo* al péptido-1 similar a glucagón (PLG-1) y al péptido inhibidor gástrico (PIG). PSG-1 y PIG son incretinas que se producen cuando se consumen alimentos. Las incretinas estimulan la producción de insulina. La inhibición de DP-IV conduce a una reducción en la inactivación de las incretinas lo que, a su vez, da lugar a un aumento en la eficacia de las incretinas en cuanto a estimular la producción de insulina en el páncreas. Por
20 consiguiente, la inhibición de DP-IV resulta en una concentración mayor de insulina sérica. Ventajosamente, teniendo en cuenta que las incretinas son producidas por el cuerpo solamente cuando se consumen alimentos, no se espera que la inhibición de DP-IV aumente la concentración de insulina en momentos inapropiados, por ejemplo, entre las comidas, lo que podría dar lugar a valores excesivamente bajos de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Por lo tanto, se espera que la inhibición de DP-IV aumente la insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, que es un efecto secundario peligroso asociado con el uso de secretagogos de insulina.
25

30 Los inhibidores de DP-IV también tienen otros usos terapéuticos, que se examinan en este documento. Hasta la fecha, los inhibidores de DP-IV no han sido estudiados extensamente, especialmente para usos distintos a la diabetes. Se necesitan nuevos compuestos para poder encontrar mejores inhibidores de DP-IV para el tratamiento de la diabetes y, potencialmente, de otras enfermedades y afecciones.

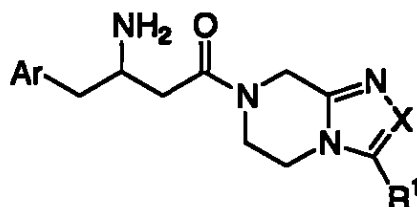
RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento se ocupa de compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("inhibidores de DP-IV") y que son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-IV, como en la diabetes y, particularmente, la diabetes de tipo 2.

- 5 El invento también se ocupa de composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y del uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o el tratamiento de las enfermedades en que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento se ocupa de compuestos de la fórmula I



I

5 donde:

Ar es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1-5 de R³, donde R³ se selecciona independientemente a partir del grupo que comprende:

- (1) halógeno,
- (2) C₁-6alquilo, que es lineal o ramificado y es no sustituido o sustituido con 1-5 halógenos,
- (3) OC₁-6alquilo, que es lineal o ramificado y es no sustituido o sustituido con 1-5 halógenos, y
- (4) CN;

15 X es seleccionado a partir del grupo que comprende:

- (1) N y
- (2) CR²;

R¹ y R² se seleccionan independientemente a partir del grupo que comprende:

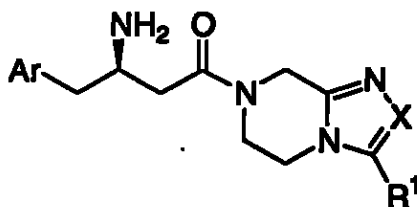
- (1) hidrógeno,
- (2) CN,
- (3) C₁-10alquilo, que es lineal o ramificado y que es no sustituido o sustituido con 1-5 halógenos o fenilo, que es no sustituido o sustituido con sustituyentes 1-5 independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H y CO₂C₁-6alquilo, donde el CO₂C₁-6alquilo es lineal o ramificado,
- (4) fenilo que es no sustituido o sustituido con sustituyentes 1-5 independientemente seleccionados a partir de halógeno, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H y CO₂C₁-6alquilo, donde el CO₂C₁-6alquilo es lineal o ramificado, y

- 5 (6) un heterociclo de 5 ó 6 miembros, que puede ser saturado o insaturado, que comprende 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, S y O, siendo el heterociclo no sustituido o sustituido con sustituyentes 1-3 independientemente seleccionados a partir de oxo, OH, halógeno, C₁-galquilo y OC₁-galquilo, donde el C₁-galquilo y OC₁-galquilo son lineales o ramificados y son optativamente sustituidos con 1-5 halógenos.

10 R⁴ es C₁-galquilo, que es lineal o ramificado y que es no sustituido o sustituido con 1-5 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, CO₂H y CO₂C₁-galquilo, donde el CO₂C₁-galquilo es lineal o ramificado;

y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

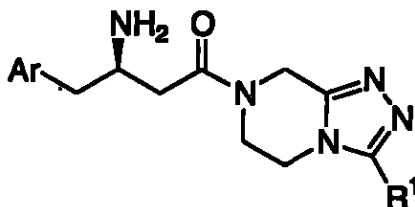
15 Una realización del presente invento incluye compuestos de la fórmula Ia:



Ia

donde X, Ar y R¹ se definen en este documento;
20 y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

Otra realización del presente invento incluye compuestos de la fórmula Ib:



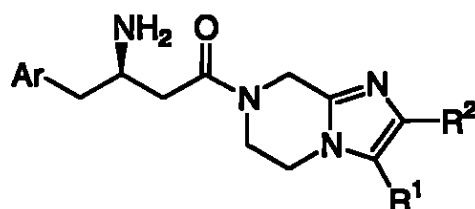
25

Ib

donde Ar y R¹ se definen en este documento;
y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

Otra realización del presente invento incluye compuestos de la fórmula

5 Ic:



Ic

donde Ar, R¹ y R² se definen en este documento;
y sus sales farmacéuticamente aceptables y diastereómeros individuales.

10

En el presente invento se prefiere que Ar sea fenilo que es no sustituido o sustituido con sustituyentes 1-5 que se seleccionan independientemente a partir del grupo que comprende:

- 15
- (1) flúor,
 - (2) bromo y
 - (3) CF₃.

En el presente invento se prefiere más que Ar se seleccione a partir del grupo que comprende:

- 20
- (1) fenilo,
 - (2) 2-fluorofenilo,
 - (3) 3,4-difluorofenilo,
 - (4) 2,5-difluorofenilo,
 - (5) 2,4,5-trifluorofenilo,
 - 25 (6) 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo y
 - (7) 4-bromo-2,5-difluorofenilo.

En el presente invento se prefiere que R¹ se seleccione a partir del grupo que comprende:

- 30
- (1) hidrógeno y

- (2) C₁₋₆alquilo, que es lineal o ramificado y que es no sustituido o sustituido con fenilo o 1-5 flúor.

5 En el presente invento se prefiere más que R¹ sea seleccionado a partir del grupo que comprende:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF₃,
- 10 (5) CH₂CF₃,
- (5) CF₂CF₃
- (6) fenilo y
- (7) bencilo.

15 En el presente invento se prefiere más que R¹ sea seleccionado a partir del grupo que comprende:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- 20 (4) CF₃ y
- (5) CH₂CF₃.

25 En el presente invento se prefiere aún más que R¹ sea hidrógeno o CF₃.

En el presente invento se prefiere que R² sea seleccionado a partir de:

- (1) hidrógeno,
- (2) C₁₋₆alquilo, que es lineal o ramificado y que es no sustituido o sustituido con 1-5 flúor,
- 30 (3) fenilo, que es no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de flúor, OCH₃ y OCF₃.

En el presente invento se prefiere más que R^2 sea seleccionado a partir del grupo que comprende:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) metilo,
 - (3) etilo,
 - (4) CF_3 ,
 - (5) CH_2CF_3 ,
 - (5) CF_2CF_3
 - (6) fenilo,
 - 10 (7) (4-metoxi)fenilo,
 - (8) (4-trifluorometoxi)fenilo,
 - (9) 4-fluorofenilo y
 - (10) 3,4-difluorofenilo.

- 15
- En el presente invento se prefiere aún más que R^2 sea CF_3 o CF_2F_3 .
En el presente invento se prefiere que R^3 sea F, Br o CF_3 .

- Los compuestos del presente invento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. Los compuestos de este invento tienen un centro asimétrico a la altura del átomo de carbono beta. Dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula pueden estar presentes centros asimétricos adicionales. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros
- 20
- 25
- ópticos y se intenta que todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en las mezclas y compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de este invento. El presente invento intenta comprender todas dichas formas isómeras de estos compuestos.

- Algunos de los compuestos descritos aquí contienen dobles ligaduras olefinicas y, a menos que se especifique lo contrario, intentan incluir isómeros geométricos E y Z.
- 30

Algunos de los compuestos descritos aquí pueden existir como tautómeros, que tienen puntos de unión de hidrógeno diferentes, acompañados de uno o más desplazamientos de doble ligadura. Por ejemplo, una cetona y su forma enólica

son tautómeros ceto-enólicos. Los tautómeros individuales así como sus mezclas están comprendidos dentro de los compuestos del presente invento.

La fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin la estereoquímica preferida. La fórmula Ia muestra la estereoquímica preferida a la altura del átomo de carbono que se vincula con el grupo amina del aminoácido beta a partir del cual se prepararon estos compuestos.

La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden lograrse mediante la modificación apropiada de la metodología divulgada en este documento, como es conocido en la tecnología. Su estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía radiográfica de productos cristalinos o intermedios que se han derivatizado, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que se aíslan los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo usando los métodos bien conocidos en la tecnología, como la vinculación de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereómera, seguida de separación de los diastereómeros individuales usando los métodos normales, por ejemplo cristalización fraccional o cromatografía. La reacción de vinculación es, a menudo, la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereómeros pueden entonces convertirse a enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos éstos bien conocidos en la tecnología.

Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse por síntesis estereoselectiva usando materias primas ópticamente puras o reactivos de configuración conocida y métodos bien conocidos en la tecnología.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio de sodio, de cinc y sales similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina y también estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de

- bases no tóxicas orgánicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas con inclusión de aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilén-diamina, dietilamina, 2-
- 5 dietilaminetanol, 2-dimetilaminetanol, etanolamina, etilendiamina, , N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.
- 10 Cuando el compuesto del presente invento es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, con inclusión de ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico,
- 15 mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. Los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico son particularmente preferidos.
- Se entenderá que, como se usan aquí, todas las referencias a los
- 20 compuestos de fórmula I incluirán también sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Como lo entenderán los expertos en la tecnología, los términos halo o halógeno, como se usan aquí, intentan incluir flúor, cloro, bromo y yodo. Similarmente, C₁₋₈, como en C₁-galquilo, se define como identificando al grupo que presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 carbonos en una disposición lineal o ramificada tal que
- 25 C₁-galquilo incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo. Del mismo modo, C₀, como en C₀galquilo, se define para identificar la presencia de una unión covalente directa. Un grupo que se designa como siendo independientemente sustituido con sustituyentes puede ser independientemente sustituido con múltiples números de tales sustituyentes.
- 30 El término "heterociclo", como se usa acá, intenta incluir sistemas de anillos de 5 ó 6 miembros, comprendidos dentro de la lista siguiente: bencimidazolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolacinilo, indazolilo,
- 35 isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo,

oxadiazolilo, oxazolilo, piracinilo, pirazolilo, piridopiridinilo, piridacinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, acetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidracepinilo, piperacinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

5 dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidroxadiazolilo, dihidroxazolilo, dihidropiracinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo,

10 dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroacetidinilo, metilendioxibenzoflo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidroisoquinolinilo y tetrahidrotienilo.

Como ejemplos del invento se presenta el uso de los compuestos divulgados en los Ejemplos y en esta sección.

15 Los compuestos específicos dentro del presente invento incluyen un compuesto seleccionado a partir del grupo que comprende los compuestos divulgados en los siguientes Ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como sus diastereómeros individuales.

Los compuestos mencionados son útiles en un método para inhibir la

20 enzima dipeptidil peptidasa-IV en un paciente como por ejemplo, un mamífero que necesita tal inhibición, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. El presente invento se ocupa del uso de los compuestos divulgados aquí como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

Además de los primates, como el ser humano, se puede tratar una

25 variedad de otros mamíferos de acuerdo con el método del presente invento. Por ejemplo, pueden tratarse mamíferos que incluyen, entre otros, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayos, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, de roedores o murfínicas. Sin embargo, el método también puede utilizarse en otras especies, tales como las aves (por ejemplo, los pollos).

30 El presente invento se ocupa, además, de un método para la elaboración de un medicamento destinado a inhibir la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV en el ser humano y los animales, que comprende combinar un compuesto del presente invento con un portador o diluyente farmacéutico.

El sujeto tratado con los métodos actuales generalmente es un

35 mamífero, preferiblemente un ser humano, de sexo masculino o femenino, en quien se

desea la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto mencionado que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano, que es buscada por el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico.

5 El término "composición", como se usa aquí, intenta indicar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Tal término, en relación con la composición farmacéutica, intenta incluir un producto que
10 comprende el o los ingredientes activos y el o los ingredientes inertes que formen el agente portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualesquiera de dos o más de los ingredientes o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con
15 ello, las composiciones farmacéuticas del presente invento comprenden cualquier composición formada por la mezcla de un compuesto del presente invento y un agente portador farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el agente portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la fórmula y no debe ser deletéreo para el individuo que lo reciba.

20 Debe entenderse que los términos "administración de" y/o "administrando un" compuesto, significan que se proporciona un compuesto del invento o un profármaco de un compuesto del invento al individuo que necesita el tratamiento.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con el presente invento,
25 como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV, puede demostrarse usando metodologías conocidas en la tecnología. Las constantes de inhibición se determinan como sigue. Se emplea una prueba fluorométrica continua con el substrato Gly-Pro-AMC, que es escindido por DP-IV para liberar el grupo AMC fluorescente que se separa. Los parámetros cinéticos que describen esta
30 reacción son los siguientes: $K_m = 50 \mu M$; $k_{cat} = 75 s^{-1}$; $k_{cat}/K_m = 1,5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$. Una reacción típica contiene aproximadamente 50 pM de enzima, 50 μM de Gly-Pro-AMC y tampón (HEPES 100 mM, pH 7,5, 0,1 mg/ml de ASB) en un volumen total de reacción de 100 μl . La liberación de AMC se vigila continuamente en un fluorómetro con placa de 96 pocillos, usando una longitud de onda de excitación de 360 nm y una
35 longitud de onda de emisión de 460 nm. Bajo estas condiciones, se producen

aproximadamente 0,8 μM de AMC en 30 minutos a 25 grados C. La enzima usada en estos estudios fue proteína humana soluble (excluyendo el dominio de transmembrana y la extensión citoplásmica) producida en un sistema de expresión de baculovirus (Bac-To-Bac, Gibco BRL). Las constantes cinéticas para la hidrólisis de Gly-Pro-AMC y PSG-1 demostraron corresponder a los valores publicados para la enzima nativa. Con el objeto de medir las constantes de disociación para los compuestos, se añadieron soluciones de inhibidor en DMSO a reacciones que contenían enzima y sustrato (la concentración final de DMSO es del 1%). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando las condiciones normales de reacción descritas antes. Con el objeto de determinar las constantes de disociación (K_i), las tasas de reacción se adecuaron por regresión no lineal, a la ecuación de Michaelis-Menton para inhibición competitiva. Los errores en la reproducción de las constantes de disociación típicamente son menores del doble.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos exhibieron actividad para inhibir la enzima dipeptidil peptidasa-IV en los ensayos mencionados, generalmente con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM . Tal resultado indica la actividad intrínseca de los compuestos en uso como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

La enzima dipeptidil peptidasa-IV (DP-IV) es una proteína de superficie celular que ha sido implicada en una amplia variedad de funciones biológicas. Presenta una amplia distribución tisular (intestino, riñón, hígado, páncreas, placenta, timo, bazo, células epiteliales, endotelio vascular, células linfoides y mieloides, suero) y niveles distintivos de expresión tisular y de tipo celular. La DP-IV es idéntica al marcador de activación de células T CD26, pudiendo dividir varios péptidos inmunorregulantes, endocrinos y neurológicos *in vitro*. Esto ha sugerido un papel potencial para esta peptidasa en una variedad de procesos patológicos en el ser humano y otras especies.

Por consiguiente, los compuestos de que se trata son útiles en un método para la prevención o el tratamiento de las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones.

Diabetes de tipo II y trastornos relacionados: Está bien establecido que las incretinas PSG-1 y PIG son inactivadas rápidamente *in vivo* por la DP-IV. Los estudios realizados con ratones deficientes en DP-IV^(+/) y los estudios clínicos preliminares

indican que la inhibición de DP-IV aumenta las concentraciones de PSG-1 y PIG en estado de equilibrio dinámico, dando lugar a una tolerancia mejor a la glucosa. Por analogía con PSG-1 y PIG, es probable que otros péptidos de la familia del glucagón implicados en regular la glucosa, también sean inactivados por la DP-IV (por ejemplo, PACAP, glucagón). La inactivación de estos péptidos por la DP-IV también puede desempeñar un papel en la homeostasis de la glucosa.

Por lo tanto, los inhibidores de DP-IV del presente invento son útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo II y en el tratamiento y prevención de las numerosas afecciones que con frecuencia acompañan a la diabetes de tipo II, entre ellas el síndrome X metabólico, la hipoglucemia reactiva y la dislipidemia diabética. La obesidad, que se examina más abajo, es otro trastorno que se observa con frecuencia con la diabetes de tipo II y que tal vez responda al tratamiento con los compuestos de este invento.

Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones se relacionan con la diabetes de tipo 2 y, por lo tanto, se pueden tratar, controlar o, en ciertos casos, prevenir mediante el tratamiento con los compuestos de este invento: (1) hiperglucemia, (2) poca tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) concentraciones bajas de colesterol HDL, (11) concentraciones altas de colesterol LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) recurrencia de la estenosis vascular, (14) síndrome de intestino irritable, (15) enfermedad intestinal inflamatoria, con inclusión de enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, (16) otros trastornos inflamatorios, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerante, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome poliquístico ovárico) y otros trastornos en los cuales la resistencia a la insulina es un componente.

Obesidad: Los inhibidores de DP-IV pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad. Esta aserción se basa en la observación de los efectos inhibidores de la ingestión de alimentos y del vaciado gástrico de PSG-1 y PSG-2. La administración exógena de PSG-1 en el ser humano reduce significativamente la ingestión de alimentos y demora el vaciado gástrico (Am. J. Physiol. 277, R910-R916 (1999)). La administración ICV de PSG-1 a ratas y ratones también ejerce efectos profundos sobre la ingestión de alimentos (Nature Medicine 2, 1254-1258 (1996)). Esta inhibición de

la alimentación no se observa en ratones GLP-1R^(+/+), indicando que dichos efectos son mediados a través de los receptores cerebrales de PSG-1. Por analogía con PSG-1, es probable que el PSG-2 también sea regulado por DP-IV. La administración ICV de PSG-2 también inhibe la ingestión de alimentos, en forma similar a los efectos observados con PSG-1 (Nature Medicine 6, 802-807 (2000)).

Deficiencia de hormona del crecimiento: La inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento, de acuerdo con la hipótesis de que el factor de liberación de hormona del crecimiento (FLHC), un péptido que estimula la liberación de hormona del crecimiento desde la pituitaria anterior, es dividido por la enzima DP-IV *in vivo* (WO 00/56297). Los siguientes datos ofrecen evidencia de que el FLHC es un sustrato endógeno: (1) el FLHC es dividido eficientemente *in vitro* para generar el producto inactivo FLHC[3-44] (BBA 1122, 147-153 (1992)); (2) El FLHC es degradado rápidamente en el plasma a FLHC[3-44], lo que es prevenido por la diprotina A inhibidora de DP-IV, y (3) FLHC[3-44] se encuentra en el plasma de un cerdo transgénico FLHC humano (J. Clin. Invest. 83, 1533-1540 (1989)). Por lo tanto, los inhibidores de DP-IV tal vez sean útiles para el mismo espectro de indicaciones que se ha considerado para los secretagogos de hormona del crecimiento.

Lesión intestinal: El potencial para el uso de inhibidores de DP-IV para el tratamiento de la lesión intestinal, es sugerido por los resultados de estudios que indican que el péptido 2 similar al glucagón (PSG-2), un sustrato endógeno probable para la DP-IV, tal vez exhiba efectos tróficos sobre el epitelio intestinal (Regulatory Peptides 90, 27-32 (2000)). La administración de PSG-2 causa aumento de masa del intestino delgado en los roedores y atenúa la lesión intestinal en los modelos de colitis y enteritis en los roedores.

Inmunodepresión: La inhibición de DP-IV puede ser útil para modular la respuesta del sistema inmunológico, de acuerdo con estudios que implican a la enzima DP-IV en la activación de células T y en el procesamiento de la quimiocina y con la eficacia de los inhibidores de DP-IV en modelos *in vivo* de enfermedad. La DP-IV ha demostrado ser idéntica a CD26, un marcador de superficie celular para las células inmunes activadas. La expresión de CD26 es regulada por el estado de diferenciación y activación de las células inmunes. Generalmente se acepta que CD26 funciona como una molécula

coestimulante en modelos *in vitro* de activación de células T. Numerosas quimiocinas contienen prolina en la penúltima posición, presuntamente para protegerse de la degradación causada por aminopeptidasas no específicas. Muchas de éstas han demostrado ser procesadas *in vitro* por la DP-IV. En varios casos (RATNES, LD78-beta, MDC, eotaxina, SDF-1alfa), la escisión da lugar a una actividad alterada en las pruebas de quimiotaxis y señalización. La selectividad de receptores también parece ser modificada en algunos casos (RATNES). Se han identificado múltiples formas truncadas en la terminal N de numerosas quimiocinas, en sistemas de cultivos celulares *in vitro*, entre ellas los productos previstos de la hidrólisis por DP-IV.

Los inhibidores de la DP-IV demostraron ser inmunodepresores eficaces en modelos animales de trasplante y artritis. La prodipina (Pro-Pro-difenil fosfonato), un inhibidor irreversible de la DP-IV, demostró aumentar al doble la supervivencia del aloinjerto cardíaco en las ratas, desde el día 7 al 14 (Transplantation 63, 1495-1500 (1997)). Los inhibidores de la DP-IV se han sometido a prueba en artritis inducida por colágeno y alquildiamina en ratas, habiendo demostrado una atenuación estadísticamente significativa de la tumefacción de la pata trasera en este modelo (Int. J. Immunopharmacology 19, 15-24 (1997), Immunopharmacology 40, 21-26 (1998)). La DP-IV es regulada en aumento en numerosas enfermedades autoinmunes, entre ellas la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto (Immunology Today 20, 367-375 (1999)).

Infección por el VIH: La inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o la prevención de la infección por el VIH o el SIDA debido a que numerosas quimiocinas que inhiben la entrada del VIH en la célula son substratos potenciales para la DP-IV (Immunology Today 20, 367-375 (1999)). En el caso de SDF-1alfa, la escisión reduce la actividad antiviral (PNAS 95, 6331-6 (1998)). Por ende, la estabilización de SDF-1alfa por inhibición de la DP-IV probablemente reduciría la infecciosidad del VIH.

Hematopoyesis: La inhibición de DP-IV tal vez sea útil para el tratamiento o la prevención de la hematopoyesis debido a que es probable que la DP-IV esté implicada en este proceso. Un inhibidor de la DP-IV, Val-Boro-Pro, estimuló la hematopoyesis en un modelo murino de neutropenia inducida por ciclofosfamida (WO 99/56753).

Trastornos neuronales: La inhibición de la DP-IV podría ser útil para el tratamiento o la prevención de varios trastornos neuronales o psiquiátricos debido a que la DP-IV

- escinde numerosos péptidos implicados en una variedad de procesos neuronales *in vitro*. Por consiguiente, un inhibidor de la DP-IV podría tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos neuronales. La endomorfina-2, la beta-casomorfina y la sustancia P han demostrado ser sustratos para DP-IV *in vitro*. En todos los casos, la escisión *in vitro* es muy eficiente, con $k_{cat}/K_m \sim 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ o mayor. En un modelo de prueba de salto por choque eléctrico para examinar la analgesia en ratas, un inhibidor de la DP-IV mostró un efecto significativo que fue independiente de la presencia de la endomorfina-2 exógena (Brain Research 815, 278-286 (1999)).
- 5
- 10 Invasión tumoral y metástasis: La inhibición de la DP-IV puede ser útil para el tratamiento o la prevención de la invasión tumoral y metástasis debido a que se ha observado un aumento o reducción en la expresión de varias ectopeptidasas, entre ellas DP-IV, durante la transformación de células normales a un fenotipo maligno (J. Exp. Med, 190, 301-305 (1999)). La regulación de estas proteínas en aumento o
- 15 reducción parece ser específica para el tejido y para el tipo de célula. Por ejemplo, se ha observado una expresión mayor de CD26/DP-IV en linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda de células T, carcinomas tiroideos derivados de células, carcinomas de células basales y carcinomas de mama. Por ende, los inhibidores de DP-IV pueden presentar utilidad en el tratamiento de dichos carcinomas.
- 20
- Hipertrofia prostática benigna: La inhibición de la DP-IV puede ser útil para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna debido a que se observó un aumento de la actividad de DP-IV en tejidos prostáticos tomados de pacientes con HPB (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333-338 (1992)).
- 25
- Motilidad del semen/anticoncepción masculina: La inhibición de DP-IV tal vez sea útil para alterar la motilidad del semen y para anticoncepción masculina ya que los prostatosomas del líquido seminal – organelas derivadas de la próstata que son importantes para la motilidad del semen – poseen concentraciones muy altas de
- 30 actividad de DP-IV (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333-338 (1992)).
- Gingivitis: La inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de la gingivitis debido a que se encontró actividad de DP-IV en líquido crevicular gingival que, en algunos estudios, se relacionó con la severidad de la enfermedad periodontal (Arch. Oral Biol. 37, 167-173 (1992)).
- 35

Osteoporosis: La inhibición de DP-IV tal vez sea útil para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis porque los receptores de PIG están presentes en los osteoblastos.

5

Los compuestos del presente invento son útiles en el tratamiento o la prevención de una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: (1) hyperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) concentraciones bajas de colesterol HDL, (11) concentraciones altas de colesterol LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) recurrencia de la estenosis vascular, (14) síndrome de intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria intestinal con inclusión de enfermedad de Crohn y colitis ulcerante, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerante, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome poliquístico ovárico), (25) diabetes de tipo II, (26) deficiencia de hormona del crecimiento, (27) neutropenia, (28) trastornos neuronales, (29) metástasis tumoral, (30) hipertrofia prostática benigna, (32) gingivitis, (33) hipertensión, (34) osteoporosis y otras afecciones que pueden ser tratadas o prevenidas mediante la inhibición de DP-IV.

Los compuestos de que se trata son útiles además, en un método para la prevención o el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados, en combinación con otros agentes.

25

Los compuestos del presente invento pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de enfermedades o afecciones para los cuales podrían ser útiles los compuestos de la fórmula I o los otros agentes pudieran ser útiles, donde la combinación de los fármacos fuese más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Estos otros fármacos pueden administrarse usando una vía y en una cantidad usada normalmente para tal fin, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica en posología unitaria, que contenga los otros agentes y el compuesto de la fórmula I. Sin embargo, el tratamiento combinado puede incluir también terapias en que el compuesto de la fórmula I y uno o más medicamentos adicionales se administren en programas posológicos diferentes, que se superponen. También se contempla que, cuando se use en combinación con uno o más ingredientes activos

30

35

adicionales, los compuestos del presente invento y los otros ingredientes activos puedan usarse en dosis menores que cuando cada uno se usa por sí solo. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas del presente invento incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la fórmula I.

- 5 Los ejemplos de otros ingredientes activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la fórmula I, ya sea por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, entre otros:
- (a) otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);
 - (b) sensibilizantes a la insulina, con inclusión de (i) agonistas de RAPPy como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos de RAPP, entre ellos los agonistas dobles RAPP α /y como KRP-297 y agonistas de RAPP α como los derivados del ácido fenoffbrico (gemfibrocilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (ii) biguanidas como metformina y penformina e inhibidores de la (iii) fosfatasa-1B
 - 10 15 20 25 30 35
 - proteín tirosfínica (PTP-1B);
 - (c) insulina o miméticos insulínicos;
 - (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina, como tolbutamida y glipicida, meglitinida y materiales relacionados;
 - (e) inhibidores de la α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa);
 - (f) antagonistas del receptor de glucagón como los divulgados en WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810;
 - (g) PSG-1, miméticos de PSG-1 y agonistas de receptores de PSG-1 como los divulgados en WO00/42026 y WO00/59887;
 - (h) PIG y miméticos de PIG como los divulgados en WO00/58360 y agonistas de receptores PIG;
 - (i) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas de receptor 3 PACAP como los divulgados en WO 01/23420;
 - (j) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrán de vinculación cruzada), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una de sus sales, (iv) agonistas de RAPP α como derivados del ácido fenoffbrico (gemfibrocilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas dobles de RAPP α /y como KRP-297, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol como beta-

sitosterol y ecetimiba, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, como avasimiba y (viii) antioxidantes, como probucol;

(k) agonistas de RAPP δ , como los divulgados en WO97/28149;

(l) compuestos contra la obesidad como fenfluramina,

5 dexfenfluramina, pentermina, sibutramina, orlistat, inhibidores de neuropéptido Y5 y agonistas de receptores β_3 adrenérgicos;

(m) un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal, y

(n) agentes destinados a usarse en afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina e

10 inhibidores selectivos de la cicloxigenasa 2.

Las combinaciones mencionadas incluyen combinaciones de un compuesto del presente invento no sólo con otro compuesto activo individual sino con dos o más compuestos activos adicionales. Los ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos que presentan la fórmula I, con dos o más compuestos
15 activos seleccionados a partir de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de RAPP, inhibidores de PTP-1B, otros inhibidores de la DP-IV y compuestos contra la obesidad.

Similarmente, los compuestos del presente invento pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/la prevención/la
20 supresión o la paliación de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos del presente invento. Dichos fármacos adicionales pueden administrarse por una vía y en una cantidad usadas comúnmente para tal fin, contemporánea o secuencialmente con un compuesto del presente invento. Cuando se usa un compuesto del presente invento contemporáneamente con uno o más fármacos adicionales, se
25 prefiere una composición farmacéutica que contenga estos otros agentes, además del compuesto del presente invento. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas del presente invento incluyen las que contienen también uno o más ingredientes activos, además de un compuesto del presente invento.

La proporción en peso del compuesto del presente invento al segundo
30 ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por ejemplo, cuando un compuesto del presente invento se combine con otro agente, la proporción en peso del compuesto del presente invento al del otro agente, generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de
35 aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un

compuesto del presente invento y otros ingredientes activos, generalmente también estarán dentro de los límites previamente mencionados pero en cada caso deberá usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

- 5 En tales combinaciones el compuesto del presente invento y otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser previa, concurrente o subsiguiente a la administración del o de los otros agentes.

- 10 Los compuestos del presente invento pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, por inyección intracisternal o por infusión, por inyección subcutánea o mediante implantación), por rociado para inhalación, usando las vías nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica de administración y pudiendo elaborarse por sí solos o en conjunción, en formulaciones posológicas adecuadas que contengan portadores convencionales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, coadyuvantes y vehículos
- 15 apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, como los ratones, ratas, caballos, ganado bovino, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos del presente invento son eficaces para usar en el ser humano.

- 20 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de este invento pueden presentarse convenientemente en forma de unidades posológicas y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de traer el ingrediente activo a asociarse con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan fomentando un
- 25 contacto uniforme e íntimo del ingrediente activo con un portador líquido o uno sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, introduciendo al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objetivo activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o el estado de las enfermedades. Como se usa aquí, el término
- 30 "composición" trata de comprender un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado directo o indirecto de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 35 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas,

grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes y elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la tecnología para la elaboración de composiciones farmacéuticas y tales

5 composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que comprende agentes edulcorantes, agentes saboreadores, agentes colorantes y agentes conservadores para ofrecer preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no

10 tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la elaboración en tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden o no

15 ser laminadas usando técnicas conocidas, para demorar la desintegración y la absorción en el sistema gastrointestinal y, por consiguiente, ofrecer una acción sostenida durante un tiempo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material para causar demoras, como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También pueden laminarse usando las técnicas descritas en las Patentes de

20 EE.UU. N° 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para obtener tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como

25 cápsulas de gelatina blanda, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos como una mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica,

30 metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia. Los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por

35 ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno

con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, como el monoleato de polioxietilén sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monoleato de polietilén sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más
5 agentes conservadores, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el
ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva,
10 aceite de ajonjolí o aceite de coco o en un aceite mineral, como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, como los mencionados antes, y los saborizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral de buen sabor. Estas composiciones pueden ser conservadas
15 añadiendo un agente antioxidante, por ejemplo, ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa con el añadido de agua, proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más agentes conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de
20 suspensión adecuados son ejemplificados por los mencionados antes. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal,
25 por ejemplo, aceite de oliva o de maní o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de los mismos. Los agentes emulsificantes pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monoleato de sorbitán y productos de
30 condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monoleato de polioxietilén sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, glicol propilénico, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden

contener también un agente demulcente, uno conservador y otros agentes saboreadores y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa inyectable estéril o una suspensión oleaginosa. La suspensión
5 puede formularse de acuerdo con la tecnología conocida, usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados, mencionados antes. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable,
10 por ejemplo, como una solución en 1,3-bután diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear, se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles, fijos, se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo soso, con inclusión de los mono o diglicéridos
15 sintéticos. Además, los ácidos grasos, como el ácido oleico, encuentran usos en la preparación de productos inyectables.

Los compuestos del presente invento también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del medicamento. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y
20 que, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Tales materiales comprenden mantequilla de cacao y glicoles polietilénicos.

Para el uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc. que contienen los compuestos del presente invento. (Para los fines de esta solicitud, se incluirán lavados bucales y gárgaras.)

25 La composición farmacéutica y el método del presente invento pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, como se indica en este documento, que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas antes.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que necesitan la
30 inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV, el nivel posológico apropiado generalmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente, por día, que puede administrarse en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, la posología será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferiblemente, será de alrededor de 0,5 a
35 alrededor de 100 mg/kg por día. Una posología adecuada puede ser de

aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día o aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de estos límites, la posología puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ó 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan en forma de tabletas que contienen

5 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la posología al paciente que se va a tratar. Los compuestos pueden ser administrados según un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

10 Cuando se esté tratando o previniendo la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las cuales están indicados los compuestos del presente invento, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos del presente invento se administran a una posología diaria de entre aproximadamente 0,1 miligramo a aproximadamente 100

15 miligramos por kilogramo de peso corporal animal, preferiblemente administrados como una sola dosis diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la posología diaria total es de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 50 miligramos. En el caso

20 de un ser humano adulto de 70 kg de peso corporal, la dosis diaria total generalmente será de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen posológico puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Se entenderá, sin embargo, que el tamaño específico de la dosis y la frecuencia de la administración para cualquier paciente dado, podrán variar y

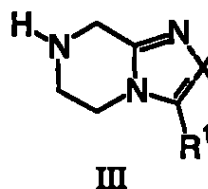
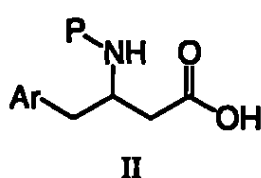
25 dependerán de varios factores, entre ellos la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modalidad y hora de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, severidad de la afección de que se trata y la terapia primaria del anfitrión.

30 En los siguientes Esquemas y Ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de este invento. Las materias primas se preparan de acuerdo con los procedimientos conocidos en la tecnología o como se indica en este documento.

Los compuestos del presente invento pueden prepararse a partir de

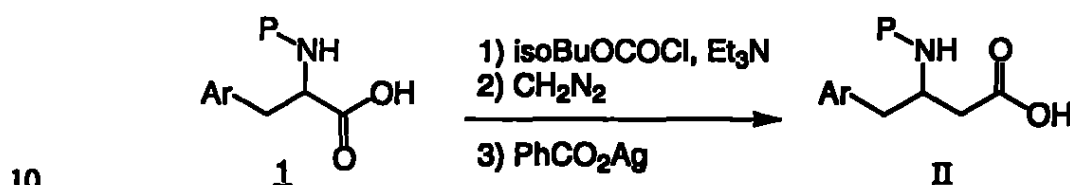
35 beta-aminoácidos intermedios, como los de la fórmula II, e intermedios heterocíclicos

sustituídos tales como los de la fórmula III, usando condiciones estándares de acoplamiento de péptidos seguidas de desprotección. La preparación de estos agentes intermedios se describe en los esquemas siguientes.



- 5 donde Ar, X y R¹ son como se definió antes y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

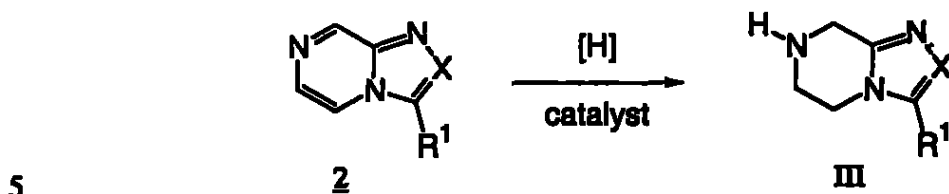
ESQUEMA 1



- Los compuestos de fórmula II están disponibles comercialmente, son conocidos en las publicaciones o pueden prepararse convenientemente por una variedad de métodos bien conocidos por los expertos en la tecnología. En el Esquema 1 se presenta una ruta común. El ácido 1, que puede estar disponible comercialmente o prepararse fácilmente a partir del aminoácido correspondiente mediante protección usando, por ejemplo, di-*tert*-butil-dicarbonato (para P = Boc), cloruro carbobenciloxi (para P = Cbz) o *N*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (para P = Fmoc), es tratado con cloroformato de isobutilo y una base tal como trietilamina o diisopropietilamina, seguida de diazometano. La diazocetona resultante se trata entonces con benzoato de plata en un disolvente como, por ejemplo, metanol o dioxano acuoso y puede estar sujeto a sonicación según el procedimiento de Sewald y colab., *Synthesis*, 837 (1997) para proporcionar el beta-aminoácido II. Como lo entenderán los expertos en la tecnología, para la preparación de beta-aminoácidos II enantioméricamente puros, se pueden usar alfa-aminoácidos enantioméricamente puros 1. Otras rutas para estos compuestos pueden hallarse en los siguientes análisis críticos: E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, [Síntesis
- 15
- 20
- 25

enantioselectiva de beta-aminoácidos], Ed., Wiley-VCH, New York: 1997, Juaristi y colab., *Aldrichimica Acta*, 27, 3 (1994), Cole y colab., *Tetrahedron*, 32, 9517 (1994).

ESQUEMA 2



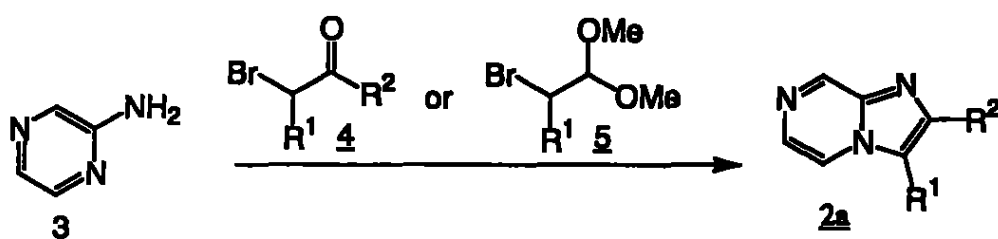
[Clave]

catalyst = catalizador

10 Los compuestos III están disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o pueden prepararse convenientemente por una variedad de métodos conocidos por los expertos en la tecnología. Un método conveniente se presenta en el Esquema 2. El derivado no saturado **2** se reduce, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno gaseoso y un catalizador como paladio sobre carbono u óxido de platino en un disolvente tal como metanol o etanol, para dar el compuesto III.

15

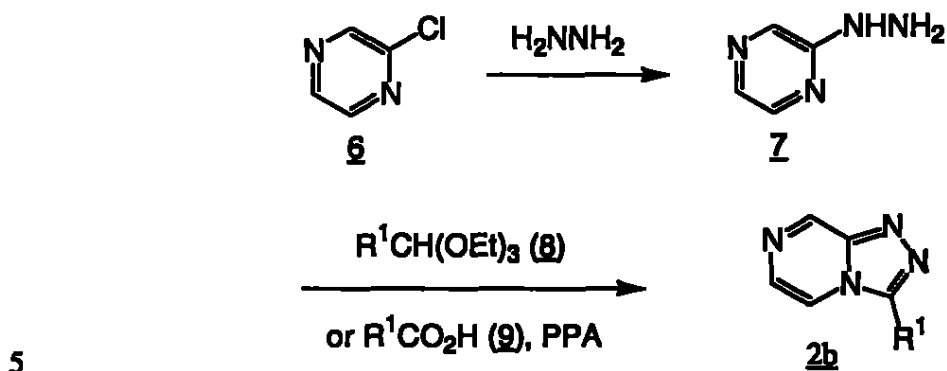
ESQUEMA 3



20 Los agentes intermedios **2**, del Esquema 2, están también disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o pueden prepararse convenientemente mediante una variedad de métodos conocidos por los expertos en la tecnología. Uno de estos métodos, cuando X es CR² se presenta en el Esquema 3. La aminopiracina **3** se trata con una 2-halocetona, por ejemplo, 2-bromocetona **4** en un disolvente tal como metanol o etanol, para dar el agente intermedio **2a**. Alternativamente, para la preparación del agente intermedio **2a** donde R² es H, se puede emplear 2-bromo-

dimetilacetal 5 y una cantidad catalítica de ácido como, por ejemplo, ácido clorhídrico en vez del agente intermedio 4.

ESQUEMA 4



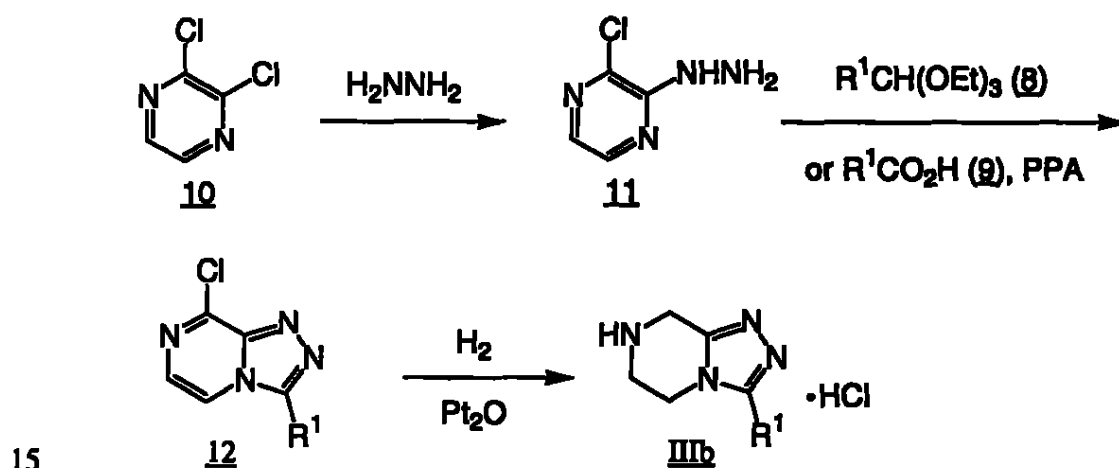
[Clave]

or = o

En el Esquema 4 se presenta un método conveniente para la preparación del agente intermedio 2b, donde X es N. La cloropiracina 6 se trata con hidracina para dar hidracinopiracina 7. El compuesto 7 puede condensarse con un ortoéster, por ejemplo, trietil ortoéster 8, para dar 2b o con un ácido carboxílico 9 en ácido polifosfórico a temperaturas elevadas, para dar 2b.

10

ESQUEMA 5



[Clave]

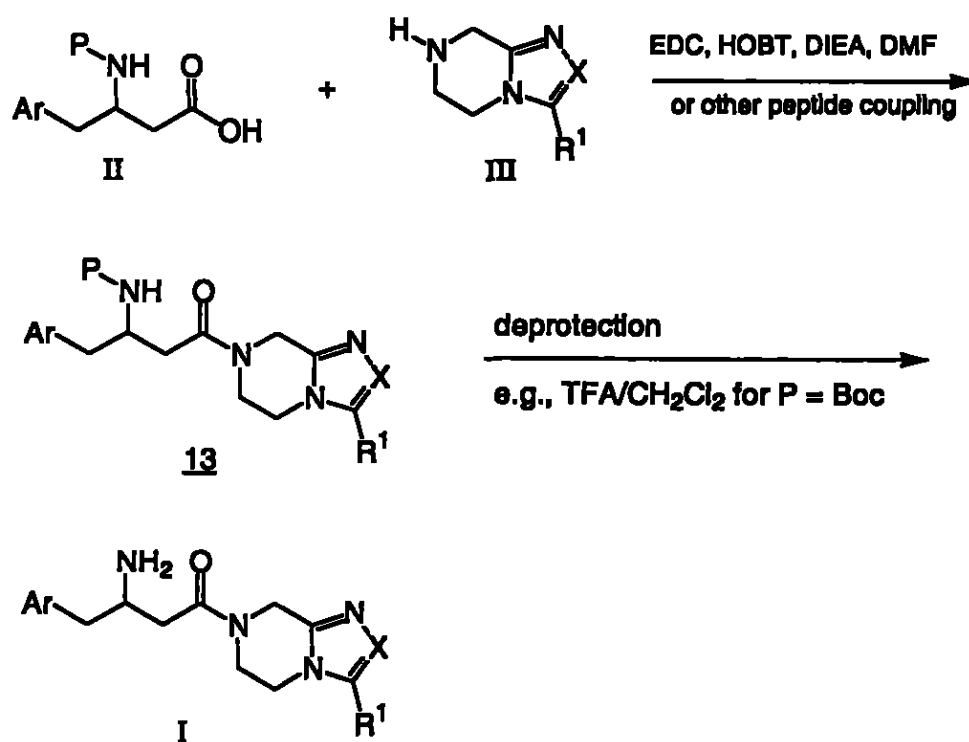
or = o

HCl = ClH

- En el Esquema 5 se presenta otra vía para la preparación del compuesto IIIb, donde X es N. El compuesto 12 se prepara de acuerdo con el método indicado antes, empleando dicloropiracina 10 en vez de cloropiracina 6. A continuación, el compuesto 12 se somete a hidrogenación catalítica usando un catalizador como, por ejemplo, el óxido de platino para dar el compuesto IIIb como su sal monoclorhidrato.

10

ESQUEMA 6



[Clave]

or other peptide coupling = u otro acoplamiento peptídico

deprotection = desprotección

- 15 e.g., TFA/CH₂Cl₂ for P = Boc = por ejemplo, TFA/CH₂Cl₂ para P = Boc

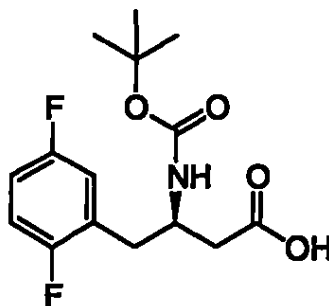
Los compuestos intermedios II y III se acoplan bajo condiciones estándares de acoplamiento de péptidos, por ejemplo, usando 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y una base,

generalmente diisopropiletilamina, en un disolvente del tipo de N,N-dimetilformamida (DMF) o diclorometano, por 3 a 48 horas a temperatura ambiente, para dar el agente intermedio 13 como se indica en el Esquema 6. El grupo protector se extrae entonces con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno metanólico en el caso de Boc para dar la amina deseada I. El producto se purifica de los productos secundarios indeseables, si es necesario, mediante recristalización, trituración, cromatografía preparatoria en capa delgada, cromatografía instantánea en gel de sílice, como lo describen W. C. Still y colab., *J. Org. Chem.* 43, 2923 (1978), o por CLAR. Los compuestos que se purifican por CLAR pueden aislarse en forma de la sal correspondiente. La purificación de agentes intermedios se logra de la misma manera.

En algunos casos, el agente intermedio 13, de la reacción de acoplamiento descrita en el Esquema 6, puede ser modificada aún más antes de extraer el grupo protector, por ejemplo, mediante manipulación de los sustituyentes en X o R¹. Estas manipulaciones pueden incluir, entre otras, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación y de hidrólisis, comúnmente conocidas por los expertos en la tecnología.

En algunos caso, el orden en que se realizan los esquemas de reacción previos, puede variar para facilitar la reacción o para evitar los productos de reacción indeseables. Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de que el invento se pueda entender más completamente. Estos ejemplos sólo son ilustrativos y no deben entenderse como limitando el invento en modo alguno.

AGENTE INTERMEDIO 1



Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico

Paso A. (R,S)-N-(1,1-Dimetiletoxicarbonil)-2,5-difluorofenilalanina

A una solución de 0,5 g (2,49 mmol) de 2,5-difluoro-DL-fenilalanina en 5 ml de *tert*-butanol, se añadieron secuencialmente 1,5 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N y 543 mg de dicarbonato di-*tert*-butilico. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 97:2:1 diclorometano:metanol:ácido acético) para dar 671 mg del compuesto del título. MS 302 (M + 1).

10 **Paso B: (R,S)-3-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-1-diazo-4-(2,5-difluorofenil)bután-2-ona**

A una solución de 2,23 g (7,4 mmol) de (R,S)-N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2,5-difluorofenilalanina en 100 ml de éter dietílico a 0 °C, se añadieron secuencialmente 1,37 ml (8,1 mmol) de trietilamina y 0,931 ml (7,5 mmol) de cloroformato de isobutilo y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. A continuación se añadió una solución etérea fría de diazometano hasta que el color amarillo persistiera y se continuó agitando durante otras 16 horas. El diazometano en exceso se apagó añadiendo ácido acético gota a gota y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se desecó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (gel de sílice, 4:1 hexano:acetato de etilo) dio 1,5 g de diazocetona. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03-6,95 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 5,43 (bs, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

25

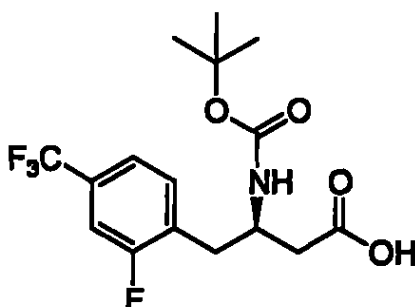
Paso C: Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico

A una solución de 2,14 g (6,58 mmol) de (R,S)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)-amino]-1-diazo-4-(2,5-difluorofenil)bután-2-ona disuelta en 100 ml de metanol a -30 °C, se añadieron secuencialmente 3,3 ml (19 mmol) de diisopropiletilamina y 302 mg (1,32 mmol) de benzoato de plata. La reacción se agitó por 90 minutos antes de diluir con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se desecó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y los enantiómeros se separaron usando CLAR quiral preparativa (columna Chiralpak AD,

35

etanol al 5% en hexanos) para dar 550 mg del enantiómero (*R*) deseado, que eluyó en primer lugar. Este material se disolvió en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano:metanol:hidróxido de litio acuoso 1N (3:1:1) y se agitó a 50° C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico diluido al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se desecaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar 360 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,10 (bs, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

AGENTE INTERMEDIO 2



Ácido (3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-butanoico

Paso A. (2*R*,5*S*)-2,5-Dihidro-3,6-dimetoxi-2-(2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bencil)-5-isopropilpiracina

A una solución de 3,32 g (18 mmol) de (2*S*)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpiracina disponible comercialmente, en 100 ml de tetrahidrofurano a -70 °C, se añadieron 12 ml (19 mmol) de una solución 1,6M de butilitio en hexanos. Después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos, se añadieron 5 g (19,5 mmol) de bromuro de 2-fluoro-4-trifluorometilbencilo en 20 ml de tetrahidrofurano y se continuó agitando durante 3 horas antes de calentar la reacción a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua, se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo al 0 a 5% en hexanos) dio 5,5 g del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,25 (m, 3H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H),

3,60 (t, 1H, J = 3,4 Hz), 3,33 (dd, 1H, J = 4,6, 13,5 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 7, 13,5 Hz), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,0 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,66 (d, 3H, J = 7 Hz).

Paso B: Éster metílico de (R)-N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)fenil-alanina

- 5 A una solución de 5,5 g (15 mmol) de (2R,5S)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-(2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bencil)-5-isopropilpiracina en 50 ml de una mezcla de acetonitrilo:diclorometano (10:1) se añadieron 80 ml de ácido trifluoroacético acuoso 1N. La reacción se agitó durante 6 horas y los disolventes orgánicos se extrajeron al vacío. Se añadió carbonato de sodio hasta que la solución se volvió básica (>pH 8) y luego se diluyó con 100 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 10 g (46 mmol) de dicarbonato di-*tert*-butílico. La suspensión resultante se agitó durante 16 horas, se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexanos) dio 5,1 g del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 3H), 5,10 (bd, 1H), 4,65-3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Paso C: (R)-N-(1,1-Dimetiletoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)fenil-alanina

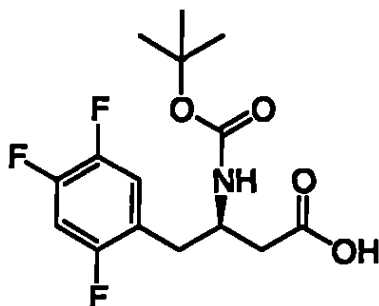
- 20 Una solución de 5,1 g (14 mmol) de éster metílico de (R,S)-N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)fenilalanina en 350 ml de una mezcla de tetrahidrofurano: metanol:hidróxido de litio 1N (3:1:1) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico diluido al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se desecaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar 4,8 g del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H, J = 9,6, 13,5 Hz), 1,44 (s, 9H).

Paso D: Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]butanoico

A una solución de 3,4 g (9,7 mmol) del producto obtenido en el Paso C en 60 ml de tetrahidrofurano a 0 °C, se añadieron secuencialmente 2,3 ml (13 mmol) de diisopropiletilamina y 1,7 ml (13 mmol) de cloroformato isobutílico y la reacción

- se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación se añadió una solución etérea fría de diazometano hasta que el color amarillo persistiera y se continuó agitando durante otras 16 horas. El diazometano en exceso se apagó añadiendo ácido acético gota a gota y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se desecó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 9:1) dio 0,5 g de diazocetona. A una solución de 0,5 g (1,33 mmol) de la diazocetona disuelta en 100 ml de metanol a 0 °C se añadieron secuencialmente 0,7 ml (4 mmol) de diisopropiletilamina y 32 mg (0,13 mmol) de benzoato de plata. La reacción se agitó por 2 horas antes de diluir con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se desecó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se disolvió en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano:metanol:hidróxido de litio acuoso 1N (3:1:1) y se agitó a 50 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico diluido al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se desecaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar 410 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso blanco. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,47-7,33 (m, 3H), 4,88 (bs, 1H), 4,26-3,98 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

AGENTE INTERMEDIO 3



- 25 Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico

Paso A. (2S, 5R)-2,5-Dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-(2',4',5'trifluorobencil)-piracina

El compuesto del título (3,81 g) se preparó a partir de 3,42 g (18,5 mmol) de (2*S*)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpiracina usando el procedimiento descrito para el agente intermedio 2, Paso A. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,64 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, J = 8 Hz), 0,62 (d, 3H, J = 8 Hz).

Paso B: Éster metílico de (R)-N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina

A una solución de 3,81 g (11,6 mmol) de (2*S*, 5*R*)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-(2',4',5'-trifluoro-bencil)piracina en 20 ml de acetonitrilo se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 2N. La reacción se agitó durante 72 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de diclorometano y 10 ml (72 mmol) de trietilamina y se añadieron 9,68 g (44,8 mmol) de dicarbonato di-*tert*-butílico. La reacción se agitó durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1N y salmuera. La fase orgánica se desecó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía instantánea (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo 9:1) para dar 2,41 g del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Paso C: (R)-N-(1,1-Dimetiletoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina

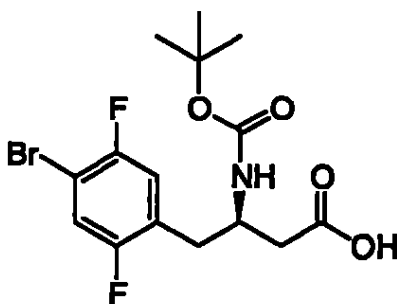
El compuesto del título (2,01 g) se preparó a partir de 2,41 g (7,5 mol) de éster metílico de (R)-N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina usando el procedimiento descrito para el agente intermedio 2, Paso C. MS (M + 1)-BOC 220,9.

Paso D: Ácido (3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoico

A una solución de 0,37 g (1,16 mmol) de (R)-N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina en 10 ml de éter dietílico a -20 °C, se añadieron secuencialmente 0,193 ml (1,3 mmol) de trietilamina y 0,18 ml (1,3 mmol) de cloroformato isobutílico y la reacción se agitó a esta temperatura por 15 minutos. A continuación se añadió una solución etérea fría de diazometano hasta que el color amarillo persistiera y se continuó agitando durante una hora más. El diazometano en exceso se apagó añadiendo ácido acético gota a gota y la reacción se diluyó con

acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se desecó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía instantánea (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 3:1) dio 0,36 g de diazocetona. A una solución de 0,35 g (1,15 mmol) de la diazocetona disuelta en 12 ml de 1,4-dioxano: agua (5:1) se añadieron 26 mg (0,113 mmol) de benzoato de plata. La solución obtenida se sometió a ultrasonido por 2 horas antes de diluir con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1N y salmuera, se desecó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano:metanol:ácido acético 97:2:1) dio 401 mg del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,06 (bs, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

AGENTE INTERMEDIO 4



Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-butanoico

Paso A. Bromuro de 4-bromo-2,5-difluorobencilo

A una solución de 2 g (8,44 mmol) de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (preparada de acuerdo con el procedimiento de Ishikawa y colab., *Kogyo Kagaku Zasshi*, págs. 972-979, 1970) en 20 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 40 ml de una solución 1M de complejo de borano-tetrahidrofurano. La solución se calentó a reflujo durante 64 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 100 ml de metanol. La reacción se calentó entonces por otras 2 horas, se enfrió y se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía instantánea (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 9:1) dio 1,6 g de alcohol 4-bromo-2,5-difluorobencílico. A una solución de 1,3 g (5,6 mmol) de alcohol 4-bromo-2,5-

5 difluorobencílico en 20 ml de diclorometano a 0 °C, se añadieron 2,27 g (6,7 mmol) de tetrabromuro de carbono y 1,8 g (6,7 mmol) de trifenilfosfina. La reacción se agitó durante 2 horas a esta temperatura, el disolvente se extrajo al vacío y el residuo se agitó con 100 ml de éter dietílico. La solución se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía instantánea (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 9:1) para dar 1,5 g del compuesto del título.

Paso B: (2S, 5R)-2,5-Dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-(4'-bromo-2',5'-difluorobencil)piracina

10 El compuesto del título (1,61 g) se preparó a partir de 0,865 g (4,7 mmol) de bromuro de (2S)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpiracina y 1,5 g (5,2 mmol) de bromuro de 4-bromo-2,5-difluorobencilo usando el procedimiento descrito para el agente intermedio 2, Paso A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, 4H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,96-
15 2,90 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,01 (d, 3H, J = 8 Hz), 0,65 (d, 3H, J = 8 Hz).

Paso C: Éster metílico de (R)-N-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)-4-bromo-2,5-difluorofenilalanina

20 A una solución de 1,61 g (4,14 mmol) de (2S, 5R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-(4'-bromo-2',5'-difluorobencil)piracina en 10 ml de acetonitrilo, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 2N. La reacción se agitó durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de diclorometano y 5,6 ml (40 mmol) de trietilamina y se añadieron 2,2 g (10 mmol) de dicarbonato di-
25 *tert*-butílico. La reacción se agitó durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se desecó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía instantánea (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo 9:1) para dar 1,22 g del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-
30 7,15 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Paso D: (R)-N-(1,1-Dimetiletotoxicarbonil)-4-bromo-2,5-difluorofenilalanina

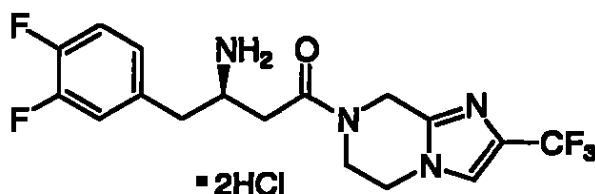
El compuesto del título (1,34 g) se preparó a partir de 1,4 g (3,5 mmol) de éster metílico de (R)-N-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)-4-bromo-2,5-

diifluorofenilalanina usando el procedimiento descrito para el agente intermedio 2, Paso C. MS (M + 1) 380,3 y 382,3.

Paso E: Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(4'-bromo-2',5'-difluorofenil)butanoico

El compuesto del título (0,36 g) se preparó a partir de 0,6 g (1,57 mmol) de (R)-N-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-4-bromo-2,5-diifluorofenilalanina usando el procedimiento descrito para el agente intermedio 3, Paso D. MS (M + 1) 394,1 y 396,1.

EJEMPLO 1



[Clave]

HCl = ClH

Diclorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)butanoyl]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina

Paso A. 2-(Trifluorometil)imidazo[1,2-a]piracina

A una solución de 2-aminopiracina (5,25 g, 55,2 mmol) en etanol (120 ml) se añadió 1-bromo-3,3,3-trifluoroacetona (5,73 ml, 55,2 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 20 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a partición entre el acetato de etilo y la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo:hexano 1:1 y luego acetato de etilo al 100%) para dar 2,35 g del compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (m, 2H), 8,13(m, 1H), 9,22 (s, 1H). ESI-MS 188 (M+1).

Paso B: 2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

A una solución de 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piracina (2,0 g, 10,46 mmol, tomada del Paso A) en metanol (100 ml), se añadió paladio al 10% sobre carbono (400 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno atmosférico a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (3 veces). El filtrado se concentró y purificó usando cromatografía instantánea (gel de sílice, metanol al 10% en acetato de etilo, seguido de metanol al 15% en cloroformo con hidróxido de amonio acuoso al 1%) para dar 1,33 g del compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,93 (bs, 1H), 3,26 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,99 (t, 2H, J=5,5 Hz), 4,10 (s, 1H), 7,16 (s, 1H). ESI-MS 192 (M+1).

Paso C: 7-[(3*R*)-3-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

A una solución de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina (64,3 mg, 0,34 mmol, del Paso B) y ácido (3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanoico (105,9 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió HOBt (54,5 mg, 0,42 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C por 10 minutos y luego se añadió EDC (96,6 mg, 0,50 mmol). Después de retirar el baño de hielo, se permitió que la reacción continuara agitándose a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró y purificó usando CLAR (Gilson; columna YMC-Pack Pro C18, de 100 x 20 mm de D.I.; gradiente de disolvente desde acetonitrilo al 10%, agua al 90% y ácido trifluoroacético al 0,1% hasta acetonitrilo al 90%, agua al 10% y ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar 115 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (s, 9H), 2,62 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,34 (bs, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,05 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 5,30-5,38 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,28 (m, 1H). CL/EM 489 (M+1).

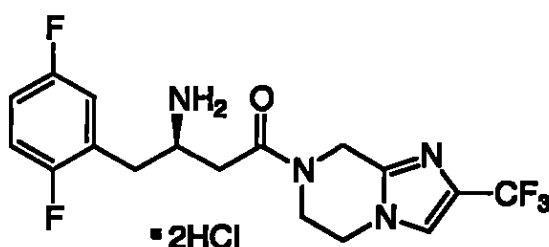
Paso D: Diclorhidrato de 7-[(3*R*)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

A la 7-[(3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina (110,8 mg, 0,226 mmol, del Paso C) se añadieron 2 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

La concentración dio 89,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 2,97-3,10 (m, 4H), 3,91-4,34 (m, 5H), 4,90-5,04 (m, 2H), 7,16-7,33 (m, 2H), 8,01-8,08 (m, 1H). ESI-MS 389 (M+1).

5

EJEMPLO 2



[Clave]

HCl = ClH

10 Diclorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenil)butanoyl]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina

Paso A. 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoyl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina

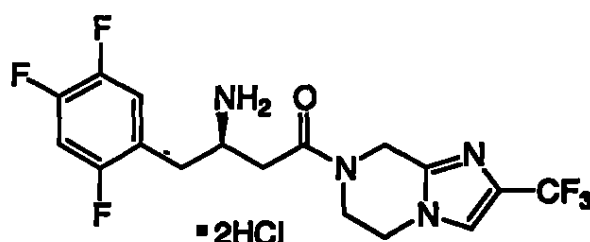
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina (277 mg, 1,45 mmol, del Ejemplo 1, Paso B), ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico (agente intermedio 1, 416 mg, 1,32 mmol), DIPEA (226 mg, 1,58 mol), HOBT (216 mg, 1,98 mol) y HATU (753 mg, 1,98 mol) en DMF (6 ml), usando un procedimiento análogo
- 20 al descrito en el Ejemplo 1, Paso C, excepto por el método de purificación. El compuesto fue purificado mediante CCD preparativa (gel de sílice, hexano al 20% en acetato de etilo, seguido de metanol al 10% en diclorometano) para dar 360 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 9H), 2,62 (m, 2H), 2,88 (m, 2H) 3,88-4,16 (m, 5H), 4,73 (s, 1H), 4,85 (m, 1H)
- 25 5,26-5,39 (m, 1H) 6,90 (bs, 1H), 7,06(m, 2H), 7,24(m, 1H). ESI-MS 489 (M+1).

Paso B: Diclorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenil)butanoyl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina

El compuesto del título se preparó a partir de la 7-[(3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanofl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina (349,8 mg, 0,72 mol, del Paso A) en 1,5 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno, usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso D. La evaporación del disolvente dio 299 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 3,10-3,17 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 3,94-4,22 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,91-5,48 (m, 2H), 7,07-7,23 (m, 3H), 8,05 (m, 1H). ESI-MS 389 (M+1).

10

EJEMPLO 3



[Clave]

HCl = ClH

15 Diclorhidrato de 7-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanofl]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

Paso A. 7-[(3*R*)-3-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanofl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

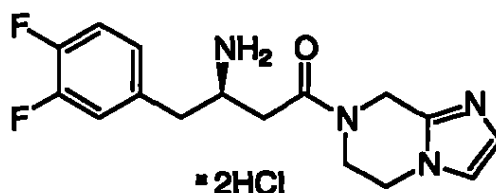
20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina (31,7 mg, 0,166 mmol, del Ejemplo 1, Paso B), ácido (3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (agente intermedio 3, 57 mg, 0,166 mmol), HOBt (26,9 mg, 0,199) mmol, y EDC (47,8 mg, 0,249 mmol) en 4 ml de diclorometano, usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso C. La purificación por CCD preparativa (gel de sílice, acetato de etilo al 100%, seguido de metanol al 10% en diclorometano) dio 40 mg del compuesto del título en forma de sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H), 3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,93 (m, 1H) 4,04-4,24 (m, 2H),

4,23 (s, 1H), 4,35 (m, 1H) 4,97-5,48 (m, 2H) 7,22 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 8,04 (m, 1H). ESI-MS 507 (M+1).

Paso B: Diclorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanofl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanofl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina (38 mg, 0,075 mmol, del Paso A), en 1,5 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno, usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso D. La evaporación del disolvente dio 34 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 2,59-2,66 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,89-4,16-4,22 (m, 5H), 4,70-4,84 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 1H). ESI-MS 407 (M+1).

EJEMPLO 4



[Clave]

HCl = ClH

Diclorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)butanofl]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina

Paso A. Imidazo[1,2-a]piracina

A una solución de 2-aminopiracina (2,0 g, 21,03 mmol) en etanol (40 ml) se añadió 2-bromo-1,1-dimetoxietano (2,5 ml, 21,03 mmol) seguido de 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Después de 14 horas a reflujo, el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a partición entre el acetato de etilo y la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía

instantánea (acetato de etilo al 100%, metanol al 10% en acetato de etilo, después metanol al 10% en diclorometano) para dar 536 mg del compuesto del título en forma de un sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (bs, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,89 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J=4,6$ Hz), 9,12 (s, 1H).

5

Paso B: 5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

El compuesto del título se preparó a partir de imidazo[1,2-*a*]piracina (500 mg, 4,20 mmol, del Paso A) y óxido de platino (250 mg) en metanol (50 ml), usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso B. La

10 concentración dio el compuesto del título (512 mg) en forma de un aceite viscoso. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 3,37 (t, 1H, $J=5,5$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J=5,6$ Hz), 4,88 (s, 1H), 7,27 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, 1H).

Paso C: 7-[(3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanof]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

15

El compuesto del título se preparó a partir de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina (31,3 mg, 0,254 mmol, del Paso B), ácido (3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanoico (80 mg, mmol), DIPEA (32,8 mg, 0,254 mmol), HOBT (41,2 mg, 0,305 mmol) y EDC (73 mg, 0,381 mmol) en 5 ml de diclorometano, usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso C. La purificación por CLAR (Gilson; columna YMC-Pack Pro C18, de 100 x 20 mm de D.L; sistema de gradiente de disolvente desde acetonitrilo al 10%, agua al 90% y ácido trifluoracético al 0,1% hasta acetonitrilo al 90%, agua al 10% y ácido trifluoracético al 0,1%) dio 75 mg del compuesto del título en forma de un aceite viscoso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 2,05 (bs, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,89 (m, 2H) 3,81-4,04 (m, 5H), 4,64-4,88 (m, 2H). 5,38 (m, 1H) 6,88 (m, 2H), 7,0 5(m, 3H). ESI-MS 421 ($M+1$).

25

Paso D: Diclorhidrato de 7-[(3*R*)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)butanof]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina

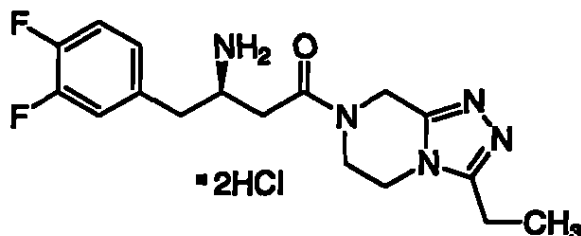
30

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanof]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piracina (72 mg, 0,171 mmol, del Paso C), en 1,5 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno, usando un procedimiento análogo al

descrito en el Ejemplo 1, Paso D. La concentración dio 66 mg del compuesto del título en forma de un sólido espumoso. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 2,96-3,13 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 4,90-5,04 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 3H), 7,58 (m, 1H). ESI-MS 321 ($M+1$).

5

EJEMPLO 5



[Clave]

HCl = ClH

10

Diclorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)butanoyl]-3-etilo-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

Paso A. 8-Cloro-3-etil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

15

Al 3-cloro-2-hidracinpiracina (3,0 g, 20,75 mmol), preparado a partir de 2,3-dicloropiracina e hidracina usando un procedimiento análogo al descrito en la literatura (Huynh-Dinh y colab., *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1028), se añadieron 8 ml de ortopropionato trietílico. Después de 10 horas a reflujo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró el precipitado. El sólido se purificó usando

20

cromatografía instantánea (acetato de etilo al 100%, seguido de metanol al 10% en acetato de etilo) para dar 2,73 g del compuesto del título en forma de un sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,54 (t, 3H, $J=7,6$ Hz), 3,16 (q, 2H, $J=7,8$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J=4,5$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J=4,8$ Hz).

25

Paso B: Clorhidrato de 3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-3-etil-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina (2,70 g, 14,8 mmol, del Paso A) y óxido de platino (0,4 g) en 200 ml de metanol en un agitador para bajo hidrógeno (50 psi) por 14 horas. La filtración a través de Celite, seguida de concentración, dio el compuesto del título en

forma de un sólido. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,36 (t, 3H, $J=6,0$ Hz), 2,84 (q, 2H, $J=6,0$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 4,28 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 4,06 (s, 2H). ESI-MS 153 ($M+1$).

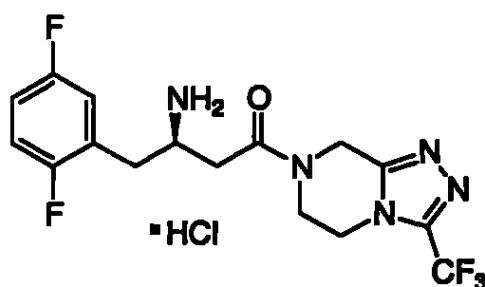
5 Paso C: 7-[(3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanofl]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piracina

El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piracina (400 mg, 2,12 mmol, del Paso B), ácido (3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanoico (668 mg, 2,12 mmol), DIPEA (1,1 ml, 4,24 mmol), HOBT (343,8 mg, 2,54 mmol) y EDC (609,6 mg, 3,18 mmol) en 20 ml de diclorometano, usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso C. El producto crudo se purificó usando CLAR (Gilson; columna YMC-Pack Pro C18, de 100 x 20 mm de D.I.; gradiente de disolvente desde acetonitrilo al 10%, agua al 90% y ácido trifluoracético al 0,1% hasta 15 acetonitrilo al 90%, agua al 10% y ácido trifluoracético al 0%) para dar 366,3 mg del compuesto del título en forma de un aceite viscoso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,31-1,34 (m, 12H), 2,67-2,92 (m, 6H), 4,03-4,12 (m, 4H), 5,03-5,31 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (m, 2H). ESI-MS 450 ($M+1$).

20 Paso D: Diclорhidrato de 7-[(3*R*)-3-amino-4-(3,4-difluorofenil)butanofl]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piracina

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(3*R*)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)butanofl]-3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piracina (30 mg, 0,067 mmol del Paso C), en 1,5 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno, usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, Paso D. La evaporación del disolvente dio 28 mg del compuesto del título en forma de un aceite viscoso. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,45 (t, 3H), 2,93-3,07 (m, 6H), 3,90-4,31 (m, 5H), 5,08 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,31 (m, 2H). ESI-MS 350 ($M+H$).

EJEMPLO 6



[Clave]

5 HCl = ClH

Clorhidrato de 7-[1-(3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenil)butanoyl]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

10 Paso A: 3-(Trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

Se calentó a 140 °C con agitación durante 18 horas, una mezcla de 2-hidracinopiracina (820 mg, 7,45 mmol), preparada a partir de 2-cloropiracina e hidracina, usando un procedimiento análogo al descrito en la literatura (P.J. Nelson y K.T. Potts, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3243, excepto que el producto crudo se extrajo en metanol al 10%/diclorometano y se filtró y que el filtrado se concentró y purificó usando cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100% seguido de metanol al 10% en diclorometano), TFA (2,55 g, 22,4 mmol), y ácido polifosfórico (10 ml). La solución se añadió a hielo y se neutralizó por el agregado de hidróxido de amonio. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración seguida de cromatografía instantánea (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 1:1, después acetato de etilo al 100%) dio el compuesto del título en forma de un sólido (861 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17~8,20 (m, 2H), 9,54 (s, 1H). CL/EM (M+1) 189.

25

Paso B: 3-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

La 3-(trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-a] piracina (540 mg, 2,87 mmol del Paso A) se hidrogenó bajo hidrógeno atmosférico con 10% Pd/C (200 mg) como

catalizador en etanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. La filtración a través de Celite, seguida de concentración dio un aceite de color oscuro. Se añadió diclorometano a este aceite y el precipitado negro insoluble se separó por filtración. La concentración del filtrado dio el compuesto del título en forma de un aceite (495 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (br, 1H), 3,29 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,24 (s, 2H). CL/EM (M+1) 193.

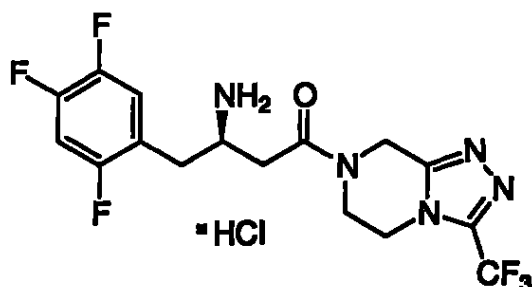
Paso C: 7-[(3R)-3-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanofl]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-α]piracina

El compuesto del título se preparó a partir del ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico (agente intermedio 1, 50 mg, 0,16 mmol) y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-α]piracina (30 mg, 0,16 mmol) usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1, Paso C. El producto crudo se purificó usando CCD preparativa (gel de sílice, acetato de etilo al 100%, seguido de metanol al 10%/diclorometano (2 veces)) para dar el compuesto del título (38,1 mg) en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,57-3,05 (m, 4H), 3,85-4,30 (m, 5H), 4,90 (s, 1H), 4,95-5,15 (m, 1H), 5,22-5,40 (br, 1H), 6,86-7,24 (m, 3H). CL/EM (M+1-t-Boc) 390.

Paso D: Clorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenil)butanofl]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-α]piracina

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanofl]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-α]piracina (19,1 mg, 0,039 mmol, del Paso C) usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1, Paso D. La concentración dio el compuesto del título (16,1 mg) en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 2,75-3,16 (m, 4H), 3,86-4,35 (m, 5H), 4,95-5,05 (m, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H). CL/EM (M+1) 390.

EJEMPLO 7



[Clave]

HCl = ClH

5

Clorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoyl]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

10 Paso A. 7-[(3R)-3-[(1,1-Dimetiletoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoyl]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina

El compuesto del título se preparó a partir del ácido (3R)-3-[(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (agente intermedio 3, 50,1 mg, 0,15 mmol) y 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina (39,2 mg, 0,20 mmol) usando un procedimiento análogo al descrito para el

15 Ejemplo 1, Paso C. El producto crudo se purificó usando CCD preparativa (gel de sílice, acetato de etilo al 100%) para dar el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s, 9H), 2,61~3,00 (m, 4H), 3,92~4,30 (m, 5H), 4,93 (s, 1H), 4,95~5,12 (m, 1H), 5,22~5,35 (br, 1H), 6,83~6,95 (m, 1H), 7,02~7,12 (m, 1H). CL/EM (M+1-t-Bu) 452.

20

Paso B: Clorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoyl]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a] piracina

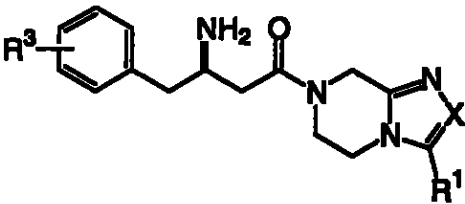
El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoyl]-3-(trifluorometil)-

25 5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]piracina (22 mg, 0,039 mmol, del Paso A) usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1, Paso D. La concentración dio el compuesto del título (16,5 mg) en forma de un sólido. ¹H RMN

(500 MHz, CD₃OD) δ 2,75~3,15 (m, 4H), 3,82~4,35 (m, 5H), 4,90~5,05 (m, 2H), 7,16~7,25 (m, 1H), 7,30~7,42 (m, 1H). CL/EM (M+1) 408.

5 Los compuestos enumerados en el Cuadro 1 se prepararon esencialmente siguiendo los procedimientos descritos para los Ejemplos 1 a 7.

CUADRO 1



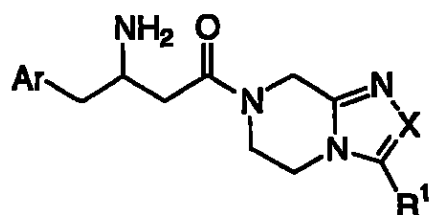
Ejemplo	R ³	X	R ¹	EM (M+1)
8	2-F	C-Et	H	331
9	3-F,4-F	C-Et	H	349
10	2-F	CH	H	303
11	2-F	C-CF ₃	H	371
12	3-F,4-F	C-(4-F-Ph)	H	415
13	3-F,4-F	C-Ph	H	397
14	3-F,4-F	C-(4-OMe-Ph)	H	427
15	3-F,4-F	C-(3-F,4-F-Ph)	H	433
16	3-F,4-F	C-(4-OCF ₃ -Ph)	H	481
17	3-F,4-F	C-C ₂ F ₅	H	439
18	2-F	N	Et	352
19	3-F,4-F	N	Et	336

20	2-F	N	Me	318
21	2-F,5-F	N	Et	350
22	2-F	N	H	304
23	3-F,4-F	N	H	322
24	3-F,4-F	N	CF ₃	390
25	2-F,4-CF ₃	N	CF ₃	440
26	3-F,4-F	N	CH ₂ CF ₃	404
27	2-F,5-F	N	CH ₂ CF ₃	404
28	2-F	CH	CH ₂ Ph	393
29	2-F	CH	Ph	379
30	2-F, 4-CF ₃	C-CF ₃	H	439
31	2-F,4-F,5-F	C-CF ₂ CF ₃	H	379
32	4-Br,2-F,5-F	C-CF ₃	H	467, 469
33	4-Br,2-F,5-F	N	CF ₃	468, 470

Aunque el invento ha sido descrito e ilustrado haciendo referencia a ciertas de sus realizaciones particulares, las personas versadas en el arte apreciarán que se pueden efectuar varias adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, eliminaciones o adiciones de los procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y el alcance del invento. Por ejemplo, posologías eficaces diferentes a las dosis particulares indicadas en este documento, pueden aplicarse como consecuencia de variaciones en la respuesta del mamífero tratado para cualquiera de las indicaciones, con los compuestos del invento que se mencionaron previamente. Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo de los compuestos activos particularmente seleccionados o de si están presentes agentes portadores farmacéuticos, así como del tipo de fórmula y modalidad de administración empleados, y tales variaciones o diferencias previstas en los resultados están contempladas de acuerdo con los objetivos y las prácticas del presente invento. Por consiguiente, se intenta que el invento sea definido por el alcance de las reivindicaciones siguientes y que tales reivindicaciones sean interpretadas tan ampliamente como sea razonable.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en donde:

Ar es fenilo que es insustituido o sustituido con 1-5 de R³, en donde R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de:

- (1) halógeno,
- (2) alquiloC₁₋₆, que es lineal o ramificado y es insustituido o sustituido con 1-5 halógenos,
- (3) OalquiloC₁₋₆, que es lineal o ramificado y es insustituido o sustituido con 1-5 halógenos y
- (4) CN;

X se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) N, y
- (2) CR²;

R¹ y R² son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste:

- (1) hidrógeno,**
- (2) CN,**
- (3) alquiloC₁₋₁₀, que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con 1-5 halógenos o fenilo, que es insustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H y CO₂alquilC₁₋₆, en donde el CO₂alquilC₁₋₆ es lineal o ramificado,**
- (4) fenilo que es insustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de manera independiente de halógeno, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H y CO₂alquilC₁₋₆, en donde CO₂alquilC₁₋₆ es lineal o ramificado y**
- (5) Un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede ser saturado o insaturado, que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de N, S y O, el heterociclo es insustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes**

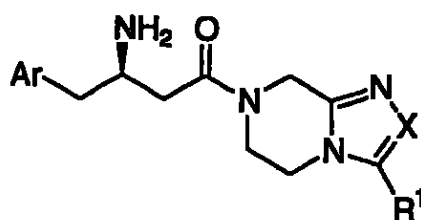
seleccionados de manera independiente de oxo, OH, halógeno, alquiloC₁₋₆ y OalquiloC₁₋₆, en donde el alquiloC₁₋₆ y el OalquiloC₁₋₆ son lineales o ramificados y opcionalmente sustituidos con 1-5 halógenos;

R⁴ es alquiloC₁₋₆, que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con 1-5 grupos seleccionados de manera independiente de halógeno, CO₂H y CO₂alquilC₁₋₆, en donde el CO₂alquilC₁₋₆ es lineal o ramificado;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y diastereoisómeros individuales del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de la

fórmula Ia:

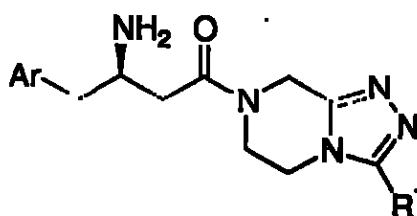


Ia

en donde X, Ar y R¹ son como se definen en la reivindicación 1;

y sales farmacéuticamente aceptables y diastereoisómeros individuales del mismo.

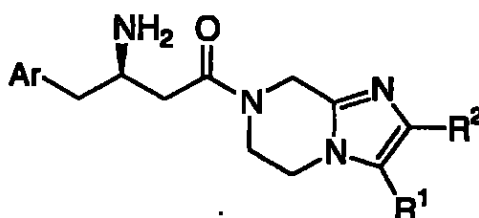
3. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ib:



Ib

en donde Ar y R¹ son como se definen en la reivindicación 1;
y sales farmacéuticamente aceptables y diastereoisómeros individuales del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ic:



Ic

en donde Ar, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y diastereoisómeros individuales del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo que es insustituido o sustituido con 1-5 sustituyentes que son seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de:

- (1) fluoro,
- (2) bromo y
- (3) CF₃.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) fenilo,
- (2) 2-fluorofenilo,
- (3) 3,4-difluorofenilo,
- (4) 2,5-difluorofenilo,
- (5) 2,4,5-trifluorofenilo,
- (6) 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil y
- (7) 4-bromo-2,5-difluorofenilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) hidrógeno y
- (2) alquiloC₁₋₈, que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con fenilo o 1-5 fluoro.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF₃,
- (5) CH₂CF₃,
- (6) CF₂CF₃,
- (7) fenilo y
- (8) bencilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF₃ y

(5) CH_2CF_3 .

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno o CF_3 .

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-6} , que es lineal o ramificado y que es insustituido o sustituido con 1-5 fluoro,
- (3) fenilo, que es insustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro, OCH_3 y OCF_3 .

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de:

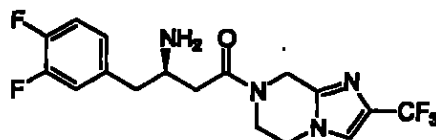
- (1) hidrógeno,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) CF_2CF_3 .

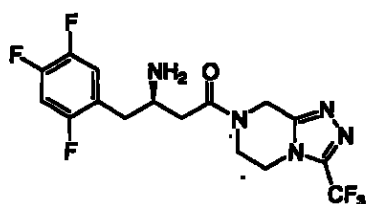
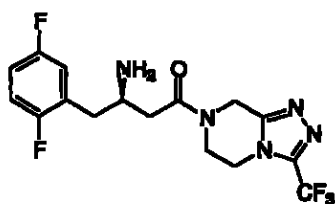
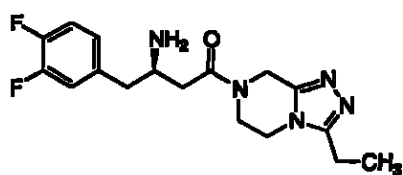
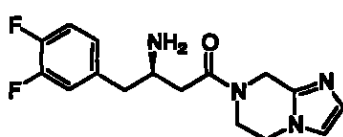
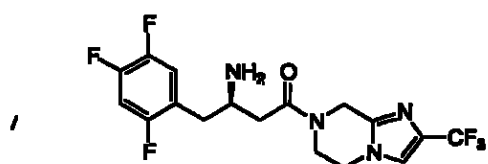
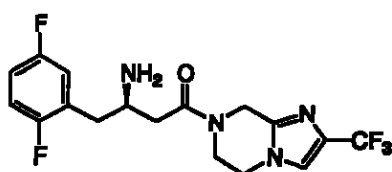
- (7) Fenilo,
- (8) (4-metoxi)fenilo,
- (9) (4-trifluorometoxi)fenilo,
- (10) 4-fluorofenilo y
- (11) 3,4-difluorofenilo.

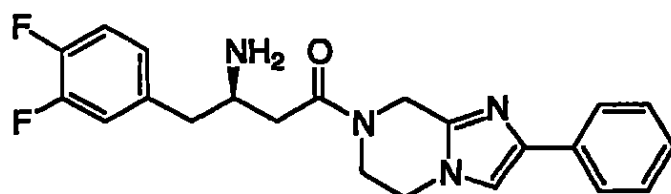
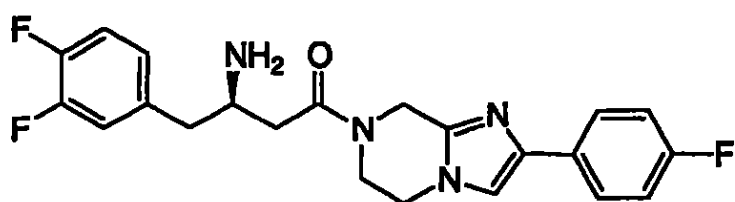
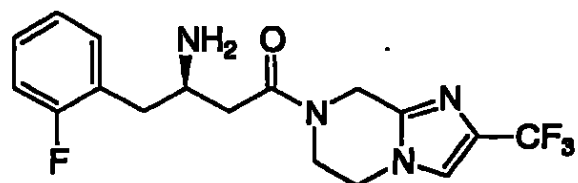
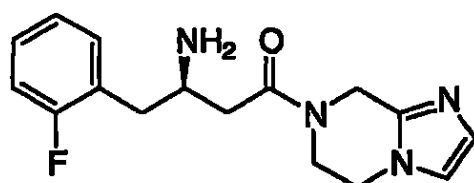
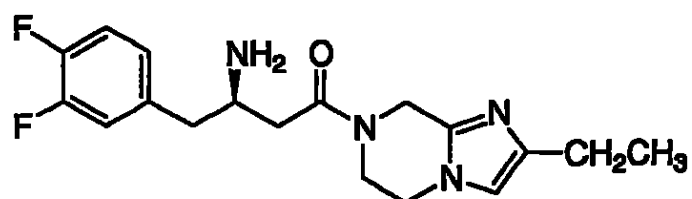
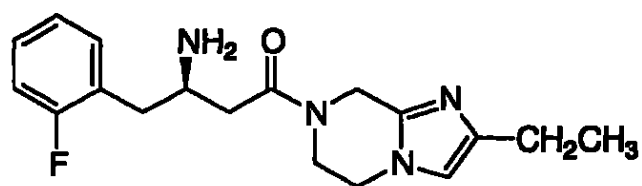
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es CF_3 o CF_2F_3 .

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^3 es F, Br ó CF_3 .

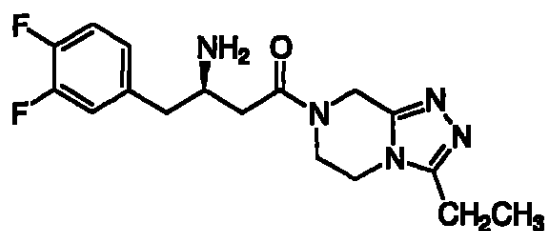
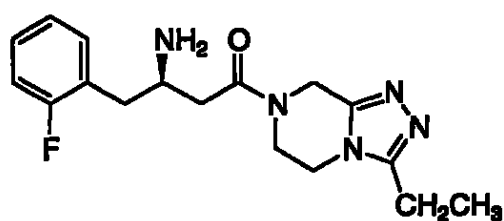
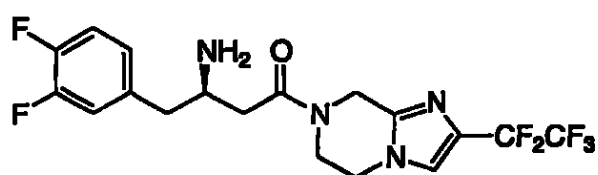
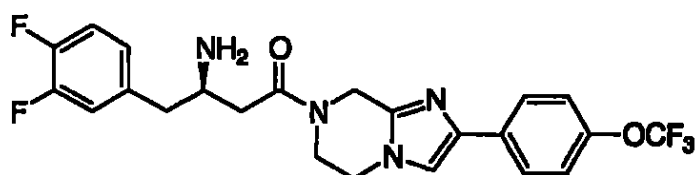
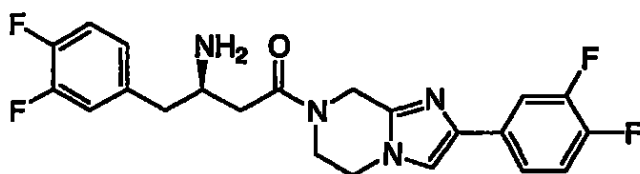
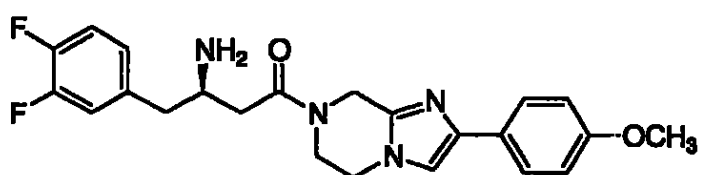
15. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:



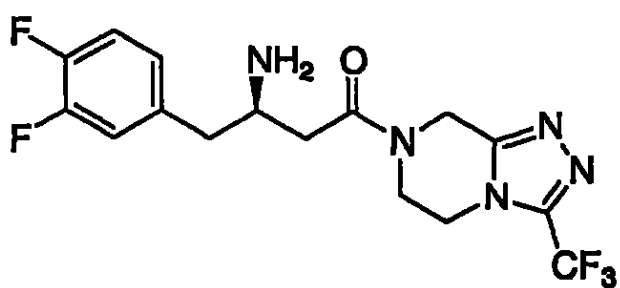
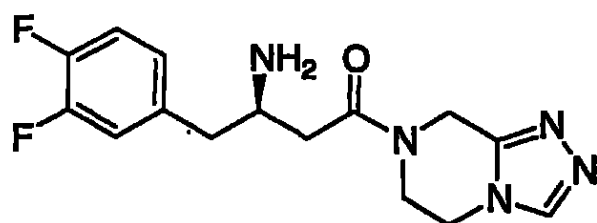
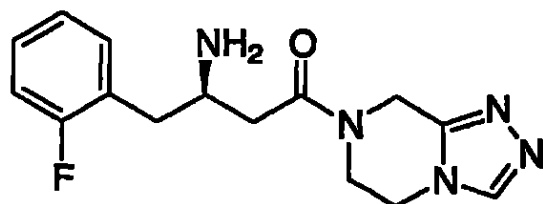
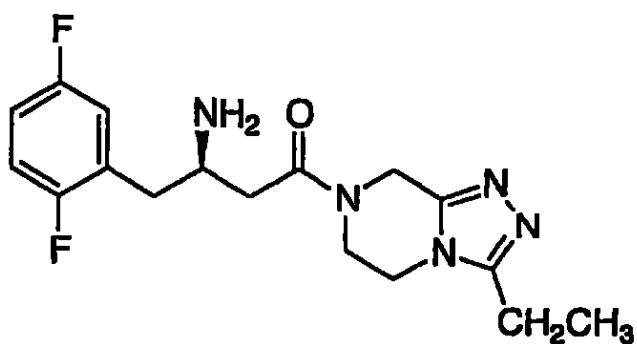
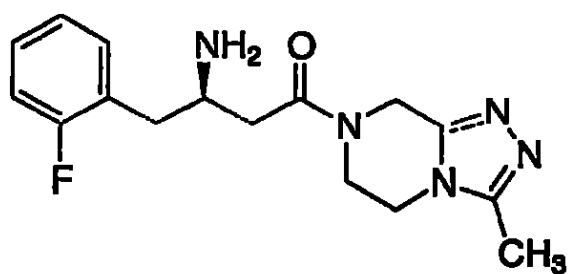


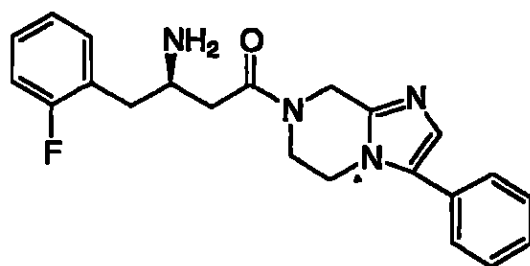
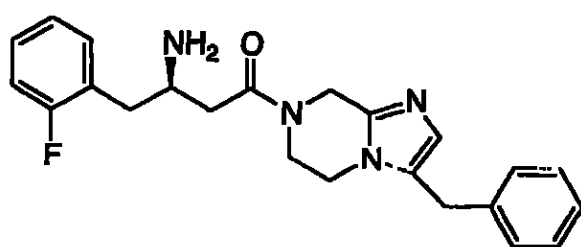
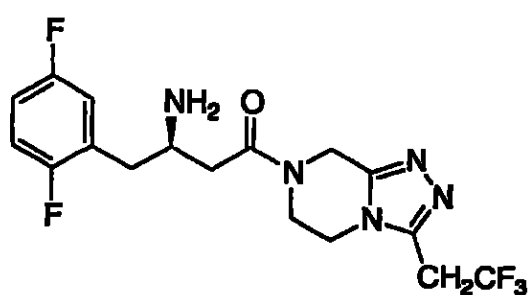
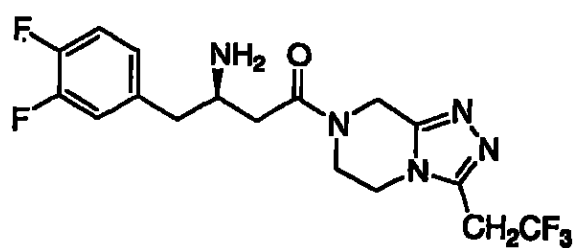
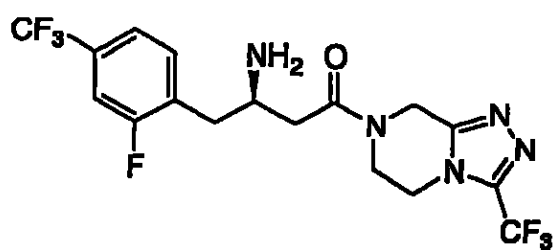


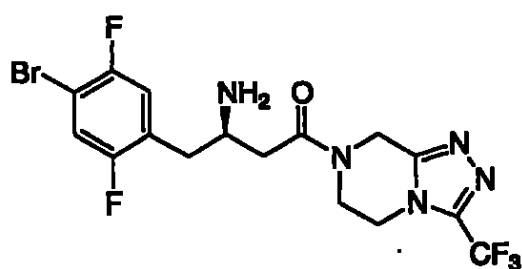
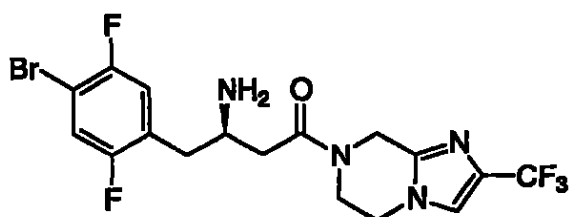
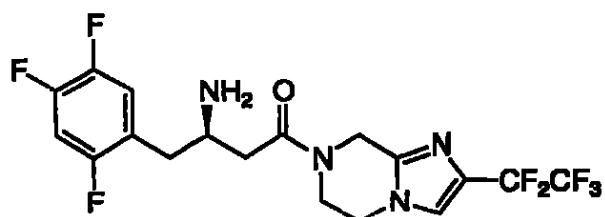
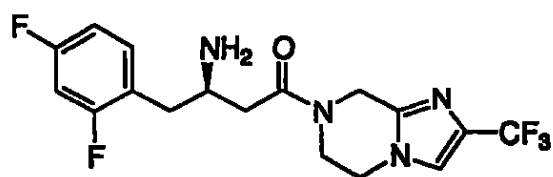
146-150



147-139







y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y un compuesto de la reivindicación 1.

17. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV.

18. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la diabetes.

19. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la diabetes mellitus (tipo 2) no dependiente de insulina.

20. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la hiperglucemia.

21. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la obesidad.

22. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de la resistencia a la insulina.

23. El compuesto de la reivindicación 1, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento, control, o prevención de uno o más trastornos lipídicos seleccionados del grupo que consiste de dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, y alto LDL.

24. Una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención o control de arterosclerosis, que comprende: (1) un compuesto de la reivindicación 1, (2) un inhibidor de HMG-CoA reductasa y (3) un portador farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto de la reivindicación 1,

(2) uno o más compuestos seleccionados de grupo que consiste de:

(a) otros inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);

(b) sensibilizadores de insulina seleccionados del grupo que consiste de (i) agonistas de PPAR γ , otros ligandos de PPAR, agonistas duales de PPAR α/γ y agonistas PPAR α , (ii) biguanidos y (iii) inhibidores de proteína de tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);

(c) insulina o mimicos de insulina;

(d) sulfonilúreas u otros secretagogos de insulina ;

(e) inhibidores de α -glucosidasa;

(f) agonistas del receptor de glucagón;

(g) GLP-1, mimicos de GLP-1 y agonistas del receptor GLP-1;

(h) GIP, mimicos de GIP y agonistas del receptor GIP;

(i) PACAP, mimicos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;

(j) agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo que consiste de (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α , (v) agonistas duales de PPAR α/γ , (vi)

**inhibidores de la absorción del colesterol, (vii) inhibidores Acil CoA:
colesterol aciltransferasa y (viii) anti-oxidantes;**

- (k) agonistas de PPAR δ**
- (l) compuestos anti-obesidad**
- (m) un inhibidor del ácido biliar del ileón y**
- (n) agentes anti-inflamatorios; y**

(3) un portador farmacéuticamente aceptable.

Herek
20907
154 758

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-12-085 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLA

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

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por :
Cristy L. Craig
- 3. actuando como :
Notario Público de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de :
Cristy L. Craig, Notario

Notario Público
Cristy L. Craig
New Jersey

Certificado

- 5. en Trenton, New Jersey
- 6. el día 1ro de diciembre. 2003
- 7. por: John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
- 8. No. A187365
- 9. Sello/Estampilla :
Hay un sello dorado
- 10. Firma
(ilegible)

Notario Público
John E. McCormac
New Jersey

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 10 de diciembre de 2.003, en la ciudad de Bogotá.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MIN JUSTICIA

Condado de Union)

156 760

PATENTE

Caso Merk CONJUNTO 20907

No Serial _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros Scott D. Edmondson, Michael H. Fisher, Dooseop Kim, Malcolm MacCoss, Emma R. Parnee, Ann E. Weber y Jinyou Xu.

de 124 W. 109th Street, New York, NY 10025; Road 3, Old York Road, Ringoes, NJ 08551; 77 Sandy Hill Road, Westfield, NJ 07090; 48 Rose Court, Freehold, NJ 07728; 1423 Graymill Drive, Scotch Plains, NJ 07076; 1974 Duncan Drive, Scotch Plains, NJ 07076; 61 Clydesdale Road, Scotch Plains, NJ 07076.

en virtud del presente, vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO, Inc. una corporación del Estado de New Jersey, con oficina en Lincoln Avenue, Ciudad de Rahway, Estado de New Jersey, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés, para todos los países en y para ciertas invenciones relacionadas con:

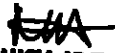

MARTHA LUCIA ARCE
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

**"INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA BETA-AMINO HETEROCICLICA
PARA EL TRATAMIENTO O LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES"**

descrita en una solicitud de Patentes de Invención de los Estados Unidos ejecutada por nosotros en fecha par adjunta, y en la (s) solicitud (es) provisional (es) No. Serial 60/303,474 registrada en 07/06/2001; No Serial _____ registrada en _____ No. Serial _____ registrada en _____ (si es aplicable) y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquier y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan en consecuencia ser garantizadas, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisiones y continuaciones de las mencionadas Patentes de Invención.

Nosotros solicitamos que cualquier y todas las Patentes para las mencionadas Invenciones sean emitidas al mencionado cesionario, sus cesionarios y representantes legales, o a aquellos nominados, que pudieran ser designados.

Nosotros acordamos que a solicitud, sin cargo para el mencionado cesionario, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos de rigor, realizaremos todos los actos que consideren necesarios, deseables o


MARTHA LUCIA ARCHIBEGAS AL.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/08 MINJUS/STICIA

158 762

convenientes para la seguridad y mantenimiento de las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para conferir el derecho al mismo titulo en el mencionado cesionario, sus sucesores, designados y representantes legales o nominados.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado J. Eric Thies o a un apoderado con Poder en esta solicitud de Merck & CO., Inc para insertar el No. **Serial** y la **Fecha de Registro** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, NJ, este 31 de mayo, 2002 .

(firma ilegible)	Scott D. Edmondson	(firma ilegible)	Michael H. Fisher
(firma ilegible)	Dooseop Kim	(firma ilegible)	Malcolm MacCoss
(firma ilegible)	Emma R. Pamee	(firma ilegible)	Ann E. Weber
Jinyou Xu	_____		


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

PATENTE

Caso Merk CONJUNTO 20907

No Serial _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDOS**ESTADO DE NEW JERSEY)**

) ss:

Condado de Union

)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados Scott D. Edmondson, Dooseop Kim, Emma R. Pamee, Michael H. Fisher, Malcolm MacCoss, Ann E. Weber y Jinyou Xu, a quienes conozco y quien sé que es (son) la(s) persona(s) que ejecutaron el documento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y escritura libre, este día 31 de mayo de 2002.

(firma ilegible)

Notario Público

MARYANN I. HAAS

La Comisión vence el 18 de Septiembre, 2005

Página 2 de 2


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/01 MINJUSTICIA

160 164 Kerk 2007

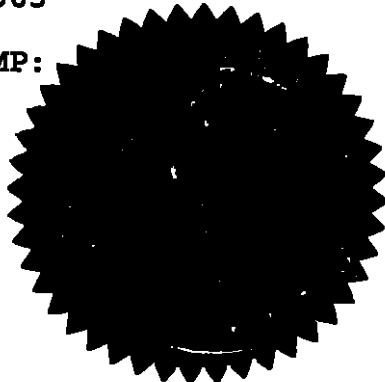
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 1ST DAY OF DECEMBER 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A187365
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2008

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Scott D. Edmondson, Michael H. Fisher, Dooseop Kim, Malcolm MacCoss, Emma R. Parmee, Ann E. Weber and Jinyou Xu

of 124 W. 109th Street, New York, NY 10025; Road 3, Old York Road, Ringoes, NJ 08551; 77 Sandy Hill Road, Westfield, NJ 07090; 48 Rose Court, Freehold, NJ 07728; 1423 Graymill Drive, Scotch Plains, NJ 07076; 1974 Duncan Drive, Scotch Plains, NJ 07076; 61 Clydesdale Road, Scotch Plains, NJ 07076

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to:

BETA-AMINO HETEROCYCLIC DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES

described in an application for Letters Patent of the United States, executed by us on even date herewith, and in provisional application(s)

Serial No. 60/303,474 filed on 07/06/2001 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____

(if applicable), and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Letters Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said Letters Patents.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, J. Eric Thies or an attorney with Power of Attorney in this application,

the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., and Filing Date of said application(s) when known.

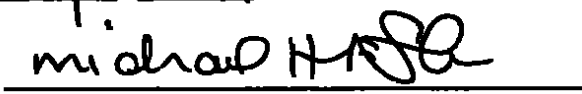
Signed at Rahway, NJ this 31 day of May, 2002.


Scott D. Edmondson


Dooseop Kim


Emma R. Parmee


Jinyou Xu


Michael H. Fisher


Malcolm MacCoss


Ann E. Weber

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

STATE OF NEW JERSEY
County of Union } SS.

Personally appeared before me the above-named Scott D. Edmondson Dooseop Kim Emma R. Parmee Michael H. Fisher
Malcolm MacCoss Ann E. Weber Jinyou Xu

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this 31 day of May, 2002.

Maryann Haas
Notary Public

County of _____ } SS.

MARYANN I. HAAS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES SEPT 18, 2006

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be
their free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X]
- ◆ Descripción de la invención ☒ [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ [X] 87
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2,34...

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

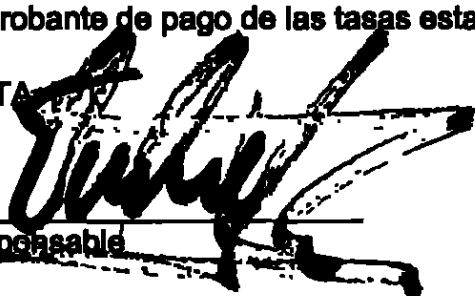
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 04630745 00000000 Folios: 167
Fecha (ADM): 2004-01-07 16:46:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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