

DT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-85813

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "N-AMINOACETIL-PIRROLIDINA-2-CARBONITRILOS Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE DPP-IV"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 451/04 A61K31/46

71. SOLICITANTE SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215
Código 231

22. BOGOTÁ, D.C. - 1 SET 2004

457

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04085813 00000000

Folios: 166

Fecha (AMD): 2004-09-01 16:42:52

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 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

SOLICITANTE
(71)Nombre: **SANOFI-SYNTHELABO**Dirección: 174 Avenue de France, F-75013
París, Francia.

Nacionalidad o Domicilio: París, Francia.

Lugar de Constitución: Francia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: ARÁNYI, Péter; / BALÁZS, László; / BATA, Imre; / BÁTORI, Sándor;
BORONKAY, Éva; / BOVY, Philippe; / KÁNAI, Károly; / KAPUI, Zoltán; / SUSÁN, Edit;
SZABÓ, Tibor; / NAGY, Lajos, T. / URBÁN-SZABÓ, Katalin y / VARGA, Márton.Dirección: Bimbó út. 216/226, H-1026 Budapest; Tóth Árpád u. 23/a, H-2131 Göd;
Frankel Leó út 7., H-1027 Budapest; Rákóczi út 268/A, H-1214 Budapest;
Cibakháza u. 42., H-1162 Budapest; 13, Rue du 4 Septembre, F-78750 Mareil
Marly; Árpád út 88., H-1042 Budapest; Etele út 56/a, H-1115 Budapest; Hargita u.
21., H-2120 Dunakeszi; Alkotás u. 25., H-1123 Budapest; István u. 47., H-1078
Budapest; Szent László u. 158., H-1131 Budapest y Batthyány u. 9., H-2120
Dunakeszi.

Nacionalidad o Domicilio: Hungría y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/HU03/00017Fecha: 04/03/03Publicación Internacional No. WO 03/074500 A3Fecha: 12/09/03

⑥

Título (54)

**"N-AMINOACETIL-PIRROLIDINA-2-CARBONITRILOS Y SU USO COMO
INHIBIDORES DE DPP-IV"**

⑦

Clasificación Internacional (51) **C07D 451/04****A61K31/46**

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

HU

(32) Fecha

06/03/02

(31) Número de Solicitud

P 0200849

⑨

Comprobante de Pago No. 04-64,977Fecha: Agosto 18 de 2004

1

士

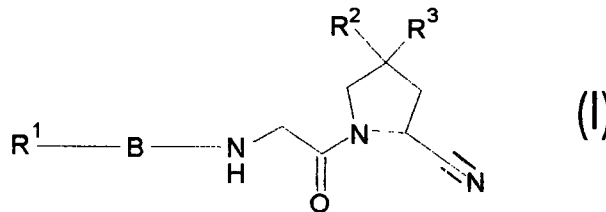
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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, 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, publicación con su traducción, opinión escrita con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a la descripción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 04005013 00000000 Folios: 166
Fecha (RIB): 2004-09-01 16:42:52
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 0001740R9-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 64,977
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORENDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	28721311	18/08/2004	9,480,000.00

C O N C E P T O

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **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.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No 705

TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDA Y/O JOSE LLOREDA CAMACHO por SANOFI-SYNTHELABO.

PODER

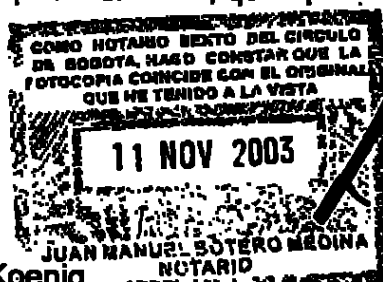
Dado y firmado el 14 de Agosto, 2001

Firmado: Christophe LELIEUR – Abogado de Marcas

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL RESPALDO

Visto para certificación de la firma del Sr. Christophe LELIEUR, que aparece en documento adjunto

Firmado: (firma ilegible)



Sello en altorrelieve del Notario de París Alain Koenig

**KATIA SALAMANCA DE APPEL
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3283**

5

SANOFI-SYNTHELABO

Sociedad Anónima con un capital de 1 462 286 436 Euros
Sede social: 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

SUBDELEGACION DE PODERES

El Director Jurídico, debidamente facultado para tal efecto por medio del presente por delegación de poderes, a 19 de Mayo de 1999 del Señor Jean-Francois DEHECQ, Presidente de la Junta Directiva de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO,

Subdelega a Christophe LELIEUR, Jurista del Departamento de "Marcas", empleado del SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, sociedad anónima con un capital de 26 216 576 Euros, con sede social en 174, avenue de France 75013 PARIS – Francia – habiendo precisado que la sociedad SANOFI-SYNTHELABO GROUPE es propiedad 100% de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, a fin de que haga uso de ellos en nombre y por cuenta de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, los poderes de:

- Requerir del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial, o de toda oficina extranjera nacional o supranacional, el depósito y el registro de toda marca, todo modelo, diseño, sigla, logotipo, y de llevar a cabo todas las formalidades necesarias a efecto de obtener su registro;
- Firmar todo documento necesario para el depósito, para la conservación y para todo procedimiento relativo a las marcas y modelos, incluyendo especialmente el procedimiento de oposición, y efectuar todas las formalidades necesarias a efecto de asegurar el mantenimiento en vigencia, la protección y defensa o el retiro de dichas marcas y modelos.

Y, en consecuencia, presentar todas las solicitudes, firmar y aprobar todos los documentos, pagar todos los impuestos, retirar todos los títulos, sustituir los poderes total o parcialmente, y hacer en general todo lo que sea útil para la ejecución de la presente delegación.

COMO NOTARIO SEKTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 NOV 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. República Francesa

El presente acto público

2. ha sido firmado por el Sr. KOENIG

3. actuando en su condición de NOTARIO

4. lleva el sello del SU OFICINA

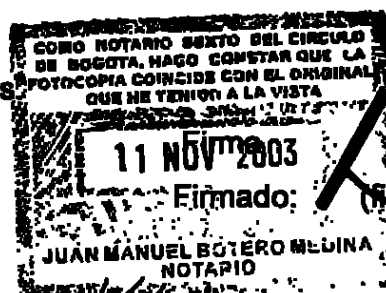
CERTIFICADO

5. En París, el 23 de Agosto, 2001

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. 55792 /01

9. Sello de la Corte de Apelación de París



(Firma ilegible)

**KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288**

SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO
EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO

EN LA FECHA: MAYO 18 1994

NUMERO DE REGISTRO DE COMERCIO:

R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)

EXTRACTO DE: Julio 19, 2001

INFORMACIONES RELATIVAS A LA ENTIDAD CORPORATIVA

RAZON SOCIAL

SANOFI-SYNTHELABO

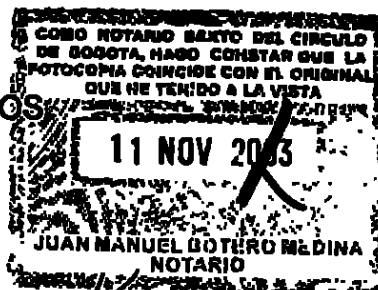
FORMA JURIDICA: SOCIEDAD ANONIMA

CON UN CAPITAL DE: 1,462,883,492 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE PRINCIPAL

1 74 AVENUE DE FRANCE

75013 PARIS, FRANCIA



KATIA SALAMANCA DE MARELL
TRADUCTORA OFICIAL
PES. MINJUSTICIA 3288

8

DURACION DE LA SOCIEDAD: HASTA MAYO 18, 2093
FECHA DE CIERRE DE CUENTAS EL 31 DE DICIEMBRE

CONSTITUCION:

PRESENTACION DEL ACTA: MAYO 17 1994, No. 011745, ANTE EL
REGRISTRADOR DEL TRIBUNAL COMERCIAL DE NANTERRE
PUBLICACION LEGAL: MAYO 12, 1994, LA GAZETTE DU PALAIS

TRANSFERIDO DE NANTERRE

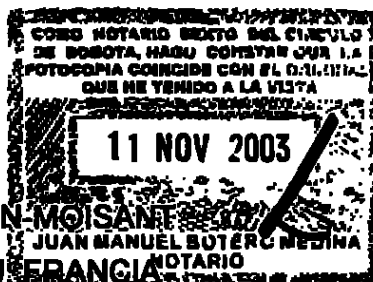
PRESENTACION DEL ACTA EN LA SECRETARIA DE PARIS EL 11 DE ENERO
1999 NUMERO 000450
PUBLICACION LEGAL DE LA NUEVA SEDE: DICIEMBRE 24, 1998 LE
PUBLICATERUR LEGAL.

ADMINISTRACION

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA

SR. DEHECQ, JEAN-FRANCOIS

FECHA NACIMIENTO: ENERO 1, 1940
LUGAR-DE NACIMIENTO: 44000 NANTES
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 28, RUE ADRIEN MOISANE
78400 CHATOU, FRANCIA



DIRECTOR

DIRECCION: L'OREAL
14, RUE ROYALE


KATIA SALAMANCA DE
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

9

75008 PARIS, FRANCIA

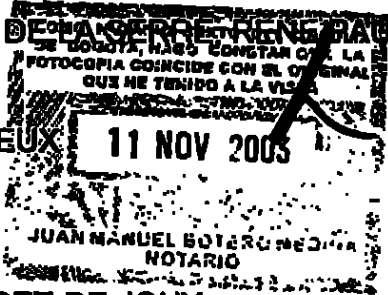
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No:

R.C.S B632012100
REPRESENTADO POR: SR. SOMNOTET, MICHEL PIERRE RAOUL
FECHA NACIMIENTO: FEBRERO 6, 1940
LUGAR NACIMIENTO: 37110 CHÂTEAU RENAULT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 52 AVENUE BOSQUET
75007 PARIS, FRANCIA

FUNCIONARIO EJECUTIVO JEFE & DIRECTOR

SR. GUÉRIN, HERVÉ BERNARD LUCIEN
FECHA NACIMIENTO: JULIO 4, 1941
LUGAR NACIMIENTO: RABAT
PAIS: MARRUECOS
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 17, AVENUE DE MADRID
92200 NEULLY-SUR-SEINE, FRANCIA

DIRECTOR: SR. BARBIER DELA GERRE RENE PAUL
FECHA NACIMIENTO: JULIO 3, 1940
LUGAR NACIMIENTO: 22770 LANCIEUX
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 26, RUE BARBET-DE-JOUY



Katia
KATIA SALAMANCA
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

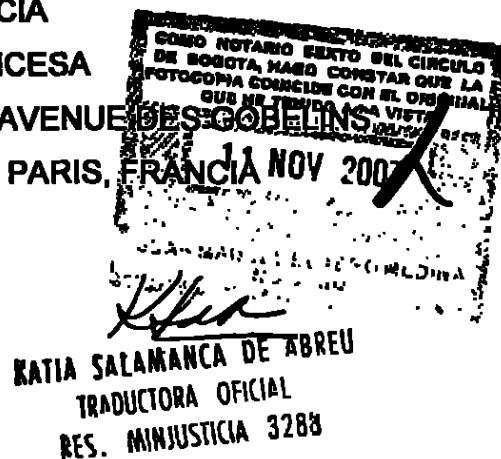
75007 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. CASTRES SAINT-MARTIN, PIERRE HENRI
JOSEPH GUY
FECHA NACIMIENTO: ABRIL 12, 1936
LUGAR NACIMIENTO: 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 11, RUE DE PORTO-RICHE
92190 MEUDON, FRANCIA

DIRECTOR: ELF AQUITAINE S.A.
DIRECCIÓN: TOUR ELF
2, PLACE DE LA COUPOLE
LA DEFENSE 6
92400 COURBEVOIE, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:

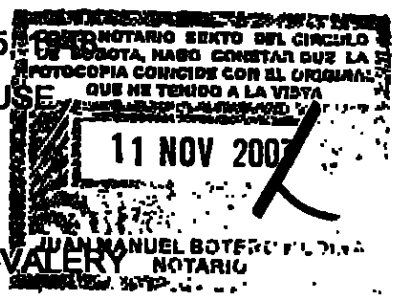
R.C.S. B 552120784
REPRESENTADO POR: SR. LEON, JEAN-PAUL EMMANUEL
FECHA DE NACIMIENTO: JULIO 27, 1937
LUGAR NACIMIENTO: 75016 PARIS 16TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 10^{BIS}, AVENUE DES GOBELINS
75005 PARIS, FRANCIA



DIRECTOR: SR. DE GENNES, PIERRE GILLES ROBERT
YVES
FECHA DE NACIMIENTO: OCTUBRE 24, 1932
LUGAR NACIMIENTO: 75016 PARIS 16TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 10, RUE VAUQUELIN
75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. OWEN JONES, LINDSAY HARWOOD
FECHA DE NACIMIENTO: MARZO 17, 1946
LUGAR NACIMIENTO: WALLASEY
PAIS: REINO UNIDO
NACIONALIDAD: BRITANICA
DIRECCIÓN: 14, RUE ROYALE
75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR: SR. WEYMULLER, STANISLAS BRUNO HENRI
ERNEST
FECHA DE NACIMIENTO: SEPTIEMBRE 5, 1933
LUGAR NACIMIENTO: 68100 MULHOUSE
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 12, RUE PAUL-VALÉRY
75005 PARIS, FRANCIA



DIRECTOR: SR. CASTAIGNE, ROBERT MARIE PAUL
FECHA DE NACIMIENTO: ABRIL 27, 1946

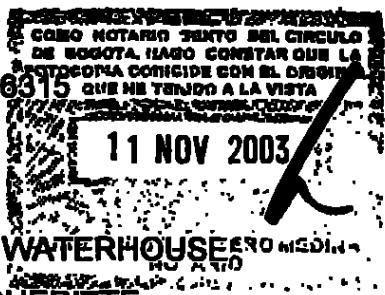
Katia
KATIA SAYAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

LUGAR NACIMIENTO: 52100 ST DIZIER
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 8, AVENUE CHARLES DE GAULLE
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

DIRECTOR: SR. DESMAREST THIERRY
FECHA DE NACIMIENTO: DICIEMBRE 18, 1945
LUGAR NACIMIENTO: 75012 PARIS, 12TH ARRONDISSEMENT
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCIÓN: 189 BOULEVARD SAINT GERMAIN
75007 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL TITULAR
ERNST & YOUNG AUDIT S.A.
DIRECCION: 4 RUE AUBER
75009 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B344366315



AUDITOR LEGAL TITULAR
BEFEC-PRICE WATERHOUSE
DIRECCIÓN: 11, RUE MARGUERITTE
75017 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B672006483

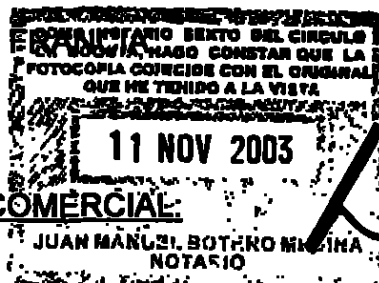
Katia
KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES: MINJUSTICIA 3288

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

SR. PERRIN, BRUNO
FECHA NACIMIENTO: DICIEMBRE 3, 1955
LUGAR NACIMIENTO: NUEVA YORK
PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 100, RUE RAYMOND-LOSSERAND
 75014 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

SR. DENIZEAU, JACQUES
FECHA NACIMIENTO: OCTUBRE 23, 1949
LUGAR NACIMIENTO: 49 ANGERS
PAIS: FRANCIA
NACIONALIDAD: FRANCESA
DIRECCION: 11, RUE MARGUERITTE
 75017 PARIS,



INFORMACION RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA COMPAÑIA: ESTA COMPAÑIA, YA CONSTITUIDA, TRANSFIERE SU SEDE PRINCIPAL DE 2, PLACE DE LA COUPOLE, 92400 COURBEVOIE, FRANCIA
 A PARTIR DE DICIEMBRE 18, 1998, No. DE REGISTRO CORPORATIVO ANTERIOR 94B02598

Katia
KATIA SALAMANCA DE ABREU
 INTERPRETORA OFICIAL
 RES. MINJUSTICIA 3288

ORIGEN DEL NEGOCIO: ESTABLECIMIENTO

ACTIVIDAD CORPORATIVA: TOMA DE INTERESES Y DE PARTICIPACIONES EN TODAS LAS EMPRESAS O SOCIEDADES ESPECIALMENTE EN LOS SECTORES DE LA SALUD Y DE LA QUIMICA FINA, DE LA TERAPEUTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICION Y DE LAS BIOINDUSTRIAS.

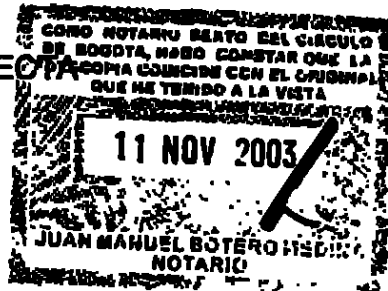
DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

COMIENZO DE LA OPERACION MAYO 11, 1984

MODO DE OPERACION

DIRECTA



OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO 1999

OBSERVACION No. 81033

LA COMPAÑIA NO MANTIENE NINGUNA ACTIVIDAD EN LA ANTIGUA SEDE PRINCIPAL

FECHA: 16 DE JUNIO 1999

OBSERVACION No. 16154

Katia
KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

COMPAÑIA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

NOMBRE CORPORATIVO: SANOFI
ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA
SEDE PRINCIPAL: 174, AVENUE DE FRANCE
 75013 PARIS, FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
 R.C.S. 732 059 332

FECHA: JUNIO 29, 1999

OBSERVACION No. 18854

COMPAÑIA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

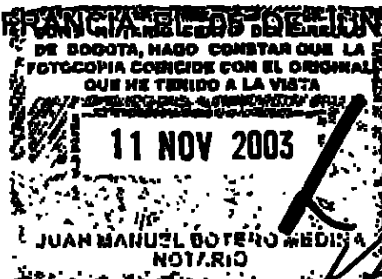
NOMBRE CORPORATIVO: SYNTHELABO
ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA
SEDE PRINCIPAL: 22, AVENUE GALILEE
 92350 LE PLESSIS-ROBINSON,
 FRANCIA
REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:
 R.C.S. B572 140 945

EXTRACTO EXPEDIDO EN PARIS, FRANCIA EL 05 DE JUNIO 2001, EN 4 PAGINAS.

EL REGISTRADOR,

Firma (en blanco)

DERECHOS DE REGISTRO DEL TRIBUNAL



KATIA SALAMANCA DE ARREU
INTERPRETORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

(Decreto 86.1098 de Octubre 10, 1986)

antes de impuestos: 0.00 FRF

EXTRACTO DE REGISTRO CORPORATIVO

EXTRACTO DE MAYO 31, 2001

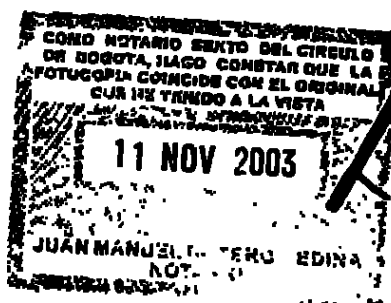
0.00% V.A.T.: 0.00 FRF

I.E. Total excluidos impuestos: 0.00 FRF

TODA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO, AUN CERTIFICADA COMO
AUTENTICA Y PRECISA, NO TIENE VALIDEZ

===== FIN DEL EXTRACTO =====


KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRABAJADORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288



17

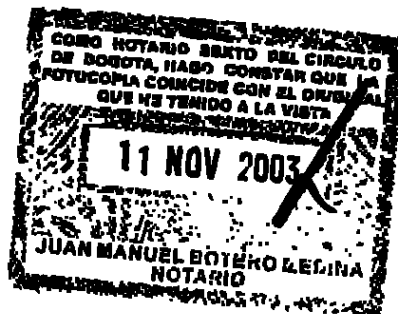
SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO
EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO


KATIA SALAMANCA DE ARREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. República Francesa

El presente acto público

2. ha sido firmado por (nombre ilegible)

3. actuando en su condición de (ilegible)

4. lleva el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

5. En París, el 9/10/01

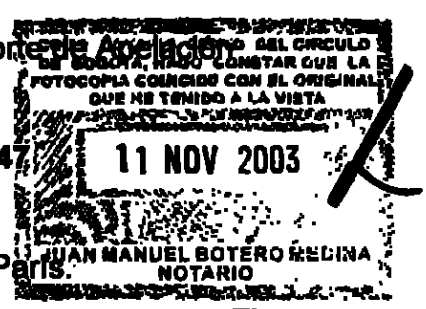
7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No.

69147

11 NOV 2003

9. Sello de la Corte de Apelación de París.



Firma

Firmado: (firma ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
182831
KATIA SALAMANCA
FOTOCOPIA APARECE EN EL
NOTARIO Y/O DESEMPLEADO
AS FIRMADOS INDICADOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 OCT 23 A 11:31
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

KATIA SALAMANCA DE ABREU
OFICIAL
RES. JUSTICIA 3788

El abajo firmante,

The undersigned,

SANOFI-SYNTHELABO, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia,

SANOFI-SYNTHELABO, a corporation organized and existing under the laws of France,

con domicilio en

of

174 avenue de France, 75013 Paris, France

174 avenue de France, 75013 Paris, France.

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 10. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogota, 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.

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 y reclamos; 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 demandante o demandado ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, en todo el presente de ahora en adelante, y en todo el mundo, cuando dicho representante y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

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, 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 proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such powers as may be required; and we hereby appoint, now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed, may do for our benefit.

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.

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.

Dado y firmado el 14 de Agosto de 2001

Given and signed this Tuesday August 14th, 2001

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Christophe LELIEUR
apposée ci - contre

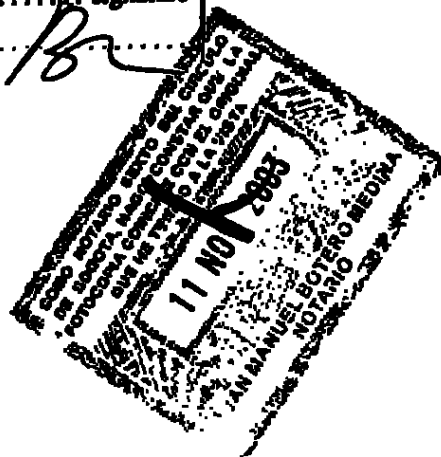
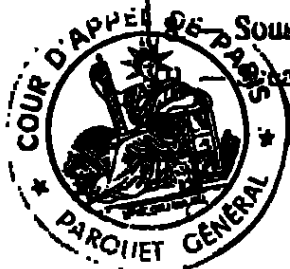
Christophe LELIEUR - Trademark Lawyer
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. — République Française
Le présent acte public
2. — a été signé par *M. KOENIG*
3. — agissant en qualité de *Notaire*
4. — est revêtu du sceau de *San Manuel*

ATTESTE

5. — à Paris le *23. AOUT. 2001*
7. — Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
Sous N° *55754/01*
Le signature



SANOFI-SYNTHELABO

Société Anonyme au capital de 1 462 286 436 €
Siège social : 174, avenue de France 75013 PARIS.
395 030 844 R.C.S. PARIS

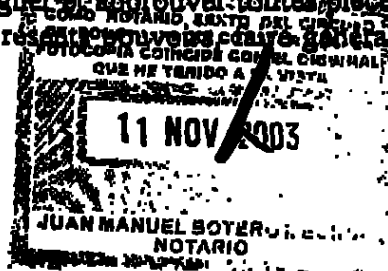
SUBDELEGATION DE POUVOIRS

Directeur Juridique, dûment habilité à l'effet des présentes par délégation de pouvoirs en date du 19 mai 1999 de Monsieur Jean-François DEHECQ, Président du conseil d'administration de la société SANOFI-SYNTHELABO,

subdélègue à Christophe LELIEUR, Juriste au Département « Marques », salarié de la SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, société anonyme au capital de 26 216 576 Euros, ayant son siège social 174, avenue de France 75013 PARIS - France - étant précisé que la société SANOFI-SYNTHELABO GROUPE est détenue à 100 % par la société SANOFI-SYNTHELABO, afin qu'il en fasse usage au nom et pour le compte de la société SANOFI-SYNTHELABO, les pouvoirs de :

- requérir de l'Institut National de la Propriété Industrielle, ou de tout office ou bureau étranger national ou supranational, le dépôt et l'enregistrement de toute marque, tout modèle, dessin, sigle, logotype, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'obtenir leur enregistrement ;
- signer tout document nécessaire au dépôt, à la conservation et à toute procédure relative aux marques et modèles, y compris notamment la procédure d'opposition, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'assurer le maintien en vigueur, la protection, la défense ou le retrait desdits marques et modèles.

Et, en conséquence, présenter toutes requêtes, signer et approuver toutes pièces, verser toutes taxes, retirer tous titres, substituer tout ou partie des présentes en tous lieux, généralement tout ce qui est utile pour l'exécution de la présente délégation.



E X T R A I T K B I S

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE :
R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 09 SEPTEMBRE 2001

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.462.883.492 EUR

ADRESSE DU SIEGE
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU
TRIBUNAL DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

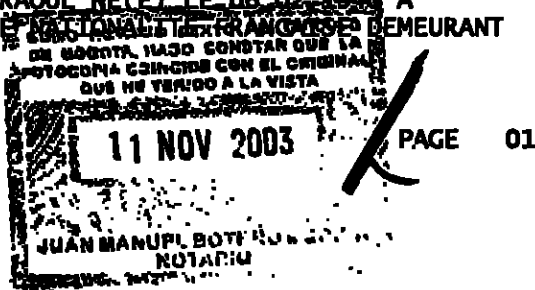
TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR
LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

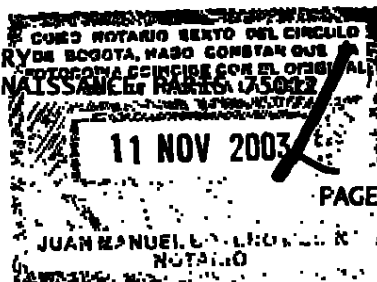
PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS
FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTÉE PAR
MONSIEUR SOMNOLET MICHEL PIERRE RAOUL NE(E) LE 06 02 1940 A
CHATEAU RENAULT 37110 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT
52 AV BOSQUET 75007 PARIS



Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

22



· PAGE 02

INSTITUTIONAL INVESTMENT

23

EXTRAIT K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

NATIONALITE FRANCAISE
2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST & YOUNG AUDIT
4 R AUBER 75009 PARIS
NO RCS PARIS B344366315

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR COLL PIERRE
NE(E) LE 15 DECEMBRE 1954 COMMUNE DE NAISSANCE OUAGADOUGOU PAYS
BURKINA FASO
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

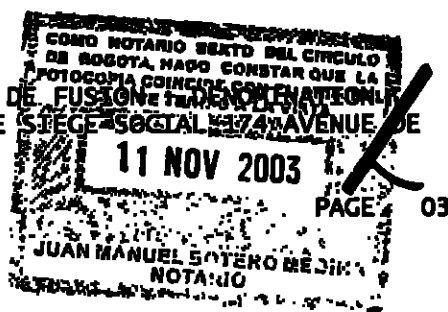
DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033
LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION NATIONALE
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE



Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

24

EXTRAIT K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999

NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE
GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

DATE : 27 JUIN 2001

NUMERO DE L'OBSERVATION : 15912

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
LABORATOIRES SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE
SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 NANTERRE RCS B 397 855 750

EXTRAIT DELIVRE A PARIS

LE 11 SEPTEMBRE 2001 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE GREFFE (DECRET 86-1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 0,00 F
T.V.A. 0,00 % : 0,00 F -SOIT TTC 0,00 F

TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.

FIN DE L'EXTRAIT

PAGE 04

ARRETE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *[Signature]*

3. - agissant en qualité de *[Signature]*

4. - est revêtu du sceau de *[Signature]*

ATTESTE

le *9/10/2001*

à Paris

En présence de *[Signature]* Es la Cour d'Appel

[Signature]

Signature

2003

JUAN MARQUEZ

NOT

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

24



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Integración de Soluciones Digitales

25

Expediente No		No de Folio
04085813		25
Item	No de Unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: No contienen Arte Final		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/HU 03/00017

26

Casilla 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:
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 23, 25 (ambas parcialmente)
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:
Ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla 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:

ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte 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 Reporte 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 Reporte 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.

29

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210**Continuación de la Casilla I.2**

Reivindicaciones Nos.: 23, 25 (ambas parcialmente)

La fase inicial de la búsqueda reveló un gran número de documentos pertinentes a la emisión de novedad de las reivindicaciones 23 y 25. Se recuperaron muchos documentos que es imposible determinar cuáles partes de estas reivindicaciones podrían definir la materia-objeto cuya protección pueda legítimamente buscarse (Artículo 6 PCT).

Por estas razones parece imposible llevar a cabo una búsqueda significativa y/o emitir un reporte completo de búsqueda sobre toda la amplitud de las mencionadas reivindicaciones.

La búsqueda y el reporte de las mencionadas reivindicaciones sólo pueden considerarse completos para los compuestos en donde R1 tenga los significados indicados en las reivindicaciones 8-12.

Se llama la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, que relacionan a las invenciones con respecto de las cuales ningún reporte de búsqueda internacional se ha establecido no necesita ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT). Se advierte al solicitante que la política EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente no lleva a cabo un examen preliminar sobre el objeto que se está investigando. Este es el caso, sin importar si las reivindicaciones son o no modificadas al recibo del reporte de búsqueda o durante el procedimiento del Capítulo II.

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. Reivindicaciones: 1-23, 25, 29

N- sustituido 1-aminoacetil-2-ciano-pirrolidinas, su uso y preparación y aminas

2. Reivindicaciones: 24, 26-28

Pirrolidinas

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/HU 03/00017

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7	C07D451/04	C07D451/14	C07D401/14	C07D417/14	C07D413/14
	C07D207/16	C07D401/04	C07D417/04	C07D413/04	C07D405/04
	C07D211/58	A61K31/46	A61K31/395	A61K31/497	A61K31/4545

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

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-Internacional, WPI Data, 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.
Y	WO 01 96295 A (NOVARTIS AG Y COL) 20 de Diciembre de 2001 (2001-12-20) el documento completo	1-29
X	página 34, ejemplo 2kk —	23
Y	WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 de Mayo de 1998 (1998-05-14) el documento completo	1-29
X	página 12, ejemplo 17, página 14, ejemplo 66 — -/-	23

☒ 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

1. 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

T^o 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

15 de Julio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

24.07.2003

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Allard M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/HU 03/00017

30

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7 A61K31/505 A61P3/10

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

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)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	AUGUSTYNS KJL Y COL: "Pirrolididos: síntesis y relación estructura-actividad como inhibidores de dipeptidil peptidasa IV" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 32, No. 4, 1997, páginas 301-309, XP004086653 el documento completo, particularmente los compuestos 17b y 18b, y página 303, columna de la derecha, 2° párrafo	1-29
P,Y	WO 02 38541 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 de Mayo de 2002 (2002-05-16) el documento completo	1-29
P,X	página 22, fórmula 9	26, 27

☒ 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

'B' 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

15 de Julio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Allard, M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/HU 03/00017

31

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 03 002553 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 9 de Enero de 2003 (2003-01-09) el documento completo	1-29
X	US 4 001 422 A (DANILEWICZ JC Y COL) 4 de Enero de 1977 (1977-01-04) ejemplos 2 y 4	25
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut Zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242778 Número de Registro Beilstein 6688440 & J. MED. CHEM., Vol. 36, No. 23, 1993, páginas 3707-3720,	25
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242779 Número de Registro Beilstein 4298035 & J. MED. CHEM., Vol. 34, No. 2, 1991, páginas 656-663,	25
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242780 Número de Registro Beilstein 402384 & J. MED. CHEM., Vol. 17, 1974, página 739, 742	25
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242781 Número de Registro Beilstein 398284 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I, 1976, página 938	25
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242782 Número de Registro Beilstein 8318995 & TETRAHEDRON LETT., Vol. 40, No. 37, 1999, páginas 6745-6748,	25
	-/-	

Solicitud Internacional No.
PCT/HU 03/00017

32

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242783 Número de Registro Beilstein 145822 & YAKUGAKU ZASSHI, Vol. 71, 1951, página 1053, 1057	25
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242784 Número de Registro Beilstein 3609211 & J. HETEROCYCL. CHEM., Vol. 19, 1982, páginas 485-488,	23
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut Zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242785 Número de Registro Beilstein 8413665 & ARCH. PHARM., Vol. 332, No. 11, 1999, páginas 389-398,	23
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242786 Número de Registro Beilstein 7996542 & TETRAHEDRON LETT., Vol. 39, No. 20, 1998, páginas 3121-3124,	23
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242787 Número de Registro Beilstein 204710 & CHEM. BER., Vol. 74, 1941, página 1661	23
X	BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242788 Número de Registro Beilstein 8616397 & J. MED. CHEM., Vol. 43, No. 11, 2000, páginas 2087-2092,	23

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/HU 03/00017

33

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 156 433 A (JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.) 2 de Octubre de 1985 (1985-10-02) ejemplo 40	23
X	WO 99 65895 A (SANOFI-SYNTHELABO) 23 de Diciembre de 1999 (1999-12-23) ejemplos 7 y 8	23, 25
P,Y	WO 02 30890 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 18 de Abril de 2002 (2002-04-18) el documento completo	1-23, 25, 29
P,X	página 90, compuestos 7-1, 7-3 y 7-7	23
P,X	WO 02 51836 A (KYOWA HAKKO KGYO CO., LTD.) 4 de Julio de 2002 (2002-07-04) página 23, intermediario para el compuesto 208	23
P,X	WO 03 000250 A (FERRING BV) 3 de Enero de 2003 (2003-01-03) ejemplo 1D	26
P,X	WO 03 002531 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 9 de Enero de 2003 (2003-01-09) intermediario de los ejemplos 1E y 2C	26

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/HU 03/00017

34

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0196295 A	20-12-2001	AU	1359702 A	24-12-2001
		CA	2411778 A1	20-12-2001
		WO	0196295 A2	20-12-2001
		EP	1296974 A2	02-04-2003
WO 9819998 A	14-05-1998	AU	726186 B2	02-11-2000
		AU	5318498 A	29-05-1998
		BR	9714130 A	29-02-2000
		CN	1236361 A	24-11-1999
		CZ	9901615 A3	11-08-1999
		WO	9819998 A2	14-05-1998
		EP	0937040 A2	25-08-1999
		HU	0000323 A2	28-08-2000
		JP	3217380 B2	09-10-2001
		JP	2000511559 T	05-09-2000
		KR	2000053081 A	25-08-2000
		NO	992028 A	28-04-1999
		NZ	335146 A	29-11-1999
		PL	332777 A1	11-10-1999
		RU	2180901 C2	27-03-2002
		SK	60899 A3	10-04-2000
		TR	9901004 T2	21-07-1999
		TW	492957 B	01-07-2002
		ZA	9709985 A	07-05-1998
WO 0238541 A	16-05-2002	AU	1274502 A	21-05-2002
		EE	200300175 A	16-06-2003
		WO	0238541 A1	16-05-2002
WO 03002553 A	09-01-2003	WO	03002530 A2	09-01-2003
		WO	03002553 A2	09-01-2003
		WO	03002531 A2	09-01-2003
US 4001422 A	04-01-1977	GB	1460389 A	06-01-1977
		AR	216046 A1	30-11-1979
		AR	214049 A1	30-04-1979
		AR	213407 A1	31-01-1979
		AR	214050 A1	30-04-1979
		AR	207895 A1	08-11-1976
		AR	212447 A1	14-07-1978
		AR	215882 A1	15-11-1979
		AT	344184 B	10-07-1978
		AT	453077 A	15-11-1977
		AU	8317475 A	20-01-1977
		BG	27086 A3	15-08-1979
		BG	27744 A3	12-12-1979
		BG	27745 A3	12-12-1979
		CA	1060445 A1	14-08-1979
		CH	611616 A5	15-06-1979
		CH	608803 A5	31-01-1979
		DD	119046 A5	05-04-1976
		DE	2530894 A1	05-02-1976
		DK	337175 A,B,	26-01-1976
		FI	752104 A,B,	26-01-1976
		FR	2279406 A1	20-02-1976
		HK	61879 A	07-09-1979
		IE	41838 B1	09-04-1980
		IL	47625 A	30-01-1981

35 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/HU 03/00017

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 4001422 A		JP	1036278 C	26-02-1981
		JP	51036469 A	27-03-1976
		JP	55027062 B	17-07-1980
		KE	2988 A	28-09-1979
		LU	73072 A1	24-03-1977
		MY	10880 A	31-12-1980
		NL	7508824 A,B,	27-01-1976
		PH	14190 A	26-03-1981
		RO	69296 A1	30-08-1981
		RO	71841 A1	15-08-1980
		RO	71840 A1	09-09-1982
		SE	420921 B	09-11-1981
		SE	7508101 A	26-01-1976
		YU	124181 A1	30-04-1983
		YU	124281 A1	30-04-1983
		YU	184275 A1	27-04-1983
		AT	344185 B	10-07-1978
		AT	453177 A	15-11-1977
		AT	344186 B	10-07-1978
		AT	453277 A	15-11-1977
		AT	344178 B	10-07-1978
		AT	525275 A	15-11-1977
		BE	831654 A1	23-01-1975
		CS	192549 B2	31-08-1979
		CS	192534 B2	31-08-1979
EP 156433 A	02-10-1985	US	5001125 A	19-03-1991
		AT	61050 T	15-03-1991
		AU	576563 B2	01-09-1988
		AU	4034885 A	03-10-1985
		BG	43690 A3	15-07-1988
		CA	1238321 A1	21-06-1988
		CS	8501952 A3	18-11-1992
		DE	3581819 D1	04-04-1991
		DK	134185 A,B,	27-09-1985
		EP	0156433 A2	02-10-1985
		ES	8606289 A1	01-10-1986
		FI	851177 A,B,	27-09-1985
		GR	850714 A1	14-06-1985
		HU	37614 A2	23-01-1986
		IL	74707 A	31-05-1988
		JP	60226862 A	12-11-1985
		KR	8701158 B1	13-06-1987
		NO	851167 A,B,	27-09-1985
		NZ	211494 A	30-05-1988
		PH	22495 A	12-09-1988
		PL	252562 A2	03-12-1985
		PT	80157 A,B	01-04-1985
		RO	91197 A1	30-06-1987
		SU	1384198 A3	23-03-1988
		US	5157035 A	20-10-1992
		US	5292738 A	08-03-1994
		ZA	8502235 A	26-11-1986
		ZM	1785 A1	27-03-1986
		ZW	5485 A1	22-10-1986
WO 9965895 A	23-12-1999	FR	2780057 A1	24-12-1999
		AT	222250 T	15-08-2002

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/HU 03/00017

36

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9965895 A		AU	4048299 A	05-01-2000
		DE	69902535 D1	19-09-2002
		DE	69902535 T2	10-04-2003
		EP	1087961 A1	04-04-2001
		ES	2183557 T3	16-03-2003
		WO	9965895 A1	23-12-1999
		JP	2002518385 T	25-06-2002
WO 0230890 A	18-04-2002	AU	9419601 A	22-04-2002
		AU	9419701 A	22-04-2002
		BR	0114436 A	01-07-2003
		CA	2424600 A1	02-04-2003
		CA	2424964 A1	18-04-2002
		EP	1323710 A1	02-07-2003
		EP	1325910 A1	09-07-2003
		WO	0230890 A1	18-04-2002
		WO	0230891 A1	18-04-2002
		JP	2002356471 A	13-12-2002
		JP	2002356472 A	13-12-2002
		NO	20031490 A	02-06-2003
WO 0251836 A	04-07-2002	WO	02051836 A1	04-07-2002
WO 03000250 A	03-01-2003	WO	03000250 A1	03-01-2003
WO 03002531 A	09-01-2003	WO	03002530 A2	09-01-2003
		WO	03002553 A2	09-01-2003
		WO	03002531 A2	09-01-2003

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/HU 03/00017

37

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:
2. ☒ Claims Nos.: 23, 25 (both partly)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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:

see additional sheet

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 23, 25 (both partly)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty of claims 23 and 25. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of these claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

For these reasons it appears impossible to execute a meaningful search and/or to issue a complete search report over the whole breadth of said claims.

The search and the report for said claims can only be considered as complete for compounds wherein R1 has the meanings recited in claims 8-12.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-23, 25, 29

N-substituted 1-aminoacetyl-2-cyano-pyrrolidines, their use and preparation, and amines

2. Claims: 24, 26-28

Pyrrolidines

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/HU 03/00017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/04 C07D451/14 C07D401/14 C07D417/14 C07D413/14
 C07D207/16 C07D401/04 C07D417/04 C07D413/04 C07D405/04
 C07D211/58 A61K31/46 A61K31/395 A61K31/497 A61K31/4545

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, 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.
Y	WO 01 96295 A (NOVARTIS AG ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20) the whole document	1-29
X	page 34, example 2kk	23
Y	WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 May 1998 (1998-05-14) the whole document	1-29
X	page 12, example 17, page 14, example 66	23
	--- -/-	

☒ 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 claim 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2003

Date of mailing of the international search report

24 07 2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Aillard, M

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/505 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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AUGUSTYNS KJL ET AL: "Pyrrolidides: synthesis and structure-activity relationship as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 4, 1997, pages 301-309, XP004086653 the whole document, particularly compounds 17b and 18b, and page 303, right-hand column, 2nd paragraph	1-29
P,Y	WO 02 38541 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 May 2002 (2002-05-16) the whole document	1-29
P,X	page 22, formula 9	26,27
--- -/--		

☒ 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 relating 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2003

Date of mailing of the international search report

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/HU 03/00017

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03 002553 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 9 January 2003 (2003-01-09) the whole document ---	1-29
X	US 4 001 422 A (DANILEWICZ JC ET AL) 4 January 1977 (1977-01-04) examples 2 and 4 ---	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242778 Beilstein Registry Number 6688440 & J. MED. CHEM., vol. 36, no. 23, 1993, pages 3707-3720, ---	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242779 Beilstein Registry Number 4298035 & J. MED. CHEM., vol. 34, no. 2, 1991, pages 656-663, ---	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242780 Beilstein Registry Number 402384 & J. MED. CHEM., vol. 17, 1974, page 739, 742 ---	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242781 Beilstein Registry Number 398284 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1976, page 938 ---	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242782 Beilstein Registry Number 8318995 & TETRAHEDRON LETT., vol. 40, no. 37, 1999, pages 6745-6748, ---	25

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/HU 03/00017

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242783 Beilstein Registry Number 145822 & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 71, 1951, page 1053, 1057	25
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242784 Beilstein Registry Number 3609211 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 19, 1982, pages 485-488,	23
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242785 Beilstein Registry Number 8413665 & ARCH. PHARM., vol. 332, no. 11, 1999, pages 389-398,	23
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242786 Beilstein Registry Number 7996542 & TETRAHEDRON LETT., vol. 39, no. 20, 1998, pages 3121-3124,	23
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242787 Beilstein Registry Number 204710 & CHEM. BER., vol. 74, 1941, page 1661	23
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242788 Beilstein Registry Number 8616397 & J. MED. CHEM., vol. 43, no. 11, 2000, pages 2087-2092,	23

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/HU 03/00017

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 156 433 A (JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.) 2 October 1985 (1985-10-02) example 40	23
X	WO 99 65895 A (SANOFI-SYNTHELABO) 23 December 1999 (1999-12-23) examples 7 and 8	23, 25
P, Y	WO 02 30890 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 18 April 2002 (2002-04-18) the whole document	1-23, 25, 29
P, X	page 90, compounds 7-1, 7-3 and 7-7	23
P, X	WO 02 51836 A (KYOWA HAKKO KGYO CO., LTD.) 4 July 2002 (2002-07-04) page 23, intermediate for compound 208	23
P, X	WO 03 000250 A (FERRING BV) 3 January 2003 (2003-01-03) example 1D	26
P, X	WO 03 002531 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 9 January 2003 (2003-01-09) Intermediate examples 1E and 2C	26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/HU 03/00017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196295 A	20-12-2001	AU 1359702 A CA 2411778 A1 WO 0196295 A2 EP 1296974 A2	24-12-2001 20-12-2001 20-12-2001 02-04-2003
WO 9819998 A	14-05-1998	AU 726186 B2 AU 5318498 A BR 9714130 A CN 1236361 A CZ 9901615 A3 WO 9819998 A2 EP 0937040 A2 HU 0000323 A2 JP 3217380 B2 JP 2000511559 T KR 2000053081 A NO 992028 A NZ 335146 A PL 332777 A1 RU 2180901 C2 SK 60899 A3 TR 9901004 T2 TW 492957 B ZA 9709985 A	02-11-2000 29-05-1998 29-02-2000 24-11-1999 11-08-1999 14-05-1998 25-08-1999 28-08-2000 09-10-2001 05-09-2000 25-08-2000 28-04-1999 29-11-1999 11-10-1999 27-03-2002 10-04-2000 21-07-1999 01-07-2002 07-05-1998
WO 0238541 A	16-05-2002	AU 1274502 A EE 200300175 A WO 0238541 A1	21-05-2002 16-06-2003 16-05-2002
WO 03002553 A	09-01-2003	WO 03002530 A2 WO 03002553 A2 WO 03002531 A2	09-01-2003 09-01-2003 09-01-2003
US 4001422 A	04-01-1977	GB 1460389 A AR 216046 A1 AR 214049 A1 AR 213407 A1 AR 214050 A1 AR 207895 A1 AR 212447 A1 AR 215882 A1 AT 344184 B AT 453077 A AU 8317475 A BG 27086 A3 BG 27744 A3 BG 27745 A3 CA 1060445 A1 CH 611616 A5 CH 608803 A5 DD 119046 A5 DE 2530894 A1 DK 337175 A ,B, FI 752104 A ,B, FR 2279406 A1 HK 61879 A IE 41838 B1 IL 47625 A	06-01-1977 30-11-1979 30-04-1979 31-01-1979 30-04-1979 08-11-1976 14-07-1978 15-11-1979 10-07-1978 15-11-1977 20-01-1977 15-08-1979 12-12-1979 12-12-1979 14-08-1979 15-06-1979 31-01-1979 05-04-1976 05-02-1976 26-01-1976 26-01-1976 20-02-1976 07-09-1979 09-04-1980 30-01-1981

45

48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/HU 03/00017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
US 4001422	A	JP 1036278 C	26-02-1981				
		JP 51036469 A	27-03-1976				
		JP 55027062 B	17-07-1980				
		KE 2988 A	28-09-1979				
		LU 73072 A1	24-03-1977				
		MY 10880 A	31-12-1980				
		NL 7508824 A ,B,	27-01-1976				
		PH 14190 A	26-03-1981				
		RO 69296 A1	30-08-1981				
		RO 71841 A1	15-08-1980				
		RO 71840 A1	09-09-1982				
		SE 420921 B	09-11-1981				
		SE 7508101 A	26-01-1976				
		YU 124181 A1	30-04-1983				
		YU 124281 A1	30-04-1983				
		YU 184275 A1	27-04-1983				
		AT 344185 B	10-07-1978				
		AT 453177 A	15-11-1977				
		AT 344186 B	10-07-1978				
		AT 453277 A	15-11-1977				
		AT 344178 B	10-07-1978				
		AT 525275 A	15-11-1977				
		BE 831654 A1	23-01-1975				
		CS 192549 B2	31-08-1979				
		CS 192534 B2	31-08-1979				
		EP 156433	A	02-10-1985	US 5001125 A	19-03-1991	
					AT 61050 T	15-03-1991	
					AU 576563 B2	01-09-1988	
					AU 4034885 A	03-10-1985	
					BG 43690 A3	15-07-1988	
					CA 1238321 A1	21-06-1988	
					CS 8501952 A3	18-11-1992	
					DE 3581819 D1	04-04-1991	
DK 134185 A ,B,	27-09-1985						
EP 0156433 A2	02-10-1985						
ES 8606289 A1	01-10-1986						
FI 851177 A ,B,	27-09-1985						
GR 850714 A1	14-06-1985						
HU 37614 A2	23-01-1986						
IL 74707 A	31-05-1988						
JP 60226862 A	12-11-1985						
KR 8701158 B1	13-06-1987						
NO 851167 A ,B,	27-09-1985						
NZ 211494 A	30-05-1988						
PH 22495 A	12-09-1988						
PL 252562 A2	03-12-1985						
PT 80157 A ,B	01-04-1985						
RO 91197 A1	30-06-1987						
SU 1384198 A3	23-03-1988						
US 5157035 A	20-10-1992						
US 5292738 A	08-03-1994						
ZA 8502235 A	26-11-1986						
ZM 1785 A1	27-03-1986						
ZW 5485 A1	22-10-1986						
WO 9965895	A				23-12-1999	FR 2780057 A1	24-12-1999
						AT 222250 T	15-08-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/HU 03/00017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9965895	A	AU 4048299 A	05-01-2000
		DE 69902535 D1	19-09-2002
		DE 69902535 T2	10-04-2003
		EP 1087961 A1	04-04-2001
		ES 2183557 T3	16-03-2003
		WO 9965895 A1	23-12-1999
		JP 2002518385 T	25-06-2002
WO 0230890	A 18-04-2002	AU 9419601 A	22-04-2002
		AU 9419701 A	22-04-2002
		BR 0114436 A	01-07-2003
		CA 2424600 A1	02-04-2003
		CA 2424964 A1	18-04-2002
		EP 1323710 A1	02-07-2003
		EP 1325910 A1	09-07-2003
		WO 0230890 A1	18-04-2002
		WO 0230891 A1	18-04-2002
		JP 2002356471 A	13-12-2002
		JP 2002356472 A	13-12-2002
		NO 20031490 A	02-06-2003
WO 0251836	A 04-07-2002	WO 02051836 A1	04-07-2002
WO 03000250	A 03-01-2003	WO 03000250 A1	03-01-2003
WO 03002531	A 09-01-2003	WO 03002530 A2	09-01-2003
		WO 03002553 A2	09-01-2003
		WO 03002531 A2	09-01-2003

47

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de Septiembre de 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/074500-A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 451/04, 451/14, 401/14, 417/14, 413/14, 207/16, 401/04, 417/04, 413/04, 405/04, 211/58, A61k 31/46, 31/395, 31/497, 31/4545, 31/505, A61P 3/10

(74) Agentes: SANOFI-SYNTHELABO; c/o György Mihályi and János Ori, Tó u. 1-5., H-1045 Budapest (HU).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/HU03/00017

(81) Estados Designados (nacional): 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, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 4 de 2003
(04.03.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regional): 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
P 0200849 Marzo 6 de 2002 (06.03.2002) HU

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

Declaración según la Regla 4.17:
— relativa a la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) para Estados Unidos de América solamente

(72) Inventores; e

Publicado:

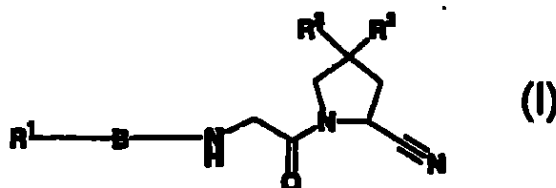
(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): ARÁNYI, Péter [HU/HU]; Bimbó út. 216/226, H-1026 Budapest (HU). BALÁZS, László [HU/HU]; Tóth Árpád u. 23/a, H-2131 Göd (HU). BATA, Imre [HU/HU]; Frankel Leó út 7., H-1027 Budapest (HU). BÁTORI, Sándor [HU/HU]; Rákóczi út 268/A, H-1214 Budapest (HU). BORONKAY, Éva [HU/HU]; Cibakháza u. 42., H-1162 Budapest (HU). BOVY, Philippe [FR/FR]; 13, Rue du 4 Septembre, F-75004 Paris (FR). KÁNAI, Károly [HU/HU]; Árpád út 88., H-1042 Budapest (HU). KAPUI, Zoltán [HU/HU]; Etele út 56/a, H-1115 Budapest (HU). SUSÁN, Edit [HU/HU]; Hargita u. 21., H-2120 Dunakeszi (HU). SZABÓ, Tibor [HU/HU]; Alkotás u. 25., H-1123 Budapest (HU). NAGY, Lajos, T. [HU/HU]; István u. 47., H-1078 Budapest (HU). URBÁN-SZABÓ, Katalin [HU/HU]; Szent László u. 158., H-1131 Budapest (HU). VARGA, Márton [HU/HU]; Batthyány u. 9., H-2120 Dunakeszi (HU).

— con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
Diciembre 18 de 2003

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

(54) Título: N-AMINOACETIL-PIRROLIDINA-2-CARBONITRILOS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE DPP-IV



(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos y potentes inhibidores de la enzima DPP-IV de la fórmula general (I), los cuales contienen átomos de flúor.

**(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau**



1. **NAME:** _____

(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

(10) International Publication Number
WO 03/074500 A3

PCT

(51) International Patent Classification?: C07D 451/04.
451/14, 401/14, 417/14, 413/14, 207/16, 401/04, 417/04,
413/04, 405/04, 211/58, A61K 31/46, 31/395, 31/497,
31/4545, 31/505, A61P 31/10

[HU/HU]: Szent László u. 158., H-1131 Budapest (HU).
VARGA, Márton [HU/HU]: Bathány u. 9., H-2120
Dunakeszi (HU).

(21) International Application Number: PCT/HU03/00017

(74) Agent: SANOFI-SYNTHELABO: c/o György Mihályi and János Őri, Tó u. 1-S., H-1045 Budapest (HU).

(22) International Filing Date: 4 March 2003 (04.03.2003)

(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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NJ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 0200849 6 March 2002 (06.03.2002) HU

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/IR]; 174 avenue de France. F-75013 Paris (FR).

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: and

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** ARÁNYI, Péter [HU/HU]; Bimbó út. 216/226, H-1026 Budapest (HU). BALÁZS, László [HU/HU]; Tóth Árpád u. 23/a, H-2131 Göd (HU). BATA, Imre [HU/HU]; Frankel Leó út 7., H-1027 Budapest (HU). BÁTORI, Sándor [HU/HU]; Rákóczi út 268/A, H-1214 Budapest (HU). BORONKAY, Éva [HU/HU]; Cihakháza u. 42., H-1162 Budapest (HU). BOVY, Philippe [FR/FR]; 13, rue du 4 Septembre, F-78750 Maréil Marly (FR). KÁNAL, Károly [HU/HU]; Árpád út 88., H-1042 Budapest (HU). KAPUL, Zoltán [HU/HU]; Biele út 56/a, H-1115 Budapest (HU). SUSÁN, Edit [HU/HU]; Hargita u. 21., H-2120 Dunakeszi (HU). SZABÓ, Tibor [HU/HU]; Alkotás u. 25., H-1123 Budapest (HU). NAGY, Lajos, T. [HU/HU]; István u. 47., H-1078 Budapest (HU). URBÁN-SZABÓ, Katalin

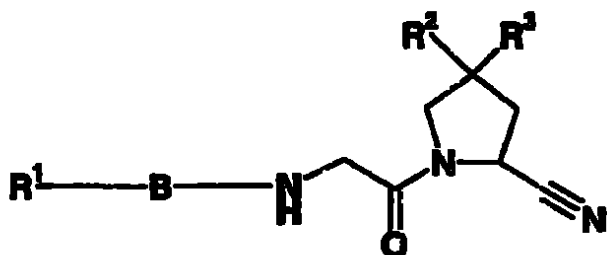
Declaration under Rule 4.17:
 — of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:
— with *International search report*

(88) Date of publication of the international search report:
18 December 2003

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: N-AMINOACETYL-PYRROLIDINE-2-CARBONITRILES AND THEIR USE AS DDP-IV INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to new, potent DPP-IV enzyme inhibitors of the general formula (I), which contain fluorine atoms.

(1)

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la:
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT
OPINION ESCRITA
(PCT Regla 66)

Para: Mihalyi, György, Katalin Marmarosi SANOFI.SYNTHELABO To u. 1-5 H-1045 Budapest HUNGRIA		Fecha de envío (día/mes/año) 17.11.2003																									
Registro de referencia del solicitante o agente Caso 888/PCT		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío																									
Solicitud Internacional No. PCT/HU03/00017	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.03.2002																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D451/04																											
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO																											
1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>I</td><td>☒</td><td>Bases de la opinión</td></tr><tr><td>II</td><td>☐</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>III</td><td>☒</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>IV</td><td>☒</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>V</td><td>☒</td><td>Declaración razonada según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>VI</td><td>☐</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>VII</td><td>☐</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>VIII</td><td>☐</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table> 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9. También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Regla 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 06.07.2004.				I	☒	Bases de la opinión	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	IV	☒	Falta de unidad de invención	V	☒	Declaración razonada según la regla 66.2(a)(ii) 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
I	☒	Bases de la opinión																									
II	☐	Prioridad																									
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
IV	☒	Falta de unidad de invención																									
V	☒	Declaración razonada según la regla 66.2(a)(ii) 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																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europeas - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Funcionario autorizado Allard, M Agente de formalidades (Incluyendo prolongación de límites de tiempo) Cardenas, C Teléfono No. +31 70 340-3370																									

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas

1-41 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-29 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/3-3/3 como se presentaron originalmente

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, hojas:

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida 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 (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a esta opinión.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:
- ☐ toda la solicitud internacional,
 - ☒ reivindicaciones Nos. 23, 25 (ambas parcialmente) porque:
 - ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):
 - ☐ 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 reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 23, 25 (ambas parcialmente)
2. Una opinión escrita significativa 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.

IV. Falta de unidad de invención

1. En respuesta a la invitación (Forma PCT/IPEA/405) para restringir o pagar derechos adicionales, el solicitante ha:
- ☐ restringido las reivindicaciones.
 - ☐ pagado derechos adicionales.
 - ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.
 - ☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.
2. ☒ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido por las siguientes razones y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales:
- ver hoja separada
3. Por consiguiente, las siguientes partes de la solicitud internacional fueron el objeto del examen preliminar internacional para establecer esta opinión:
- ☒ todas las partes.
 - ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 23, 25
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-29
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D01: WO 01 96295 A (NOVARTIS AG ET AL) 20 de diciembre 2001 (2001-12-20)
- D02: WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 de mayo de 1998 (1998-05-14)
- D03: AUGUSTYNS KJL ET AL: 'Pirrolididas: Síntesis y relación de la actividad de la estructura como inhibidores de dipeptidil peptidasa IV' EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 4 1997, páginas 301-309. XP004086653
- D04: US-A-4 001 422 (DANILEWICZ JC ET AL) 4 enero 1977 (1977-01-04)
- D05: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242778 & J. MED, CHEM., Vol. 36, no. 23, 1993, páginas 3707-3720,
- D06: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242779 & J. MED CHEM., vol. 34 no.2, 1991, páginas 656-663,
- D07: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242780 & J..MED CHEM., vol. 17, 1974, página 739, 742
- D08: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242781 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS 1, 1976, página 938
- D09: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242782 & TETRAHEDRON LETT., Vol. 40, no 37, 1999 páginas 6745-6748,
- D10: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242783 & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 71, 1951, página 1053, 1057
- D11: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242784 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 19, 1982, páginas 485-488,
- D12: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242785 & ARCH. PHARM., vol. 332. no. 11, 1999, páginas 389-398,
- D13: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242786 & TETRAHEDRON LETT., vol. 39, no. 20, 1998, páginas 3121-3124,

- D14: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242787 & CHEM. BER, vol. 74, 1941, página 1661
- D15: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242788 & J. MED. CHEM. vol. 43 no. 11, 2000 PÁGINAS 2087-2092,
- D16: EP-A-0 156 433 (JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V) Octubre 2, 1985 (1985-10-02)
- D17: WO 99 65895 A (SANOFI-SYNTHELABO) 23 de diciembre 1999 (1999-12-23)

Re Item III

No se ha establecido ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Con respecto a las reivindicaciones 23 y 25 debe observarse que el presente examen preliminar internacional está limitado a aquellas partes que han sido la materia-objeto de una completa búsqueda internacional, es decir, a compuestos (II) o (V) en donde R¹ tiene los significados descritos en las reivindicaciones 8-12.

Re Item IV

Falta de Unidad de Invención

La presente solicitud se refiere al N-sustituido 1-aminoacetil-2-ciano-pirrolidinas, su uso y la preparación (reivindicaciones 1-22, 29).

Aún más, la solicitud trata los intermediarios amino (reivindicaciones 23 y 25) útiles como precursores de la parte amino estructural de los productos finales por un lado y por otro lado los intermediarios de pirrolidina (reivindicaciones 24 y 26-28) útiles como precursores de la parte de pirrolidina estructural de los productos finales.

Si no se considera que dicha combinación de la unidad de intermediarios estén presentes, refiérase a "Instrucciones Administrativas bajo el PCT" S-03/1998, Anexo B, Parte 1, (g) (vi) en combinación con las Reglas 13.2 y 13.1 PCT.

En consecuencia se han identificado las siguientes invenciones:

- **Invención 1:** N-sustituido 1-aminoacetil-2-ciano-pirrolidinas, su uso y preparación y sus precursores amino (reivindicaciones 1-23, 25,29)
- **Invención 2:** Precursores de pirrolidina (reivindicaciones 24, 26-28)

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha afirmación

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

Invención 1

La materia-objeto de las reivindicaciones 23 y 25 carece de novedad a la luz de D01 (ver página 34, ejemplo 2kk), D02 (ver página 12, ejemplo 17 y página 14, ejemplo 66), D04 (ver ejemplos 2 y 4), D05-D15, D16 (ver ejemplo 40), y D17 (ver ejemplos 7 y 8).

Invención 2

No hay objeción.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

Invención 1

La materia-objeto de las reivindicaciones 23 y 25 al carecer de novedad, carece necesariamente de un nivel inventivo.

La materia-objeto de las reivindicaciones 1-22 y parcialmente 29 carece también de un nivel inventivo por las siguientes razones:

Se considera que D01, representa la anterioridad más cercana, describe glicil-1- sustituido-2-cianopirrolidinas útiles como inhibidores DPP-IV. El D02 revela compuestos similares con la misma actividad.

A la luz de las enseñanzas de D01, el problema resaltado y posiblemente resuelto por la presente solicitud (ver descripción página 13, líneas 11 y 12) se puede ver en el suministro de cianopirrolidinas inhibidores de DPP-IV.

Para resolver este problema, la presente solicitud propone un derivado de 4-fluoro-2-cianopirrolidina.

Sin embargo, ya es conocido del D03 que las pirrolidinas-4-fluoro pueden constituir un bloque de construcción de inhibidores DPP-IV de una estructura comparable a la estructura de los compuestos de la presente solicitud.

Por lo tanto, la solución propuesta por la presente solicitud parece una medida obvia en el diseño de otros inhibidores DPP-IV, que no implican un nivel inventivo.

● Invención 2

La estructura de los intermediarios de las reivindicaciones 24, 26-28 y parcialmente 29 es impuesta por la estructura de los productos finales objetivo, dichos intermediarios, y consecuentemente la materia-objeto de las reivindicaciones 24, 26-28 y parcialmente 29, carecen también de nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

4586/03
2003 NOV 19From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

To:

Mihályi, György, Katalin Marmaros
SANOFI-SYNTHELABO
To u. 1-5
H-1045 Budapest
HONGRIEDate of mailing
(day/month/year)

17.11.2003

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailingApplicant's or agent's file reference
Case 888PCTInternational application No.
PCT/HU03/00017International filing date (day/month/year)
04.03.2003Priority date (day/month/year)
06.03.2002International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D451/04Applicant
SANOFI-SYNTHELABO

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
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 Rule 66.2(a)(II) 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

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 08.07.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan-2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Allard, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)

Cardenas, C

Telephone No. +31 70 340-3370



I. Basis of the opinion

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 opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-41

as originally filed

Claims, Numbers

1-29

as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3

as originally filed

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:

5. ☐ This opinion 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 opinion.)

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 and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 23, 25 (both partly)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ 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. 23, 25 (both partly)

2. A written opinion cannot be drawn 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.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation (Form PCT/PEA405) to restrict or pay additional fees, the applicant has:

☐ restricted the claims.

☐ paid additional fees.

☐ paid additional fees under protest.

☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with for the following reasons and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees:

see separate sheet

3. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this opinion:

☒ all parts.

☐ the parts relating to claims Nos. .

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

61

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/HU03/00017**

Novelty (N)	Claims	23, 25
Inventive step (IS)	Claims	1-29
Industrial applicability (IA)	Claims	-

2. Citations and explanations
see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/HU03/00017

Reference is made to the following documents:

- D01: WO 01 96295 A (NOVARTIS AG ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20)
- D02: WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 May 1998 (1998-05-14)
- D03: AUGUSTYNS KJL ET AL: 'Pyrrolidides: synthesis and structure-activity relationship as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV' EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 4, 1997, pages 301-309, XP004086653
- D04: US-A-4 001 422 (DANILEWICZ JC ET AL) 4 January 1977 (1977-01-04)
- D05: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242778 & J. MED. CHEM., vol. 36, no. 23, 1993, pages 3707-3720,
- D06: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242779 & J. MED. CHEM., vol. 34, no. 2, 1991, pages 656-663,
- D07: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242780 & J. MED. CHEM., vol. 17, 1974, page 739, 742
- D08: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242781 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, 1976, page 938
- D09: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242782 & TETRAHEDRON LETT., vol. 40, no. 37, 1999, pages 6745-6748,
- D10: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242783 & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 71, 1951, page 1053, 1057
- D11: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242784 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 19, 1982, pages 485-488,
- D12: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242785 & ARCH. PHARM., vol. 332, no. 11, 1999, pages 389-398,
- D13: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE;

- XP002242786 & TETRAHEDRON LETT., vol. 39, no. 20, 1998, pages 3121-3124,
- D14: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242787 & CHEM. BER., vol. 74, 1941, page 1661
- D15: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242788 & J. MED. CHEM., vol. 43, no. 11, 2000, pages 2087-2092,
- D16: EP-A-0 156 433 (JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.) 2 October 1985 (1985-10-02)
- D17: WO 99 65895 A (SANOFI-SYNTHELABO) 23 December 1999 (1999-12-23)

Re Item III

N n-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

With regard to claims 23 and 25 it should be noted that the present international preliminary examination is limited to those parts which have been the subject-matter of a complete international search, i.e. to compounds (II) or (V) wherein R¹ has the meanings recited in claims 8-12.

Re Item IV

Lack of unity of invention

The present application concerns N-substituted 1-aminoacetyl-2- cyano-pyrrolidines, their use and preparation (claims 1-22, 29).

Furthermore, the application concerns amino intermediates (claims 23 and 25) useful as precursors of the structural amino part of the final products on the one hand, and pyrrolidino intermediates (claims 24 and 26-28) useful as precursors of the structural pyrrolidine part of the final products on the other hand.

In such a combination of intermediates unity is not considered as being present, see "Administrative Instructions under the PCT" S-03/1998, Annex B, Part 1, (g)(vi), in

combination with Rules 13.2 and 13.1 PCT.

Following inventions have therefore be identified:

- Invention 1: N-substituted 1-aminoacetyl-2-cyano-pyrrolidines, their use and preparation, and their amino precursors (claims 1-23, 25, 29)
- Invention 2: Pyrrolidine precursors (claims 24, 26-28)

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty (Article 33(2) PCT)

Invention 1

The subject-matter of claims 23 and 25 lacks novelty in the light of D01 (see page 34, example 2kk), D02 (see page 12, example 17, and page 14, example 66), D04 (see examples 2 and 4), D05-D15, D16 (see example 40), and D17 (see examples 7 and 8).

Invention 2

No objection.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

Invention 1

The subject-matter of claims 23 and 25 lacking novelty lacks necessarily an inventive step.

The subject-matter of claims 1-22 and partly 29 lacks also an inventive step for the following reasons:

D01, which is considered to represent the closest prior art, describes substituted 1-

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/HU03/00017

glycyl-2-cyanopyrrolidines useful as DPP-IV inhibitors. D02 discloses similar compounds with the same activity.

In the light of the teachings of D01, the problem underlying and possibly solved by the present application (see description page 13, lines 11 and 12) can be seen in the provision of further DPP-IV inhibiting cyanopyrrolidines.

To solve this problem, the present application proposes to a 4-fluoro-2-cyanopyrrolidine derivative.

It is however already known from D03 that 4-fluoro-pyrrolidines can constitute a building block for DPP-IV inhibitors of structure comparable to the structure of the compounds of the present application.

The solution proposed by the present application appears therefore to be an obvious measure in the design of further DPP-IV inhibitors, which does not involve an inventive step.

Invention 2

The structure of the intermediates of claims 24, 26-28 and partly 29 is imposed by the structure of the aimed end-products: in the absence of an inventive step for these end-products, such intermediates, and consequently the subject-matter of claims 24, 26-28 and partly 29, lack also an inventive step.

66

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 888/PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/HU03/00017	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D451/04, C07D451/04		
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

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>8</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas 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 4 hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases de la opinión - 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 la Regla 66.2(a) (ii) 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 18.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 07.06.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Funcionario autorizado Allard, M Teléfono No. +31 70 340-2002

67

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo las cuales 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

1-41 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-29 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/3-3/3 como se presentaron originalmente

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, hojas:

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 (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-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 23, 25 (ambas parcialmente) porque:
- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con el siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):
- ☐ 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 reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 23, 25 (ambas parcialmente)

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.

IV. Falta de unidad de invención

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales el solicitante ha:

- ☐ restringido las reivindicaciones.
- ☐ pagado derechos adicionales.
- ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.
- ☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

- ☐ se ha cumplido.
- ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:
ver hoja separada

4. Por consiguiente, las siguientes partes de la solicitud internacional fueron el objeto del examen preliminar internacional para establecer este reporte:

- ☒ todas las partes.
- ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

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)	Sí:	Reivindicaciones	1-22, 24, 26-29
	No:	Reivindicaciones	23, 25
Nivel Inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	-
	No:	Reivindicaciones	1-29
Aplicabilidad Industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-29
	No:	Reivindicaciones	-

2. Citaciones y explicaciones ver hoja separada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D01: WO 01 96295 A (NOVARTIS AG ET AL) 20 de diciembre 2001 (2001-12-20)
- D02: WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 de mayo de 1998 (1998-05-14)
- D03: AUGUSTYNS KJL ET AL: "Pirrolididas: Síntesis y relación de la actividad de la estructura como inhibidores de dipeptidil peptidasa IV" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 4 1997, páginas 301-309. XP004086653
- D04: US-A-4 001 422 (DANILEWICZ JC ET AL) 4 enero 1977 (1977-01-04)
- D05: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242778 & J. MED, CHEM., Vol. 36, no. 23, 1993, páginas 3707-3720,
- D06: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242779 & J. MED CHEM., vol. 34 no.2, 1991, páginas 656-663,
- D07: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242780 & J. MED CHEM., vol. 17, 1974, página 739, 742
- D08: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242781 & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS 1, 1976, página 938
- D09: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242782 & TETRAHEDRON LETT., Vol. 40, no 37, 1999 páginas 6745-6748,
- D10: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242783 & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 71, 1951, página 1053, 1057
- D11: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242784 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 19, 1982, páginas 485-488,
- D12: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242785 & ARCH. PHARM., vol. 332. no. 11, 1999, páginas 389-398,
- D13: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242786 & TETRAHEDRON LETT., vol. 39, no. 20, 1998, páginas 3121-3124,

- D14: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242787 & CHEM. BER, vol. 74, 1941, página 1661
- D15: BASE DE DATOS CROSSFIRE BEILSTEIN [En línea] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242788 & J. MED. CHEM. vol. 43 no. 11, 2000 PÁGINAS 2087-2092,
- D16: EP-A-0 156 433 (JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V) Octubre 2, 1985 (1985-10-02)
- D17: WO 99 65895 A (SANOFI-SYNTHELABO) 23 de diciembre 1999 (1999-12-23)

Re Item III

No se ha establecido ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Con respecto a las reivindicaciones 23 y 25 debe observarse que el presente examen preliminar internacional está limitado a aquellas partes que han sido la materia-objeto de una completa búsqueda internacional, es decir, a compuestos (II) o (V) en donde R¹ tiene los significados descritos en las reivindicaciones 8-12.

Re Item IV

Falta de Unidad de Invención

La presente solicitud se refiere al N-sustituido 1-aminoacetil-2-ciano-pirrolidinas, su uso y la preparación (reivindicaciones 1-22, 29).

Aún más, la solicitud trata los intermediarios amino (reivindicaciones 23 y 25) útiles como precursores de la parte amino estructural de los productos finales por un lado y por otro lado los intermediarios de pirrolidina (reivindicaciones 24 y 26-28) útiles como precursores de la parte de pirrolidina estructural de los productos finales.

Si no se considera que dicha combinación de la unidad de intermediarios estén presentes, refiérase a "Instrucciones Administrativas bajo el PCT" S-03/1998, Anexo B, Parte 1, (g) (vi) en combinación con las Reglas 13.2 y 13.1 PCT.

En consecuencia se han identificado las siguientes invenciones:

- **Invención 1:** N-sustituido 1-aminoacetil-2-ciano-pirrolidinas, su uso y preparación y sus precursores amino (reivindicaciones 1-23, 25,29)
- **Invención 2:** Precursores de pirrolidina (reivindicaciones 24, 26-28)

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha afirmación

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

Invención 1

La materia-objeto de las reivindicaciones 23 y 25 carece de novedad a la luz de D01 (ver página 34, ejemplo 2kk), D02 (ver página 12, ejemplo 17 y página 14, ejemplo 66), D04 (ver ejemplos 2 y 4), D05-D15, D16 (ver ejemplo 40), y D17 (ver ejemplos 7 y 8).

La materia-objeto de las reivindicaciones 1-22 y 29 no se revela en la anterioridad disponible y por lo tanto es novedosa.

Invención 2

La materia-objeto de las reivindicaciones 24 y 26-28 no se revela en la anterioridad disponible y por lo tanto es novedosa.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

Invención 1

La materia-objeto de las reivindicaciones 23 y 25 al carecer de novedad, carece necesariamente de un nivel inventivo.

La materia-objeto de las reivindicaciones 1-22 y parcialmente 29 carece también de un nivel inventivo por las siguientes razones:

Se considera que D01, representa la anterioridad más cercana, describe glicil-1- sustituido-2-cianopirrolidinas útiles como inhibidores DPP-IV. El D02 revela compuestos similares con la misma actividad.

A la luz de las enseñanzas de D01, el problema resaltado y posiblemente resuelto por la presente solicitud (ver descripción página 13, líneas 11 y 12) se puede ver en el suministro de cianopirrolidinas inhibidores de DPP-IV que tienen el mismo nivel de actividad biológica.

Para resolver este problema, la presente solicitud propone reemplazar en los compuestos revelados en D1 la mitad de 2-cianopirrolidina por una mitad de 4-fluoro o 4,4-difluoro-2-cianopirrolidina.

Sin embargo, ya es conocido del D03 que las pirrolidinas-4-fluoro pueden constituir un bloque de construcción de inhibidores DPP-IV de una estructura comparable a la estructura de los compuestos de la presente solicitud.

Por lo tanto, la solución propuesta por la presente solicitud parece una medida obvia en el diseño de otros inhibidores DPP-IV con el mismo nivel de actividad, el cual no implica un nivel inventivo.

Se observa que una afirmación muy general en la página 13, líneas 11 y 12, de la presente solicitud no es muy convincente en cuanto a demostrar que el problema de proveer derivados con actividad mejorada de hecho es resuelto por la solicitud.

Invención 2

La estructura de los intermediarios de las reivindicaciones 24, 26-28 y parcialmente 29 es impuesta por la estructura de los productos finales objetivo, dichos intermediarios, y consecuentemente el objeto de las reivindicaciones 24, 26-28 y parcialmente 29, carecen también de nivel inventivo.

Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Invención 1 e Invención 2

Los compuestos, composiciones y procesos de las reivindicaciones 1-29 pueden ser usados en la industria farmacéutica.

Las aminas primarias de fórmula general (II) se preparan en una síntesis de dos pasos (esquema 2). En el primer paso, se arila la amina secundaria cíclica inicial de fórmula general (IV) - donde Y significa un átomo de hidrógeno, grupo acetilo, o ter-butoxicarbonilo - preferiblemente con los halogenuros de arilo de fórmula general (X), donde R^1 significa el mismo que se dio anteriormente y x representa un átomo de halógeno. Dependiendo del significado de R^1 la reacción de arilación se puede llevar a cabo en solventes polares, próticos o apróticos, entre 25 y 150°C, preferiblemente en alcoholes (etanol, n-butanol, n-pentanol), o sin solvente en un horno de microondas, utilizando un ligante ácido, por ejemplo el exceso de la amina, o DBU.

Como materia prima se utilizan las aminas libres o las aminas secundarias protegidas de fórmula general (IV) (conocidas de la literatura), por lo tanto 4-acetaminopiperidina (B= fórmula (1), Y= COCH_3) (US-3225037); 4-ter-butoxicarbonilaminopiperidina (B= fórmula (1), Y= $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$) (J.Med.Chem.1999, 42, 2706); 3-(S)-ter-butoxicarbonilaminopiperidina (B= fórmula (2)) y 3-(S)-ter-butoxicarbonilaminopirrolidina (B= fórmula (3)) (Synth.Comm. 1998, 28, 3919) en los últimos dos casos Y= $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$; ter-butil-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il-exo-carbamato (B= fórmula (4), ter-butil-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il-endo-carbamato (B= fórmula (5)) (J.Med.Chem 1991, 34, 656), ter-butil-9-azabi-

La figura 15 muestra la fórmula (5).

La figura 16 muestra la fórmula (6).

La figura 17 muestra la fórmula (7).

Ejemplos

Ejemplo 1

(2S)-4,4-difluoro-1-(2-([8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

R¹ significa un grupo 2-pirimidinilo, B significa un grupo de fórmula (4), R² y R³ significan átomos de flúor en la fórmula general (I).

a.) 8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exocarbamato de ter-butilo de fórmula general (V) - donde R¹ es 2-pirimidinilo, Y es COOC(CH₃)₃, B es un grupo (4).

Se disolvieron 14,7g de 8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il-exocarbamato de ter-butilo (65 mmol) (J.Med.Chem. 1991, 34, 656) y 8,93g de 2-cloropirimidina (78mmol) y 12,7 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (85mmol) en 230 ml de 1-pentanol y se calentó a reflujo durante 4 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo se disolvió en 250 ml de cloroformo y se lavó con 2x300ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando n-hexano-acetato de etilo-cloroformo (1:1:1) como eluyente para dar cristales blancos que se trituran con n-hexano. Rendimiento: 13,25g (67%). P.F.: 113-115°C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1,34 (s, 9H), 1,49 (t, 2H), 1,66-1,97 (m,

25 76

(s, 1H) (NH₂), 10,12 (br, 2H, NH₂⁺).

e.) (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida de fórmula general (IX) donde R² y R³ significan átomos de flúor.

Se suspendieron 2,54g (13,6mmol) de clorhidrato de (2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida en 25ml de diclorometano y se agregaron a dicha suspensión 4,1ml (29,3mmol) de trietilamina. A la mezcla resultante se le agregaron gota a gota 1,2ml (15mmol) de cloruro de cloroacetilo en 20ml de diclorometano, a menos de -10°C. Luego de 1 hora de agitación la suspensión se vertió en 450ml de acetato de etilo, el clorhidrato de trietilamina que precipitó se separó por filtración, el filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía utilizando mezcla de cloroformo-metanol 4:1 como eluyente. Se obtuvieron 3,0g (97%) del producto mencionado anteriormente en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2,34-2,52 (m, 1H) + 2,66-2,83 (m, 1H) (3-CH₂), 4,07-4,29 (m, 2H, 5-CH₂), 4,40 (qv, 2H, CH₂Cl), 4,71 (m, 1H, 2-CH), 7,17 (br, 1H) + 7,42 (d, 1H) (NH₂).

f.) (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarbonitrilo de fórmula general (III) donde R² y R³ significan átomos de flúor.

Se disolvieron 10,4g (46mmol) de (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida en 230ml de diclorometano y a dicha solución se le agregaron 13ml (140

79

ficó mediante cromatografía en columna utilizando cloroformo-metanol (6:1) el eluyente para dar un producto sólido que se cristalizó desde Etanol absoluto. Rendimiento: 5,7g (77%). P.F.: 162-163°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,32 (td, 2H), 1,6-2,0 (m, 7H), 2,6-2,9 (m, 2H), 2,85 (tt, 1H), 3,0-3,5 (m, 2H), 3,97 (ddd, 1H), 4,13 (ddd, 1H), 4,61 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 6,60 (t, 1H), 8,35 (m, 2H).

Ejemplo 2

diclorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-([8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidinocarbonitrilo

En la fórmula general (I), R^1 significa un grupo 2-pirazinilo, B significa un grupo de fórmula (4), R^2 significa un átomo de hidrógeno y R^3 significa un átomo de flúor.

a.) 8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-carbamato de ter-butilo de fórmula general (V), donde R^1 es 2-pirazinilo, Y es $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, B es un grupo (4).

Se disolvieron 0,54ml de cloropirazina (6mmol) y 1,13g de 8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il-exo-carbamato de ter-butilo (6mmol) 0,97ml de 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU) (6,5mmol) en 40ml de 1-pentanol y se calentó a reflujo durante 50 horas. Se evaporaron los solventes, el residuo se disolvió en 50ml de cloroformo, se lavó con 4x30ml de agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se purificó mediante

cromatografía en columna utilizando n-hexano-acetato de etilo-cloroformo (3:1:1) como eluyente para dar cristales blancos que se trituran con n-hexano. Rendimiento: 0,55g (36%). P.F.: 122-123°C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ 1,34 (s, 9H); 1,44-1,66 (m, 2H), 1,67-1,99 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,56 (bs, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H).

b.) 8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-amina de fórmula general (II), donde R¹ y B se dieron en el paso 2a).

Se disolvieron 3,85mg de 8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-carbamato de ter-butilo (1,26 mmol) en 20ml de ácido clorhídrico etanólico al 12% y la solución se agitó durante 7 horas. Se agregaron 20ml agua a la suspensión que se formó y el pH se llevó a 11 con hidróxido de potasio acuoso. Se separaron las fases, se secaron las fases orgánicas, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo-metanol-solución de NH₃ acuoso al 25% (17:3:1) como eluyente para dar un aceite amarillo pálido. El rendimiento es de 167mg (65%).

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, 2H), 1,62-1,83 (m, 4H), 1,84-2,00 (m, 2H), 3,12 (sp, 1H), 4,57 (dd, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).

c.) (2S,4S)-2-(aminocarbonil)-4-fluoro-1-

PATENT COOPERATION TREATY

2004 JUN 07.

2740/04

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Mihályi, György, Katalin Mamarosi
SANOFI-SYNTHELABO
To u. 1-5
H-1045 Budapest
HONGRIE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

06/09 → ch → 07 → Bn
IPSS Rnd

Date of mailing
(day/month/year)

07.06.2004

Applicant's or agent's file reference
Case 888PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/HU 03/00017

International filing date (day/month/year)
04.03.2003

Priority date (day/month/year)
06.03.2002

Applicant
SANOFI-SYNTHELABO

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 apo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

80

Applicant's or agent's file reference Case 888/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA418)	
International application No. PCT/HU 03/00017	International filing date (day/month/year) 04.03.2003	Priority date (day/month/year) 06.03.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D451/04, C07D451/04		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

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 8 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 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - 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 Rule 66.2(a)(II) 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 18.09.2003	Date of completion of this report 07.06.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Allard, M Telephone No. +31 70 340-2002 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/HU 03/00017**

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

1-41 as originally filed

Claims, Numbers

1-29 as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3 as originally filed

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:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/HU 03/00017

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. 23, 25 (both partly)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

☐ 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. 23, 25 (both partly)

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.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

☐ restricted the claims.

☐ paid additional fees.

☐ paid additional fees under protest.

☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

☐ complied with.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/HU 03/00017**

☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. .

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	1-22, 24, 26-29
	No: Claims	23, 25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-29
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-29
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

84

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/HU 03/00017

Reference is made to the following documents:

- D01: WO 01 96295 A (NOVARTIS AG ET AL) 20 December 2001 (2001-12-20)
D02: WO 98 19998 A (NOVARTIS AG) 14 May 1998 (1998-05-14)
D03: AUGUSTYNS KJL ET AL: 'Pyrrolidides: synthesis and structure-activity relationship as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV' EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 4, 1997, pages 301-309, XP004086653
D04: US-A-4 001 422 (DANILEWICZ JC ET AL) 4 January 1977 (1977-01-04)
D05: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242778 & J. MED. CHEM., vol. 36, no. 23, 1993, pages 3707-3720,
D06: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242779 & J. MED. CHEM., vol. 34, no. 2, 1991, pages 656-663,
D07: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242780 & J. MED. CHEM., vol. 17, 1974, page 739, 742
D08: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242781 & J. CHEM..SOC. PERKIN TRANS. 1, 1976, page 938
D09: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242782 & TETRAHEDRON LETT., vol. 40, no. 37, 1999, pages 6745-6748,
D10: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242783 & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 71, 1951, page 1053, 1057
D11: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242784 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 19, 1982, pages 485-488,
D12: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242785 & ARCH. PHARM., vol. 332, no. 11, 1999, pages 389-398,
D13: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242786 & TETRAHEDRON LETT., vol. 39, no. 20, 1998, pages 3121-3124,

- D14: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242787 & CHEM. BER., vol. 74, 1941, page 1661
- D15: DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN [Online] Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002242788 & J. MED. CHEM., vol. 43, no. 11, 2000, pages 2087-2092,
- D16: EP-A-0 156 433 (JANSSEN PHARMACEUTICAL N.V.) 2 October 1985 (1985-10-02)
- D17: WO 99 65895 A (SANOFI-SYNTHELABO) 23 December 1999 (1999-12-23)

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

With regard to claims 23 and 25 it should be noted that the present international preliminary examination is limited to those parts which have been the subject-matter of a complete international search, i.e. to compounds (II) or (V) wherein R¹ has the meanings recited in claims 8-12.

Re Item IV**Lack of unity of invention**

The present application concerns N-substituted 1-aminoacetyl-2- cyano-pyrrolidines, their use and preparation (claims 1-22, 29).

Furthermore, the application concerns amino intermediates (claims 23 and 25) useful as precursors of the structural amino part of the final products on the one hand, and pyrrolidino intermediates (claims 24 and 26-28) useful as precursors of the structural pyrrolidine part of the final products on the other hand.

In such a combination of intermediates unity is not considered as being present, see "Administrative Instructions under the PCT" S-03/1998, Annex B, Part 1, (g)(vi), in combination with Rules 13.2 and 13.1 PCT.

Following inventions have therefore be identified:

06

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/HU 03/00017

- **Invention 1:** N-substituted 1-aminoacetyl-2-cyano-pyrrolidines, their use and preparation, and their amino precursors (claims 1-23, 25, 29)
- **Invention 2:** Pyrrolidine precursors (claims 24, 26-28)

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty (Article 33(2) PCT)

Invention 1

The subject-matter of claims 23 and 25 lacks novelty in the light of D01 (see page 34, example 2kk), D02 (see page 12, example 17, and page 14, example 66), D04 (see examples 2 and 4), D05-D15, D16 (see example 40), and D17 (see examples 7 and 8).

The subject-matter of claims 1-22 and 29 is not disclosed in the available prior art and is therefore novel.

Invention 2

The subject-matter of claims 24 and 26-28 is not disclosed in the available prior art and is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

Invention 1

The subject-matter of claims 23 and 25 lacking novelty lacks necessarily an inventive step.

The subject-matter of claims 1-22 and partly 29 lacks also an inventive step for the following reasons:

D01, which is considered to represent the closest prior art, describes substituted 1-glycyl-2-cyanopyrrolidines useful as DPP-IV inhibitors. D02 discloses similar

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/HU 03/00017

compounds with the same activity.

In the light of the teachings of D01, the problem underlying and possibly solved by the present application (see description page 13, lines 11 and 12) can be seen in the provision of further DPP-IV inhibiting cyanopyrrolidines having the same level of biological activity.

To solve this problem, the present application proposes to replace in the compounds disclosed in D1 the 2-cyanopyrrolidine moiety by a 4-fluoro- or 4,4-difluoro-2-cyanopyrrolidine moiety.

It is however already known from D03 that 4-fluoro-pyrrolidines can constitute a building block for DPP-IV inhibitors of structure comparable to the structure of the compounds of the present application.

The solution proposed by the present application appears therefore to be an obvious measure in the design of further DPP-IV inhibitors with the same level of activity, which does not involve an inventive step.

It is noted that the very general statement at page 13, lines 11 and 12, of the present application is not convincing to demonstrate that the problem of providing derivatives with improved activity has indeed be solved by the application.

Invention 2

The structure of the intermediates of claims 24, 26-28 and partly 29 is imposed by the structure of the aimed end-products: in the absence of an inventive step for these end-products, such intermediates, and consequently the subject-matter of claims 24, 26-28 and partly 29, lack also an inventive step.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)**Invention 1 and invention 2**

The compounds, compositions and processes of claims 1-29 can be used in the pharmaceutical industry.

12 02. 2004

7

The compounds of the general formula (I) according to our invention can be prepared by the alkylation of the primary amines of the general formula (II) – wherein the meanings of R^1 and B are the same as given above – with the chloroacetyl derivative of the general formula (III) – wherein the meanings of R^2 and R^3 are as given above – and, if desired, by transforming the resulting compounds into one of their salts or solvates (Scheme 1).

In the course of the alkylation the chloroacetyl derivatives of the general formula (III) are applied in excess, and the resulting hydrogen chloride is bound by various acid binding agents, preferably by a base, such as for instance triethylamine, potassium carbonate, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) or 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine - bound to a resin (PBEMP) -, which is known as super base. The reaction is preferably performed at a temperature between 25 and 70 °C.

The primary amines of the general formula (II) are prepared in a two-step synthesis (Scheme 2). In the first step the starting cyclic secondary amine of the general formula (IV) – wherein the meaning of Y is hydrogen atom, acetyl, or *tert*-butoxycarbonyl group – are arylated, preferably with the aryl halogenides of the general formula (X), wherein the meaning of R^1 is the same as given above and X stands for halogen atom. Depending on the meaning of R^1 the arylation reaction can be carried out in polar, protic or aprotic solvents, between 25 and 150 °C, preferably in alcohols (ethanol, *n*-butanol, *n*-pentanol), or without solvent in microwave oven, using an acid binder, for instance the excess of the amine, or DBU.

For starting material the free amines or protected secondary amines of the general formula (IV) -known from the literature- are used, thus 4-acetaminopiperidine (B = formula (1), Y = COCH₃) (US-3225037);

4-*tert*-butoxycarbonylaminopiperidine (B = formula (1), Y = COOC(CH₃)₃) (J. Med. Chem. 1999, 42, 2706); 3-(*S*)-*tert*-butoxycarbonylaminopiperidine (B = formula (2)) and 3-(*S*)-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidine (B = formula (3)) (Synth. Comm. 1998, 28, 3919) in the last two cases Y = COOC(CH₃)₃; *tert*-butyl 8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-yl-*exo*-carbamate (B=formula (4), *tert*-butyl 8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-yl-*endo*-carbamate (B=formula (5)) (J. Med. Chem 1991, 34, 656), *tert*-butyl 9-azabicyclo[3.3.1]-non-3-yl-*exo*-carbamate (B=formula (6)) and *tert*-butyl 9-azabicyclo-[3.3.1]-non-3-yl-*endo*-carbamate (B=formula (7)), (J. Med. Chem 1993, 36, 3720)) (Y=COOC(CH₃)₃).

AMENDED SHEET

69

15
Examples

Example 1

(2S)-4,4-difluoro-1-(2-([8-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]exo-amino)acetyl)-2-pyrrolidine carbonitrile

5 The meaning of R¹ is 2-pyrimidinyl group, B means a group of formula (4), R² and R³ mean fluorine atom in general formula (I).

a.) tert-butyl 8-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-carbamate with (V) general formula - where R¹ is 2-pyrimidinyl, Y is COOC(CH₃)₃, B is (4) group

10 14,7 g of tert-butyl 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-carbamate (65 mmol) (J. Med. Chem. 1991, 34, 656) and 8,93 g of 2-chloropyrimidine (78 mmol) and 12,7 ml of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (85 mmol) are dissolved in 230 ml of 1-pentanol and heated under reflux for 4 hours. The solvents are evaporated and the residue is dissolved in 250 ml of chloroform and washed with 2x300 ml of water, dried over
15 Na₂SO₄, and purified by column chromatography using *n*-hexane-ethyl acetate-chloroform (1:1:1) as eluent to result in white crystals which are triturated with *n*-hexane. Yield: 13,25 g (67%). M.p.: 113-115°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 9H), 1.49 (t, 2H), 1.66-1.97 (m, 6H), 3.89 (br, 1H), 4.61 (d, 2H), 6.60 (t+br, 1+1H), 8.34 (d, 2H).

20 b.) 8-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-amine with (II) general formula - where R¹ and B are given in step 1a.)

 13 g of tert-butyl 8-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-carbamate (43 mmol) are dissolved in a mixture of 120 ml of trifluoroacetic acid and 120 ml of dichloromethane. The solution is stirred for 30 minutes and evaporated. The residue is
25 dissolved in 50 ml of dichloromethane and evaporated. This method is repeated three times and the last organic solution is extracted with 100 ml of saturated aq. sodium carbonate solution. The layers are separated and the aqueous phase is washed with 4x50 ml of dichloromethane. The combined organic layers are dried over Na₂SO₄ and evaporated to result in a white powder which is triturated with *n*-hexane. Yield: 6,7 g (77%). M.p.: 56-
30 59°C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29 (t, 2H), 1.64-1.98 (m, 6H), 3.19 (m, 1H), 4.58 (dd, 2H), 6.57 (t, 1H), 8,33 (d, 2H).

c.) tert-butyl (2S)-2-(aminocarbonyl)-4,4-difluoro-1-pyrrolidinecarboxylate of the general formula (VII) wherein R² and R³ mean fluorine atom

0

90

17

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.34-2.52 (m, 1H) + 2.66-2.83(m, 1H)(3-CH₂), 4.07-4.29 (m, 2H, 5-CH₂), 4.40(qv, 2H, CH₂Cl), 4.71 (m, 1H, 2-CH), 7.17 (br, 1H,) + 7.42 (d, 1H)(NH₂).

- 5 f.) (2S)-1-(2-chloroacetyl)-4,4-difluoro-2-pyrrolidinecarbonitrile of the general formula (III) wherein R² and R³ mean fluorine atoms

10.4 g (46 mmol) of (2S)-1-(2-chloroacetyl)-4,4-difluoro-2-pyrrolidine-carboxamide are dissolved in 230 ml of dichloromethane and 13 ml (140 mmol) of phosphorous oxychloride are added thereto. The mixture is heated for 24 hours (if there is remaining starting material then it is refluxed further). During the refluxing the solution will become pale yellow and sticky solid material is precipitated. The solution is poured into another pot and 50 g of potassium carbonate are added thereto. After stirring for an hour the solid salts are filtered out and the solution is evaporated. Pale yellow oil is received which is triturated with n-hexane. The received yellow crystals are collected and 70 ml of diethyl-ether are added. Thus impurities are dissolved and pure white solid crystalline product is obtained. Yield: 6.0 g (56%). M.p.: 86-87°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.76-2.98 (m, 2H, 3-CH₂), 3.92-4.26 (m, 2H, 5-CH₂), 4.46 (qv, 2H, CH₂Cl), 5.11 (m, 1H, 2-CH).

- 20 g.) (2S)-4,4-difluoro-1-(2-([8-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]exo-amino)acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile

6,13 g of 8-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-amine (30 mmol) and 5,74 g of (2S)-1-(2-chloroacetyl)-4,4-difluoro-2-pyrrolidinecarbo-nitrile (27,5 mmol) and 12,5 ml of triethylamine (90 mmol) are dissolved in 250 ml of dry acetonitrile and stirred at 70°C for 3 hours and then at room temperature overnight. Then the mixture was evaporated to give a brownish thick oil which is purified by column chromatography using chloroform-methanol (6:1) as the eluent to result in a solid product which is crystallized from abs. ethanol. Yield: 5,7 g (77%). M.p.: 162-163°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.32 (td, 2H), 1.6-2.0 (m, 7H), 2.6-2.9 (m, 2H), 2.85 (tt, 1H), 3.0-3.5 (m, 2H), 3.97 (ddd, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 4.61 (m, 2H), 5.05 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 8.35 (m, 2H).

AMENDED SHEET

93

Example 2**(2S,4S)-4-fluoro-1-(2-([8-(2-pyrazinyl)-8-azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-yl]exo-amino)acetyl)-2-pyrrolidinecarbonitrile dihydrochloride**

In the general formula (I) R¹ means 2-pyrazinyl-group, B means a group of formula (4), R² means hydrogen atom and R³ means fluorine atom.

a.) tert-butyl 8-(2-pyrazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-carbamate with (V) general formula - where R¹ is 2-pyrazinyl, Y is COOC(CH₃)₃, B is (4) group

0,54 ml of chloropyrazine (6 mmol) and 1,13 g of tert-butyl 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-carbamate (6 mmol) 0,97 ml of 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (DBU) (6,5 mmol) are dissolved in 40 ml of 1-pentanol and heated under reflux for 50 hours. The solvents are evaporated, the residue is dissolved in 50 ml of chloroform, washed with 4x30 ml of water, dried over Na₂SO₄, and purified by column chromatography using *n*-hexane-ethyl acetate-chloroform (3:1:1) as eluent to result in white crystals which are triturated with *n*-hexane. Yield: 0,55 g (36 %). M.p.: 122-123 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 1.34 (s, 9H); 1.44-1.66 (m; 2H), 1.67-1.99 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H).

b.) 8-(2-pyrazinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-amine with (II) general formula - where R¹ and B are given in step 2a.)

3,85 mg of tert-butyl 8-(2-pyrimidinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-exo-carbamate (1,26 mmol) are dissolved in 20 ml of 12% ethanolic hydrochloric acid and the solution is stirred for 7 hours. 20 ml water is added to the formed suspension and the pH is made to 11 with aqueous potassium hydroxide. The layers are separated, the organic phase are dried, evaporated and purified by column chromatography using ethyl acetate - methanol - 25 % aqueous NH₃ solution (17:3:1) as eluent to result in a pale yellow oil. Yield is 167 mg (65%). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29 (t, 2H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.84-2.00 (m, 2H), 3.12 (sp, 1H), 4.57 (dd, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H).

c.) tert-butyl (2S,4S)-2-(aminocarbonyl)-4-fluoro-1-pyrrolidinecarboxylate of the general formula (VII) wherein R² means hydrogen atom and R³ means fluorine atom

1.63 g (7 mmol) of (2S,4S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-fluoro-2-pyrrolidinecarboxylic acid (Tetraheron Lett. 1998, 39, 1169) are dissolved in 25 ml of dichloromethane and 1.2 ml (8.4 mmol) of triethylamine are added. 0.86 ml (7 mmol) of

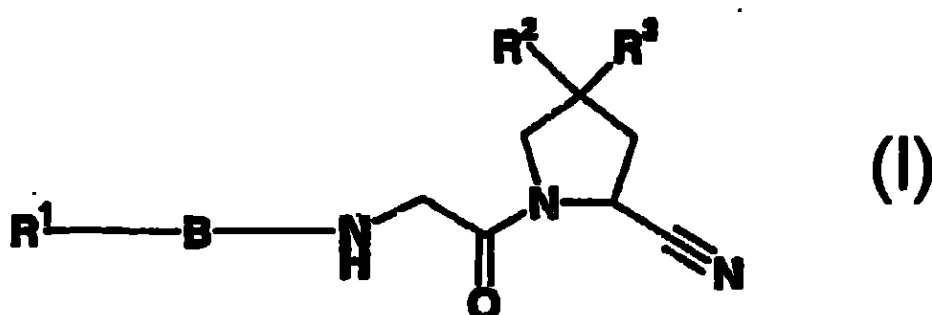
ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LA DESCRIPCION

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 la descripción tal como fue presentada originalmente en Fase Internacional ha sido modificada.

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

**N-AMINOACETIL-PIRROLIDINA-2-CARBONITRILOS Y SU USO COMO
INHIBIDORES DE DPP-IV**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



La presente invención se refiere a nuevos y potentes inhibidores de la enzima DPP-IV de la fórmula general (I), los cuales contienen átomos de flúor.

N-AMINOACETIL-PIRROLIDINA-2-CARBONITRILOS Y SU USO COMO INHIBIDORES DE DPP-IV

La presente invención tiene como objeto el compuesto novedoso de fórmula general (I) que posee actividad inhibidora de la enzima dipeptidil-peptidasa-IV, así como sus sales, solvatos e isómeros, la aplicación terapéutica de los compuestos de fórmula general (I), las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), el proceso para su preparación y los nuevos intermediarios con las fórmulas generales (II), (III), (V), (VII), (VIII) y (IX).

La enzima dipeptidil-peptidasa-IV (DPP-IV), que es idéntica a la glicoproteína CD26 de la superficie del linfocito, un polipéptido con la masa molar de 110 KDalton, se forma en los tejidos y órganos de mamíferos. Dicha enzima se puede encontrar, entre otros sitios, en el hígado, en los islotes de Langerhans, en la corteza renal, en los pulmones, y en ciertos tejidos de la próstata y del intestino delgado. Además, se puede observar una actividad DPP-IV significativa en los humores corporales (como por ejemplo en el plasma, en el suero y en la orina).

La DPP-IV es una enzima del tipo serina proteasa, que tiene una especificidad única para clivar dipéptidos desde los N-terminales de péptidos donde el aminoácido pre-terminal es primariamente prolina, o en forma secundaria, alanina.

La enzima DPP-IV es responsable de la descomposición de los péptidos similares al glucagón, péptido-1 (GLP-1) y péptido-2 (GLP-2) en el cuerpo. La enzima GLP-1 estimula fuertemente la producción de insulina en el páncreas, por lo tanto tiene un efecto favorable directo sobre la homeostasis de la glucosa, por lo tanto los inhibidores de DPP-IV son apropiados para el tratamiento y prevención de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) y de otras enfermedades relacionadas con la actividad enzimática de DPP-IV incluyendo, no taxativamente: diabetes, obesidad, hiperlipemia, trastornos dermatológicos o de la membrana mucosa, psoriasis, insuficiencia intestinal, constipación, trastornos autoinmunes como por ejemplo encefalomiелitis, trastornos mediados por complemento como por ejemplo glomerulonefritis, lipodistrofia, y lesiones en los tejidos, enfermedad psicosomática, depresiva, y neuropsiquiátrica como por ejemplo ansiedad, depresión, insomnio, esquizofrenia, epilepsia, espasmo, y dolor crónico, infección con VIH, alergias, inflamación, artritis, rechazo de transplante, alta presión sanguínea, falla cardíaca congestiva, tumores, y abortos inducidos por estrés.

La meta de los inventores fue preparar nuevos inhibidores de DPP-IV que fuesen efectivos, estables y seguros.

Los inventores han descubierto que los compuestos de fórmula general (I) donde

R^1 representa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillos piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, tetrazolilo o triazinilo; que, opcionalmente, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitró, grupo ciano, grupo amino o grupo fenilo; o

- un grupo tienilo o furilo o bencilo; o
- un grupo p-toluensulfonilo; o

- el grupo acilo de fórmula $R_{1a}-CO$, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o fenileténilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo C_{1-4} y/o alcoxi C_{1-4} o nitró o átomo(s) halógeno(s); grupo fenileténilo, o un grupo feniletilo sustituido con un grupo alquilendioxo; grupo piperidin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, o pirrolidin-1-ilo;

B representa un grupo de acuerdo de fórmula (1) o (2) o (3) o (4) o (5) o (6) o (7);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R³ representa un átomo de flúor -

así como las sales, isómeros y solvatos de dichos compuestos, tienen ventajas significativas con respecto a su actividad, duración de su acción, estabilidad y toxicidad en comparación con otras sustancias del estado actual de la tecnología.

De acuerdo con la terminología aceptada, la configuración del átomo de carbono en la posición 2 del grupo fluoropirrolidina es favorablemente S, mientras que la del átomo de carbono en posición 4 es S o R.

Una forma de realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) donde

R¹ significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxaliniilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano;

o

48

- un grupo tienilo o furilo; o
- un grupo p-toluensulfonilo; o
- un grupo acilo de fórmula $R_{1a}-CO$, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo;

un grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidín-1-ilo, 4-metilpiperazín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (1) o (2) o (3) o (4) o (5) o (6) o (7);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^3 representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros solvatos e hidratos de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) donde

R^1 significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazoli-

lo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano;

o un grupo tienilo o furilo; o

un grupo p-toluensulfonilo; o

un grupo acilo de fórmula $R_{1a}-CO$, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletlenilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (1);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^3 representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros solvatos e hidratos de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) donde

R^1 significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazini-

lo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o

un grupo tienilo o furilo; o

un grupo p-toluensulfonilo; o

un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C₁₋₄, grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletlenilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (2);

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R³ representa un átomo de flúor

y sales, isómeros, tautómeros solvatos e hidratos de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención inclu-

ye compuestos de fórmula general (I) donde

R^1 significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o

un grupo tienilo o furilo; o

un grupo p-toluensulfonilo; o

un grupo acilo de fórmula $R_{1a}-CO$, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletlenilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (3);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

102

R³ representa un átomo de flúor

y sales, isómeros, tautómeros solvatos e hidratos de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) donde

R¹ significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que es, en un caso determinado, independientemente mono- o disustituido por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o un grupo tienilo o furilo; o un grupo p-toluensulfonilo; o un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C₁₋₄, grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletlenilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (4) o (5);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^3 representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros solvatos e hidratos de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) donde

R^1 significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que es, en un caso determinado, independientemente mono- o disustituido por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o

un grupo tienilo o furilo; o

un grupo p-toluensulfonilo; o

un grupo acilo de fórmula $R_{1a}-CO$, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o al-

coxi o nitro o átomo de halógeno; grupo fenileténilo o feniletilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (6) o (7);

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R³ representa un átomo de flúor

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

Los compuestos preferidos de fórmula general (I) son aquellos donde R₁, B o R₂ y R₃ son aquellos grupos que se mencionan en las tablas 1 a 3 incluyendo cualquier combinación de los mismos, p.ej. (2S)-4,4-difluoro-1-(2-([8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo; (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-([8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo; (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(2-pirazinil)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo; (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo; (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(6-clcropiridazin-3-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo; (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(6-cianopiridazin-3-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo.

El término "unidad aromática que contiene nitrógeno que

consiste en uno o dos anillos aromáticos" incluye todos los sistemas de anillos con esas características conocidas anteriormente a la fecha de la presente solicitud de patente.

El término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. "Grupo alquilo C₁₋₄" y "grupo alcóxi C₁₋₄" significa grupos hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada que contienen 1-4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante la alquilación de las aminas primarias de fórmula general (II) - donde los valores de R¹ y B son los mismos que se dieron anteriormente - con el derivado cloroacetilo de fórmula general (III) - donde los valores de R² y R³ son los que se dieron anteriormente - y, si se desea, transformando los compuestos resultantes en una de sus sales o solvatos (esquema 1).

Durante el transcurso de la alquilación, se aplican en exceso los derivados cloroacetilo de fórmula general (III), y el cloruro de hidrógeno resultante se une mediante diferentes agentes ligantes ácidos, preferiblemente mediante una base, como por ejemplo trietilamina, carbonato de potasio, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina unida a una resina (PBEMP), que se conoce como super base. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 25 y 70°C.

✓
13
106

Las aminas primarias de fórmula general (II) se preparan en una síntesis de dos pasos (esquema 2). En el primer paso, se arila la amina secundaria cíclica inicial de fórmula general (IV) - donde Y significa un átomo de hidrógeno, grupo acetilo, o ter-butoxicarbonilo - preferiblemente con los halogenuros de arilo de fórmula general (X), donde R^1 significa el mismo que se dio anteriormente y x representa un átomo de halógeno. Dependiendo del significado de R^1 la reacción de arilación se puede llevar a cabo en solventes polares, próticos o apróticos, entre 25 y 150°C, preferiblemente en alcoholes (etanol, n-butanol, n-pentanol), o sin solvente en un horno de microondas, utilizando un ligante ácido, por ejemplo el exceso de la amina, o DBU.

Como materia prima se utilizan las aminas libres o las aminas secundarias protegidas de fórmula general (IV) (conocidas de la literatura), por lo tanto 4-acetaminopiperidina (B= fórmula (1), Y= COCH_3) (US-3225037); 4-ter-butoxicarbonilaminopiperidina (B= fórmula (1), Y= $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$) (J.Med.Chem.1999, 42, 2706); 3-(S)-ter-butoxicarbonilaminopiperidina (B= fórmula (2)) y 3-(S)-ter-butoxicarbonilaminopirrolidina (B= fórmula (3)) (Synth.Comm. 1998, 28, 3919) en los últimos dos casos Y= $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$; ter-butil-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il-exo-carbamato (B= fórmula (4), ter-butil-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il-endo-carbamato (B= fórmula (5)) (J.Med.Chem 1991, 34, 656), ter-butil-9-azabi-

109

ciclo[3,3,1]-non-3-il-exo-carbamato (B= fórmula (6)) y ter-butyl-9-azabicyclo-[3,3,1]-non-3-il-endo-carbamato (B= fórmula (7)), (J. Med. Chem 1993, 36, 3720)) (Y= COOC(CH₃)₃).

En el segundo paso, se elimina el grupo protector Y de la amina arilada de fórmula general (V) (donde los valores de R¹ y B son los mismos que se definieron anteriormente) por hidrólisis ácida. La reacción se lleva a cabo en ácido clorhídrico acuoso o en solución etanólica de cloruro de hidrógeno a una temperatura entre 25 y 78°C para dar las aminas primarias alifáticas o cíclicas de fórmula general (II) (donde los valores de R¹ y B son los mismos que se definieron anteriormente).

Si R¹ representa un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, los compuestos de fórmula general (IV) (donde el significado de Y es un grupo ter-butoxicarbonilo) se hacen reaccionar con los derivados ácidos de fórmula general R^{1a}-COZ (donde el significado de Z es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de cloro) con ventaja a una temperatura de aproximadamente 0°C, utilizando como agente ligante ácido una base inorgánica u orgánica, preferiblemente trietilamina. El grupo protector Y se separa de los compuestos de fórmula general (V) bajo condiciones ácidas, preferiblemente mediante el uso de ácido trifluoroacético en solución de diclorometano, a 0-30°C, para obtener las aminas de fórmula general (II), donde R¹ significa el grupo de fórmula R_{1a}-CO.

25
108

Los carbonitrilos de 1-(2-cloroacetil)-2-pirrolidina de fórmula general (III) (donde los valores de R^2 y R^3 son los mismos que se definieron anteriormente) Se preparan mediante una síntesis en cuatro pasos (esquema 3).

Los compuestos iniciales son los derivados de fluoroprolina, preferiblemente derivados de L-fluoroprolina (donde los valores de R^2 y R^3 son los mismos que se definieron anteriormente) con un nitrógeno protegido por un grupo ter-butoxicarbonilo. Dichos compuestos se pueden preparar mediante métodos publicados en la literatura (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169). En el primer paso se prepara un anhídrido mixto con cloruro de pivaloilo o éster etílico de ácido clorofórmico, luego se forman los derivados carbamoilo de fórmula general (VII) (donde los valores de R^2 y R^3 son los mismos que se definieron anteriormente).

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un solvente halogenado (CHCl_3 , CH_2Cl_2), a 0-25°C.

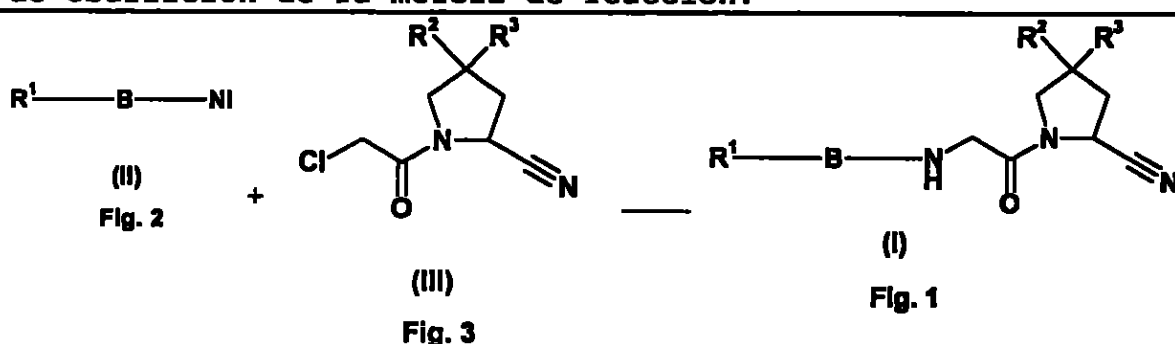
En el segundo paso se separa el grupo ter-butoxicarbonilo en solución etanólica de cloruro de hidrógeno. La hidrólisis se produce a 0-25°C y se obtienen los clorhidratos de las carboxamidas de fórmula general (VIII) (donde los valores de R^2 y R^3 son los mismos que se definieron anteriormente).

Las fluoropirrolidincarboxamidas de fórmula general (VIII) que se obtienen de esa manera se acilan en el tercer

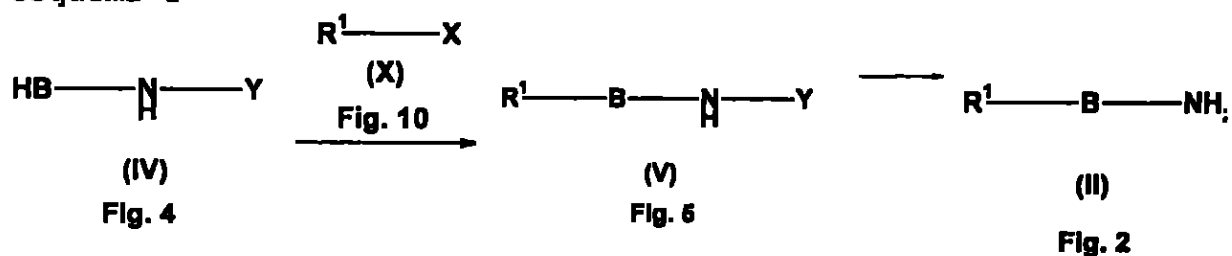
14

paso con cloruro de cloroacetilo, preferiblemente a 0°C, en un solvente halogenado (CHCl_3 , CH_2Cl_2). De esa manera, se forman los derivados cloroacetilcarbamoilados de fórmula general (IX) (donde los valores de R^2 y R^3 son los mismos que se definieron anteriormente).

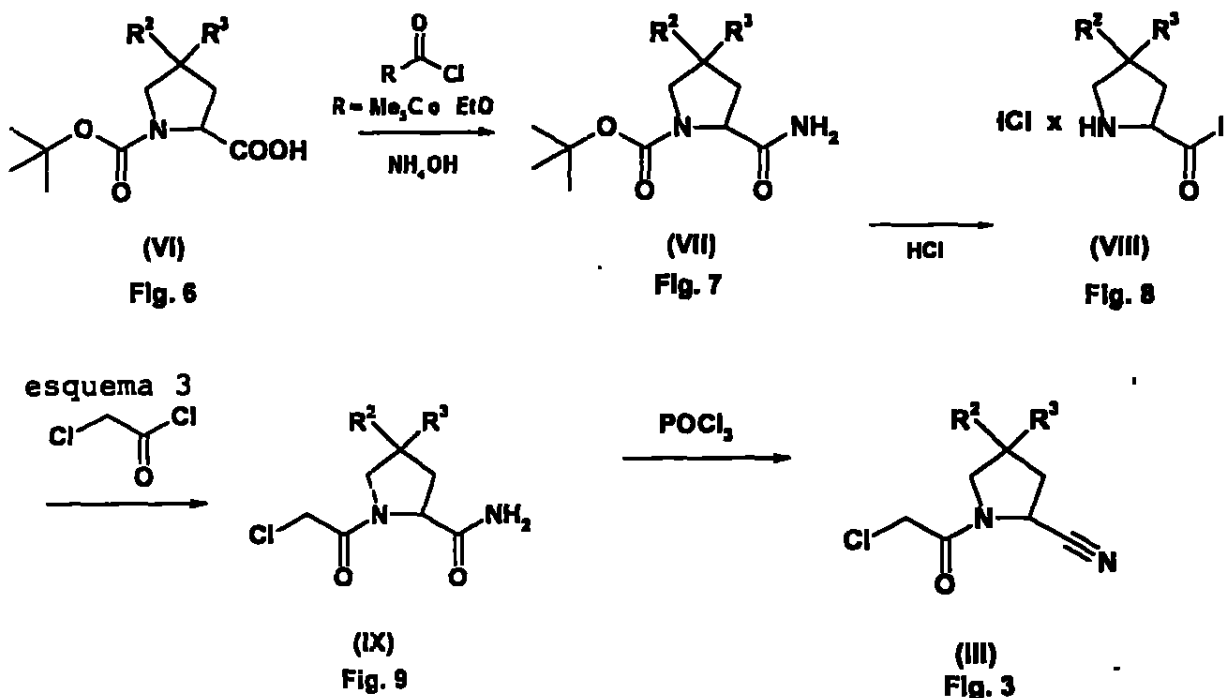
En el cuarto paso, se deshidratan los derivados cloroacetilcarbamoilados de fórmula general (IX) para obtener los cloroacetilciano derivados de fórmula general (III) (donde los valores de R^2 y R^3 son los mismos que se definieron anteriormente). Preferiblemente, la deshidratación se lleva a cabo con oxiclорuro de fósforo en diclorometano en el punto de ebullición de la mezcla de reacción.



esquema 1



esquema 2



Investigaciones biológicas

Se determinó la actividad enzimática como inhibidores DPP-IV de los compuestos de fórmula general (I) mediante los siguientes métodos:

Condiciones de ensayo que se aplicaron:

Fuente de DPP-IV: extracto crudo solubilizado de células

CaCo/Tc-7

contenido: 0,8-1µg/ensayo

Sustrato: H-Gli-Pro-AMC (Bachem)

Reacción: preincubación de 1 hora con muestras a 37°C, tiempo de reacción de 30 minutos a 37°C

Solución de parada: solución amortiguadora de pH de acetato de Na 1M (pH= 4,2)

18
917

Mezcla de reacción: 10µl de solución de enzima

10µl de compuesto de prueba o solución
amortiguadora de pH de ensayo

55µl de solución amortiguadora de Ph de
ensayo

25µl de sustrato

300µl de solución de parada

Medición: determinación espectrofluorométrica con
lector de placas Tecan (Ex: 360nm Em:
465nm)

Se registró la reacción entre la enzima DPP-IV y el sustrato H-Gli-Pro-AMC por la liberación de la AMC (7-amino-4-metilcumarina) a 37°C en Tris-HCl 100mM, pH= 7,5 (solución amortiguadora de pH de ensayo). Como la curva estándar de la AMC fue lineal hasta una concentración 31,25µM, los inventores utilizaron la unidad de fluorescencia relativa (RFU) de la AMC que se formó. La misma se detectó utilizando filtros de excitación a 360nm y emisión a 465nm (tiempo de integración de 30µs, ganancia 25, Cant. de centelleos 50) utilizando un lector de placas Tecan Spectrofluor Plus. Bajo dichas condiciones, la reacción de la enzima fue lineal durante por lo menos 30 minutos, y la dependencia de la enzima fue lineal hasta 2,5µg de proteína (hasta 700 RFU). La K_m para H-Gli-Pro-AMC fue de 50µM utilizando 1-0,8µg de proteína extraída. Las concentraciones de sustrato mayores de 500µM cau-

114

saron problemas de detección de fluorescencia (efecto de filtro interior) que se pudo resolver por dilución de las muestras.

El ensayo se diseñó para detectar los inhibidores activos en la forma más eficiente posible, utilizando un tiempo de preincubación de 60 minutos a 37°C. El ensayo se llevó a cabo agregando 0,8-1µg de extracto de proteína en 10µl de solución de enzima (utilizando solución amortiguadora de pH de ensayo: Tris-HCl 100mM, pH= 7,5) a las cavidades que contenían el compuesto de pruebas en volumen de 10µl y los 55µl de solución amortiguadora de pH de ensayo (65µl de solución amortiguadora de pH de ensayo en el caso de los controles). Después del período de preincubación se inició la reacción por el agregado de 25µl de solución de sustrato H-Gli-Pro-AMC 1mM (concentración final 250µM). El volumen de prueba final fue de 100µl y la solución de prueba contenía DMSO al 1% proveniente de la solución del compuesto de pruebas. El tiempo de reacción fue de 30 minutos a 37°C, y se detuvo la reacción agregando 300µl de solución amortiguadora de pH de acetato de Na 1M, pH= 4,2. La fluorescencia (RFU) de la AMC que se formó se detectó utilizando filtros de excitación a 360nm y emisión a 465nm en un lector de placas Tecan Spectrofluor Plus (tiempo de integración de 30µs, ganancia 25 Cant. de centelleos 50).

Se calcularon los % de inhibición utilizando la RFU de

control y la RFU del blanco.

Los valores de IC_{50} característicos del efecto inhibidor de la enzima de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención fueron menores de 100nM.

Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales, solvatos e isómeros se pueden formular para dar composiciones farmacéuticas que se pueden aplicar en forma oral o parenteral por métodos conocidos per se, mezclándolos con uno o más excipientes aceptados para uso farmacéutico y se pueden administrar como una forma unitaria de dosificación.

La forma de dosificación unitaria apropiada comprende las formas orales, como por ejemplo tabletas, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, la forma rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos de la invención se pueden utilizar como cremas, geles, ungüentos o lociones.

Como ejemplo, una forma unitaria de dosificación para un compuesto de acuerdo con la invención, en la forma de una tableta puede comprender los siguientes ingredientes:

Un compuesto de fórmula general (I)	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmellosa de sodio	6,0 mg

Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

La dosis diaria de los compuestos de fórmula general (I) puede depender de varios factores, por ejemplo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad del paciente, del modo de aplicación y del compuesto en sí.

Mediante los ejemplos a continuación se muestran detalles adicionales de la invención, sin limitar las reivindicaciones a dichos ejemplos.

La figura 1 muestra los compuestos de fórmula general (I).

La figura 2 muestra los compuestos de fórmula general (II).

La figura 3 muestra los compuestos de fórmula general (III).

La figura 4 muestra los compuestos de fórmula general (IV).

La figura 5 muestra los compuestos de fórmula general (V).

La figura 6 muestra los compuestos de fórmula general (VI).

La figura 7 muestra los compuestos de fórmula general (VII).

La figura 8 muestra los compuestos de fórmula general (VIII).

La figura 9 muestra los compuestos de fórmula general (IX).

La figura 10 muestra los compuestos de fórmula general (X).

La figura 11 muestra la fórmula (1).

La figura 12 muestra la fórmula (2).

La figura 13 muestra la fórmula (3).

La figura 14 muestra la fórmula (4).

La figura 15 muestra la fórmula (5).

La figura 16 muestra la fórmula (6).

La figura 17 muestra la fórmula (7).

Ejemplos

Ejemplo 1

(2S)-4,4-difluoro-1-(2-([8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

R¹ significa un grupo 2-pirimidinilo, B significa un grupo de fórmula (4), R² y R³ significan átomos de flúor en la fórmula general (I).

a.) 8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exocarbamato de ter-butilo de fórmula general (V) - donde R¹ es 2-pirimidinilo, Y es COOC(CH₃)₃, B es un grupo (4).

Se disolvieron 14,7g de 8-azabicyclo [3.2.1] oct-3-il-exocarbamato de ter-butilo (65 mmol) (J.Med.Chem. 1991, 34, 656) y 8,93g de 2-cloropirimidina (78mmol) y 12,7 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (85mmol) en 230 ml de 1-pentanol y se calentó a reflujo durante 4 horas. Se evaporaron los solventes y el residuo se disolvió en 250 ml de cloroformo y se lavó con 2x300ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando n-hexano-acetato de etilo-cloroformo (1:1:1) como eluyente para dar cristales blancos que se trituraron con n-hexano. Rendimiento: 13,25g (67%). P.F.: 113-115°C. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1,34 (s, 9H), 1,49 (t, 2H), 1,66-1,97 (m,

6H), 3,89 (br, 1H), 4,61 (d, 2H), 6,60 (t+br, 1+1H), 8,34 (d, 2H).

b.) 8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-amina de fórmula general (II) -donde R^1 y B se dan en el paso 1a).

Se disolvieron 13g de 8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-carbamato de ter-butilo (43mmol) en una mezcla de 120ml de ácido trifluoroacético y 120ml de diclorometano. La solución se agitó durante 30 minutos y se evaporó. El residuo se disolvió en 50ml de diclorometano y se evaporó. Dicho método se repitió tres veces y la última solución orgánica se extrajo con 100ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con 4x50ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar un polvo blanco que se trituroó con n-hexano. Rendimiento: 6,7g (77%). P.F.: 56-59°C. ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,29 (t, 2H), 1,64-1,98 (m, 6H), 3,19 (m, 1H), 4,58 (dd, 2H), 6,57 (t, 1H), 8,33 (d, 2H).

c.) (2S)-2-(aminocarbonil)-4,4-difluoro-1-pirrolidincarboxilato de ter-butilo de fórmula general (VII) donde R^2 y R^3 significan átomos de flúor.

Se disolvieron 5,7g (22,7mmol) de ácido ter-butil-(2S)-2-(aminocarbonil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxílico (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169) en 57ml de diclorometano y se agregaron a la solución 3,8ml (27,2mmol) de trietilamina.

A la mezcla resultante se agregaron gota a gota 3ml (25mmol) de cloruro de pivaloilo a -15°C y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 1 hora, luego se agregaron gota a gota 7ml de solución acuosa de amoníaco al 25% y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua, solución de NaOH 1N, luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Al agregar éter dietílico, cristalizaron 3,94g (69%) del producto mencionado anteriormente. P.F.: $136-138^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H); 2,3-2,9 (m, 3- CH_2), 3,69 (br, menor) + 3,86 (m, principal) (5- CH_2), 4,53 (br, 2-CH). 6,0 (br, principal) + 6,81 (br, menor) (NH_2).

d.) clorhidrato de (2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida de fórmula general (VIII) donde R^2 y R^3 significan átomos de flúor.

Se disolvieron 3,93g (15,7mmol) de (2S)-2-(aminoarbolil)-4,4-difluoro-1-pirrolidincarboxilato de ter-butilo en 75ml de solución etanólica de cloruro de hidrógeno al 25% y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron 150ml de éter dietílico a la suspensión resultante, se separó por filtración el material blanco cristalino resultante. Se obtuvieron 2,55g (87 %) del producto mencionado anteriormente. P.F.: $232-233^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,43-2,51 (m, menor) y 2,81-3,05 (m, principal) (3- CH_2), 3,71 (t, 2H, 5- CH_2), 4,46 (t, 1H, 2-CH), 7,81 (s, 1H) + 8,12

(s, 1H) (NH₂), 10,12 (br, 2H, NH₂⁺).

e.) (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida de fórmula general (IX) donde R² y R³ significan átomos de flúor.

Se suspendieron 2,54g (13,6mmol) de clorhidrato de (2S)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida en 25ml de diclorometano y se agregaron a dicha suspensión 4,1ml (29,3mmol) de trietilamina. A la mezcla resultante se le agregaron gota a gota 1,2ml (15mmol) de cloruro de cloroacetilo en 20ml de diclorometano, a menos de -10°C. Luego de 1 hora de agitación la suspensión se vertió en 450ml de acetato de etilo, el clorhidrato de trietilamina que precipitó se separó por filtración, el filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía utilizando mezcla de cloroformo-metanol 4:1 como eluyente. Se obtuvieron 3,0g (97%) del producto mencionado anteriormente en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2,34-2,52 (m, 1H) + 2,66-2,83 (m, 1H) (3-CH₂), 4,07-4,29 (m, 2H, 5-CH₂), 4,40 (qv, 2H, CH₂Cl), 4,71 (m, 1H, 2-CH), 7,17 (br, 1H) + 7,42 (d, 1H) (NH₂).

f.) (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarbonitrilo de fórmula general (III) donde R² y R³ significan átomos de flúor.

Se disolvieron 10,4g (46mmol) de (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarboxamida en 230ml de diclorometano y a dicha solución se le agregaron 13ml (140

mmol) de oxícloruro de fósforo. La mezcla se calentó durante 24 horas (si quedaba materia prima se refluja adicionalmente). Durante el reflujo la solución se volvió amarillo pálido y precipitó un material sólido pegajoso. La solución se vertió en otro recipiente y a dicha solución se le agregaron 50g de carbonato de potasio. Luego de agitar durante una hora se separaron por filtración las sales sólidas y se evaporó la solución. Se recibió un aceite amarillo pálido que se trituró con n-hexano. Se recolectaron los cristales amarillos recibidos y se agregaron 70ml de éter dietílico. De esa manera se disolvieron las impurezas y se obtuvo un producto puro sólido blanco cristalino. Rendimiento: 6,0g (56%). P.F.: 86-87°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2,76-2,98 (m, 2H, 3- CH_2), 3,92-4,26 (m, 2H, 5- CH_2), 4,46 (qv, 2H, CH_2Cl), 5,11 (m, 1H, 2-CH).

g.) (2S)-4,4-difluoro-1-(2-([8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

Se disolvieron 6,13g de 8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-amina (30mmol) y 5,74g de (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarbonitrilo (27,5 mmol) y 12,5ml de trietilamina (90mmol) en 250ml de acetonitrilo seco y se agitó a 70°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se evaporó la mezcla para dar un aceite espeso amarronado que se puri-

120

ficó mediante cromatografía en columna utilizando cloroformo-metanol (6:1) el eluyente para dar un producto sólido que se cristalizó desde Etanol absoluto. Rendimiento: 5,7g (77%). P.F.: 162-163°C.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,32 (td, 2H), 1,6-2,0 (m, 7H), 2,6-2,9 (m, 2H), 2,85 (tt, 1H), 3,0-3,5 (m, 2H), 3,97 (ddd, 1H), 4,13 (ddd, 1H), 4,61 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 6,60 (t, 1H), 8,35 (m, 2H).

Ejemplo 2

diclorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-([8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

En la fórmula general (I), R¹ significa un grupo 2-pirazinilo, B significa un grupo de fórmula (4), R² significa un átomo de hidrógeno y R³ significa un átomo de flúor.

a.) 8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-carbamato de ter-butilo de fórmula general (V), donde R¹ es 2-pirazinilo, Y es COOC(CH₃)₃, B es un grupo (4).

Se disolvieron 0,54ml de cloropirazina (6mmol) y 1,13g de 8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il-exo-carbamato de ter-butilo (6mmol) 0,97ml de 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU) (6,5mmol) en 40ml de 1-pentanol y se calentó a reflujo durante 50 horas. Se evaporaron los solventes, el residuo se disolvió en 50ml de cloroformo, se lavó con 4x30ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó mediante

123

121
28
cromatografía en columna utilizando n-hexano-acetato de etilo-cloroformo (3:1:1) como eluyente para dar cristales blancos que se trituraron con n-hexano. Rendimiento: 0,55g (36%). P.F.: 122-123°C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ 1,34 (s, 9H); 1,44-1,66 (m, 2H), 1,67-1,99 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,56 (bs, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H).

b.) 8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-amina de fórmula general (II), donde R¹ y B se dieron en el paso 2a).

Se disolvieron 3,85mg de 8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-carbamato de ter-butilo (1,26 mmol) en 20ml de ácido clorhídrico etanólico al 12% y la solución se agitó durante 7 horas. Se agregaron 20ml agua a la suspensión que se formó y el pH se llevó a 11 con hidróxido de potasio acuoso. Se separaron las fases, se secaron las fases orgánicas, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo-metanol-solución de NH₃ acuoso al 25% (17:3:1) como eluyente para dar un aceite amarillo pálido. El rendimiento es de 167mg (65%).

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ 1,29 (t, 2H), 1,62-1,83 (m, 4H), 1,84-2,00 (m, 2H), 3,12 (sp, 1H), 4,57 (dd, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H).

c.) (2S,4S)-2-(aminocarbonil)-4-fluoro-1-

124

pirrolidincarboxilato de ter-butilo de fórmula general (VII) donde R^2 significa un átomo de hidrógeno y R^3 significa un átomo de flúor.

Se disolvieron 1,63g (7mmol) de ácido (2S,4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxílico (Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1169) en 25ml de diclorometano y se agregaron 1,2ml (8,4mmol) de trietilamina. A la mezcla se le agregaron gota a gota 0,86ml (7mmol) de cloruro de pivaloílo a -15°C y se agitó durante 1 hora y a dicha solución se le agregaron 2ml de solución de hidróxido de amonio acuoso al 25%. Luego de una hora de agitación, la mezcla de reacción se lavó con agua, con solución de hidróxido de sodio 1N y nuevamente con agua; se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se cristalizaron 0,88g (54%) del compuesto del título desde dietiléter. El punto de fusión fue de $173-175^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,38 (s, 9H); 2,07-2,25 (m, 2H, 3- CH_2), 3,49-3,67 (m, 2H, 5- CH_2), 4,13 (d, 1H, 2-CH), 5,07 y 5,35 (br, 1H, 4-H), 6,91 + 7,17 (br, 2H, NH_2).

d.) clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxamida

En la fórmula general (VIII) R^2 significa un átomo de hidrógeno y R^3 significa un átomo de flúor.

Se disolvieron 4g (17,2mmol) de (2S,4S)-2-(aminocarbonil)-4-fluoro-1-pirrolidincarboxilato de ter-butilo en 75ml de solución etanólica de cloruro de hidrógeno al 25% y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se separó la

sustancia blanco cristalino que se obtuvo por filtración, se lavó con éter y se secó. De esa manera se obtuvieron 2,56g (88%) de producto mencionado anteriormente. P.F.: 250-251°C. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2,31 (t, 1H), 2,49-2,65 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H), 5,37 (d, 1H), 7,71 (s, 1H) y 8,09 (s, 1H) (NH₂), 9,7 (br, 2H, NH₂⁺).

e.) (2S,4S)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxamida

En la fórmula general (IX), R² significa un átomo de hidrógeno y R³ significa un átomo de flúor.

Se suspendieron 2,54g (15mmol) de clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-2-pirrolidincarboxamida en 60ml de diclorometano y a dicha solución se le agregaron 4,6ml (33mmol) de trietilamina. A la mezcla que se obtuvo, se le agregaron gota a gota 1,27ml (16mmol) de cloruro de cloroacetilo disueltos en 15ml de diclorometano a menos de -10°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y la suspensión se vertió en 500ml de acetato de etilo, el clorhidrato de trietilamina que precipitó se separó por filtración, se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla cloroformo-metanol 4:1.

De esa manera, se obtuvieron 3,0g (97%) del compuesto del título como un aceite incoloro que cristalizó al quedar en reposo. Su punto de fusión fue de 95-96°C.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2,22-2,50 (m, 2H, 3-CH₂),

31 124

3,57-4,04 (m, 2H, 5-CH₂), 4,36 (qv, 2H, CH₂Cl), 5,22 (d, 0,5H) y 5,39 (d, 0,5H) (4-CH), 7,03 (s, 0,74H) y 7,22 (s, 1H) y 7,56 (s, 0,26H) (NH₂).

f.) (2S,4S)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo

En la fórmula general (III) R² significa un átomo de hidrógeno y R³ significa un átomo de flúor.

Se disolvieron 1,73g (46mmol) de (2S,4S)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2-pirrolidincaboxamida en una mezcla de 20ml de acetonitrilo seco y 30ml de diclorometano seco y a dicha solución se le agregaron 32ml (25mmol) de oxícloruro de fósforo. La mezcla se reflujo durante 24 horas. La solución se vertió en otro recipiente y se agregaron 50g de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante una hora. Se separaron las sales sólidas por filtración y luego de la evaporación del filtrado se obtuvo un aceite amarillo pálido que se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol. El producto puro mencionado anteriormente consistió en 0,6g (43%) de un sólido blanco cristalino. P.F.: 134-136°C.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2,23-2,62 (m, 2H, 3-CH₂), 3,59-4,06 (m, 2H, 5-CH₂), 4,46 (qv, 2H, CH₂Cl), 4,99 (m, 1H, 2-CH), 5,36 (m, 0,5H) y 5,64 (m, 0,5H) (4-H).

g.) Diclorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-1-(2-([8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-exo-amino)acetil-2-

pirrolidincarbonitrilo de fórmula general (I) donde R¹ significa un grupo 2-pirazinilo, B significa un grupo de fórmula (4), R² representa un átomo de hidrógeno y R³ representa un átomo de flúor.

Se hicieron reaccionar 243mg (1,2mmol) de 8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-exo-amina con 191mg (1 mmol) de (2S,4S)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo según se describió en el ejemplo 1/g). El producto se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla 4:1 de cloroformo y metanol y se preparó su diclorhidrato. De esa manera se obtuvieron 125mg de (29%) de compuesto del título en la forma de cristales blancos. P.F.: 201-202°C.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,76-1,80 (m, 4H), 1,94-2,01 (m, 4H), 2,47-2,51 (m, 2H), 3,64-3,80 (m, 1H), 3,79-4,03 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,90 y 9,00 (s, 2H).

Ejemplo 3

diclorhidrato de (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(2-pirazinil)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

En la fórmula general (I), el significado de R¹ es un grupo 2-pirazinilo, B significa un grupo de fórmula (1), R² y R³ significan átomos de flúor.

a.) 1-(2-Pirazinil)-4-acetamino-piperidina de fórmula general (V) - donde R¹ es 2-pirazinilo, Y es COCH₃, B es el grupo (1).

Se disolvieron 0,45ml de cloropirazina (5mmol) y 1,6g de 4-acetaminopiperidina (10mmol) en 15ml de 1-pentanol y se calentó a reflujo durante 14 horas. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo-metanol-solución de NH_3 acuoso al 25% (17:3:1) como eluyente dando como resultado 0,81g (76 %) del producto cristalino mencionado anteriormente. P.F.: 158-160°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6): δ 1,34 (dq, 2H), 1,78 (m, 5H), 3,03 (dt, 2H), 3,74-3,89 (m, 1H), 4,21 (td, 2H), 7,77 (d, 1H, 3'-H), 7,80 (s, 1H, NH), 8,05 (dd, 1H, 5'-H), 8,31 (d, 1H, 6'-H).

b.) 1-(2-Pirazinil)-4-amino-piperidina de fórmula general (II) - donde R^1 y B se dan en el paso 3a).

Se disolvieron 697mg de 1-(2-Pirazinil)-4-acetaminopiperidina (3,2mmol) en 15ml de ácido clorhídrico 2N y la solución se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar la mezcla se trató con hidróxido de sodio al 20% y la solución acuosa se lavó con 4x20ml de diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para obtener 292mg (52 %) del producto mencionado anteriormente en forma de cristales amarillos. P.F.: 113-115°C.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-d}_6\text{-CDCl}_3$): δ 1,09-1,36 (m, 2H), 1,78 (d, 2H), 2,78-3,31 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, 3'-H), 8,03 (dd, 1H, 5'-H), 8,29 (d, 1H, 6'-H).

c.) Diclorhidrato de (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(2-pirazinil)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo de fórmula general (I) donde R¹ es un grupo 2-pirazinilo, B significa un grupo de fórmula (1), R² y R³ significan átomos de flúor.

Se disolvieron 63mg de 1-(2-pirazinil)-4-amino-piperidina (0,32mmol) y 62mg de (2S)-1-(2-cloroacetil)-4,4-difluoro-2-pirrolidincarbonitrilo (0,32mmol) y 285mg de 2-ter-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfina unida a un polímero (PBEMP) (0,73mmol) en 20ml de acetonitrilo seco y se agitó a 55°C durante 8 horas. La resina se eliminó por filtración, se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando cloroformo-metanol (9:1) como eluyente para resultar un aceite, que se trató con ácido clorhídrico en dietiléter, proporcionando 83mg (60 %) del compuesto del título, en forma de cristales blancos. P.F.: 158-160°C.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,54 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 4H), 4,20-4,25 (m, 4H), 4,55 (d, 2H), 5,20 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H); 9,38 (br, 2H).

Ejemplo 4

diclorhidrato de (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

En la fórmula general (I), el significado de R¹ es un grupo 5-ciano-piridin-2-ilo, B significa un grupo de fórmula

(1), R² y R³ significan átomos de flúor.

a.) 1-(5-Cianopiridin-2-il)-4-acetamino-piperidina de fórmula general (V) - donde R¹ es 5-cianopiridin-2-ilo, Y es COCH₃, B es el grupo (1).

Se aisló el producto cristalino mencionado anteriormente siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 3a).

El punto de fusión fue de 246-251°C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ 1,19-1,39 (m, 2H), 1,82 (m, 5H), 3,04-3,18 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,29 (dd, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H).

b.) 1-(5-Cianopiridin-2-il)-4-amino-piperidina de fórmula general (II) - donde R¹ y B se dan en el paso 4a).

El producto cristalino mencionado anteriormente se aisló siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 3b). P.F.: 65-68°C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃-DMSO-d₆): δ 1,16-1,38 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,89-3,06 (m, 2H), 4,26 (dd, 2H), 6,54 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H).

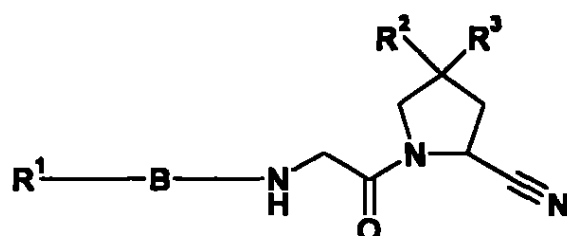
c.) Diclorhidrato de (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo

El producto cristalino mencionado anteriormente se aisló siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 3c). P.F.: 146-147°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,56 (m, 2H), 2,15 (d, 2H), 2,92 (m, 4H), 4,20 (m, 4H), 4,55 (d, 2H), 5,20 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 9,38 (d, 2H).

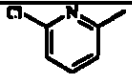
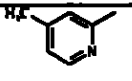
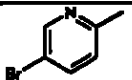
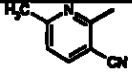
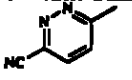
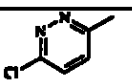
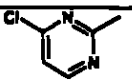
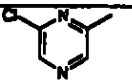
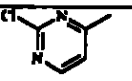
Los compuestos en la lista de la tabla 1 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1-2, como base libre o como sal.

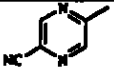
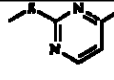
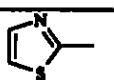
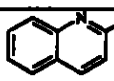
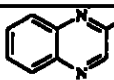
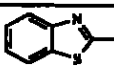
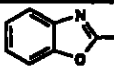
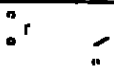
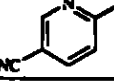
Tabla 1

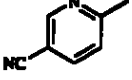
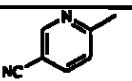
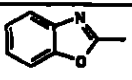
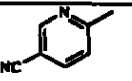
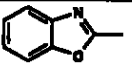


(I)

Ejem plo	R ¹	B (Fórmula)	R ²	R ³	Punto de fusión, com- posición, Aspecto físico
5		(4)	F	F	133-141°C, diclor- hidrato, cristales blancuzcos
6		(4)	F	F	238-240°C, diclor- hidrato, cristales amarillos
7		(4)	F	F	237-239°C, diclor- hidrato, cristales blancos
8		(4)	F	F	160-162°C, cristales amarillos

9		(4)	F	F	119-121°C, diclor- hidrato, cristales blancos
10		(4)	F	F	221-225°C, triclor- hidrato, cristales blancos
11		(4)	F	F	200-201°C, diclor- hidrato, cristales blancos
12		(4)	F	F	185-189°C, diclor- hidrato, cristales blancos
13		(4)	F	F	108-110°C, cristales blancos
14		(4)	F	F	>340°C, diclorhidrato, cristales blancuzcos
15		(4)	F	F	300-305°C, diclor- hidrato, cristales blancos
16		(4)	F	F	185-186°C, diclor- hidrato, cristales amarillos
17		(4)	F	F	293-296°C, diclorhi- drato, cristales blan- cos

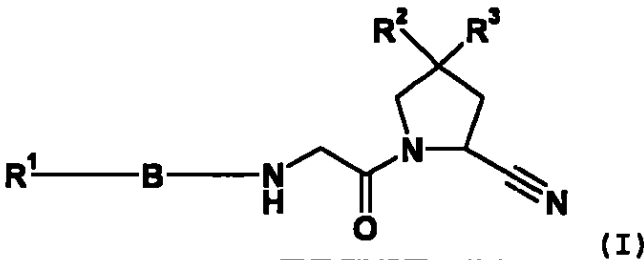
18		(4)	F	F	148-167°C, diclor- hidrato, blanco sólido
19		(4)	F	F	>350°C, 1,5 HCl, cristales blancos
20		(4)	F	F	240-243°C, diclor- hidrato, cristales blancos
21		(4)	F	F	102-104°C, cristales blancos
22		(4)	F	F	236-241°C, triclor- hidrato, cristales blancos
23		(4)	F	F	201-202°C, diclor- hidrato, cristales blancos
24		(4)	F	F	256-259°C, diclor- hidrato, cristales blancos
25		(4)	F	F	119-120°C, cristales amarillos
26		(4)	F	F	114-117°C, sólido blanco
27		(4)	F	F	94-97°C, sólido blanco
28		(2)	F	F	66-70°C, espuma blanca

29		(3)	F	F	216-218°C, diclor- hidrato, cristales blancos
30		(5)	F	F	182-185°C, sólido blanco
31		(5)	F	F	241-243°C, triclor- hidrato, cristales amarillos
32		(6)	F	F	276-278°C, diclor- hidrato, cristales amarillos
33		(6)	F	F	240-243°C, diclor- hidrato, cristales amarillos
34		(6)	F	F	82-85°C, clorhidrato, cristales blancuzcos
35		(7)	F	F	141-144°C, cristales blancos
36		(7)	F	F	281-284°C, diclor- hidrato, cristales amarillos
37		(7)	F	F	271-272°C, diclor- hidrato, cristales blancuzcos

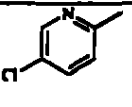
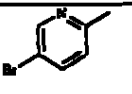
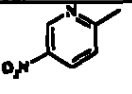
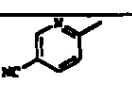
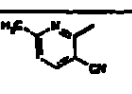
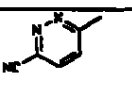
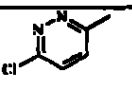
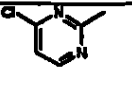
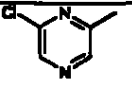
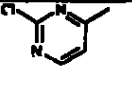
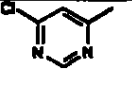
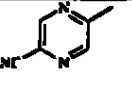
Los compuestos en la lista de la tabla 2 se prepararon

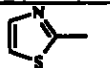
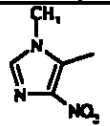
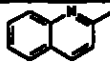
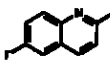
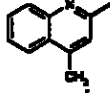
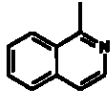
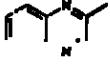
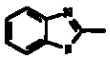
siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 3-4, como base libre o como sal.

Tabla 2



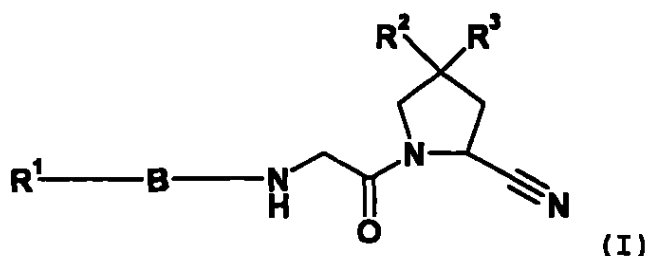
Ejem plo	R ¹	B (Fórmula)	R ²	R ³	Punto de fusión, compo- sición, Aspecto físico
38		(1)	F	F	219-228°C, diclorhidra- to, cristales blancos
39		(1)	F	F	198-200°C, diclorhidra- to, cristales blancos
40		(1)	F	F	224-229°C, triclorhidra- to, cristales blancuzcos
41		(1)	H	F	157-158°C, cristales amarillo pálido
42		(1)	F	F	2,5 HCl, sólido blanco amorfo
43		(1)	F	F	292-295°C, diclorhidrato, cristales blancos
44		(1)	F	F	210-212°C, diclorhidra- to, cristales blancos

45		(1)	F	F	284-288°C, diclorhidrato, cristales blancos
46		(1)	F	F	282-285°C, diclorhidrato, cristales blancuzcos
47		(1)	F	F	170-173°C, diclorhidrato, cristales amarillos
48		(1)	H	F	122-124°C, cristales blancos
49		(1)	F	F	102-105°C, diclorhidrato, cristales blancos
50		(1)	F	F	63-65°C, cristales blancos
51		(1)	F	F	>350°C, diclorhidrato, cristales blancos
52		(1)	F	F	168-171°C, diclorhidrato, cristales blancos
53		(1)	F	F	173-175°C, diclorhidrato, cristales amarillos
54		(1)	F	F	162-163°C, diclorhidrato, cristales blancos
55		(1)	F	F	Diclorhidrato, sólido blancuzco amorfo
56		(1)	F	F	51-53°C, espuma amarillo claro

57		(1)	F	F	228-230°C, diclorhidrato, cristales blancos
58		(1)	F	F	281-284°C, diclorhidrato, cristales amarillos
59		(1)	F	F	116-120°C, diclorhidrato, cristales amarillos
60		(1)	F	F	178-185°C, sal se formó con 2,5 moléculas de HCl, cristales blancos
61		(1)	F	F	Diclorhidrato, amorfo. Blancuzco sólido
62		(1)	F	F	226-235°C, diclorhidrato, cristales blancos
63		(1)	F	F	278-283°C, diclorhidrato, cristales blancuzcos
64		(1)	F	F	2,5 HCl, amorfo amarillo sólido
65		(1)	F	F	318-320°C, diclorhidrato, cristales blancos
66		(1)	F	F	157-160°C, cristales blancos

Los compuestos de fórmula general (I) en la lista de la tabla 3 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1-4, como base libre o como sal.

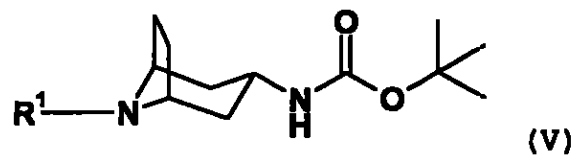
Tabla 3



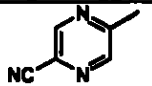
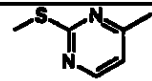
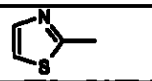
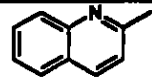
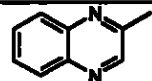
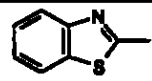
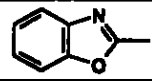
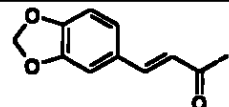
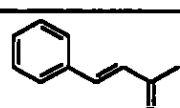
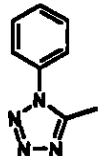
Ejem- plo	R ¹	B (Fórmula)	R ²	R ³	Punto de fusión, composi- ción, aspecto físico
67		(1)	F	F	216-228°C, triclorhidrato, cristales blancuzcos
68		(1)	F	F	163-167°C, sólido color crema
69		(1)	F	F	Diclorhidrato, sólido amorfo blancuzco
70		(1)	F	F	275-277°C, diclorhidrato, blanco sólido
71		(4)	F	F	148-152°C, diclorhidrato, cristales amarillo pálido
72		(7)	F	F	229-231°C, triclorhidrato, cristales blancos

Los compuestos intermediarios de fórmula general (V) en la lista de la tabla 4 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1a) y 2a).

Tabla 4

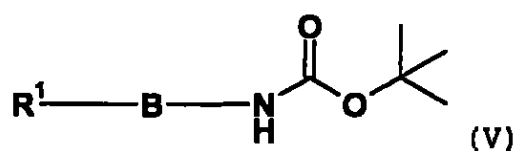


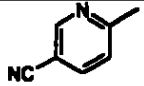
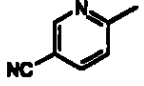
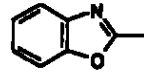
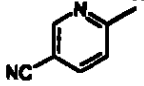
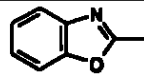
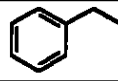
Ejemplo	R ¹	Caracterización (P.F., LC/MS o protones aromáticos por ¹ H-NMR [DMSO-d ₆])
4.1		6,93 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,04 (d, 1H)
4.2		141-143°C
4.3		212-215°C
4.4		6,58 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,51 (t, 1H)
4.5		2,37 (s, 3H), 6,75 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 7,81 (1H, d)
4.6		6,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,12 (s, 1H)
4.7		6,65 (d, 1H), 7,84 (d, 1H)
4.8		227-230°C
4.9		7,30 (d, 1H), 7,51 (d, 1H)
4.10		6,71 (d, 1H), 8,31 (d, 1H)
4.11		161-162°C
4.12		6,72 (d, 1H), 8,04 (d, 1H)
4.13		187-188°C

4.14		$[MH]^+ = 330$
4.15		172-174°C
4.16		6,80 (d, 1H), 7,19 (d, 1H)
4.17		6,87 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,86 (d, 1H)
4.18		7,38 (td, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H)
4.19		7,16 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,86 (d, 1H)
4.20		163-165°C
4.21		166-169°C
4.22		153-156°C
4.23		7,51 (m, 5H)

Los compuestos intermediarios de fórmula general (V) en la lista de la tabla 5 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1a) y 2a).

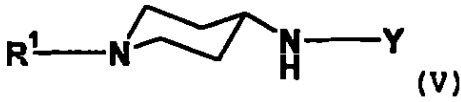
Tabla 5

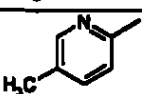
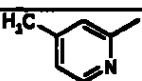
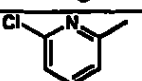
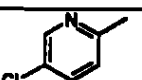
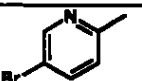
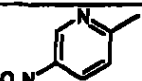
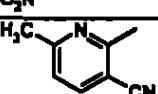
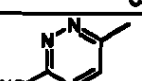
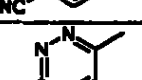
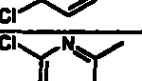
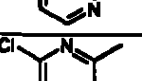


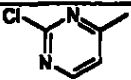
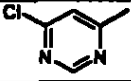
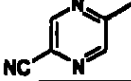
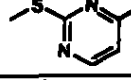
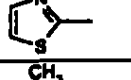
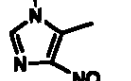
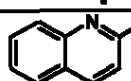
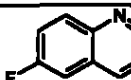
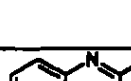
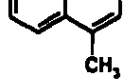
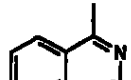
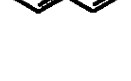
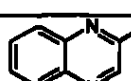
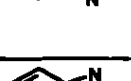
Ejemplo	R ¹	B (Fórmula)	Caracterización (P.F. o protones aromáticos por ¹ H-NMR [DMSO-d ₆])
5.1		(2)	154-156°C
5.2		(5)	134-135°C
5.3		(5)	159-161°C
5.4		(6)	7,82 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,35 (s, 1H)
5.5		(6)	6,93 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,54 (s, 1H)
5.6		(6)	6,99 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 1H)
5.7		(7)	6,50 (t, 1H), 8,33 (m, 2H)
5.8		(7)	6,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,44 (s, 1H)
5.9		(7)	6,98 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (d, 1H)
5.10		(7)	176-176°C

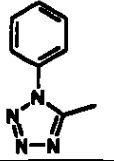
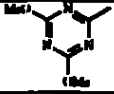
Los compuestos intermediarios de fórmula general (V) en la lista de la tabla 6 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 3a) y 4a) (Y= Ac= (acetilo) o Boc= ter-butiloxi-carbonilo).

Tabla 6



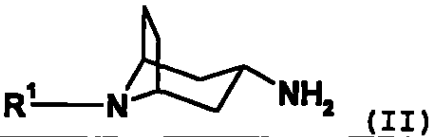
Ejem- plo	R ¹	Y	Caracterización (P.F., LC/MS o protones aromáticos por ¹ H-NMR [DMSO-d ₆])
6.1		Ac	6,60 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,48 (td, 1H), 8,17 (dd, 1H)
6.2		Boc	127-129°C
6.3		Boc	138-140°C
6.4		Ac	2,12 (s, 3H), 6,74 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H)
6.5		Ac	166-164°C
6.6		Boc	6,58 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,51 (t, 1H)
6.7		Ac	6,65 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H)
6.8		Ac	6,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,13 (s, 1H)
6.9		Ac	223-226°C
6.10		Boc	139-140°C
6.11		Ac	126-128°C
6.12		Boc	6,95 (d, 1H), 7,22 (d, 1H)
6.13		Boc	169-171°C
6.14		Boc	144-146°C

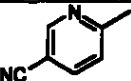
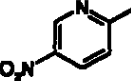
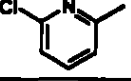
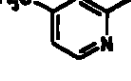
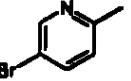
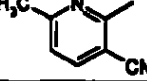
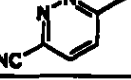
6.15		Boc	172-174°C
6.16		Boc	149-152°C
6.17		Boc	[MH] ⁺ = 304
6.18		Ac	196-200°C
6.19		Ac	6,80 (d, 1H), 7,12 (d, 1H)
6.20		Ac	234-236°C
6.21		Ac	163-166°C
6.22		Boc	7,59 (m, 3H), 8,10 (m, 1H), 8,29 (d, 1H)
6.23		Boc	129-133°C
6.24		Boc	7,49 (d, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,13 (d, 1H)
6.25		Boc	7,38 (td, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H)
6.26		Ac	7,01 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,73 (d, 1H)
6.27		Boc	165-166°C
6.28		Boc	206-211°C

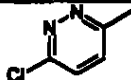
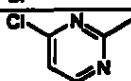
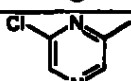
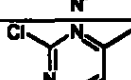
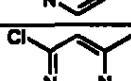
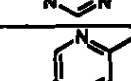
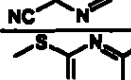
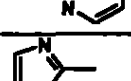
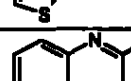
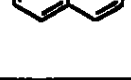
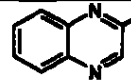
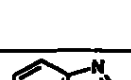
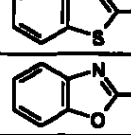
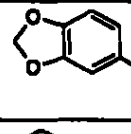
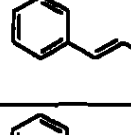
6.29		Boc	7,5 (m, 5H)
6.30		Boc	159-160°C

Los compuestos intermediarios de fórmula general (II) en la lista de la tabla 7 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1b) y 2b).

Tabla 7



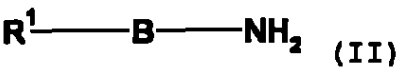
Ejem- plo	R ¹	Caracterización (P.F. o protones aromáticos por ¹ H-NMR [DMSO-d ₆])
7.1		6,96 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,08 (d, 1H)
7.2		123-125°C
7.3		175-178°C
7.4		6,55 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,49 (t, 1H)
7.5		2,40 (s, 3H), 6,82 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)
7.6		6,40 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,14 (s, 1H)
7.7		2,35(s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,81 (d, 1H)
7.8		120-123°C

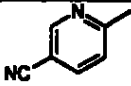
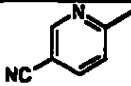
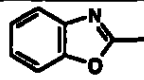
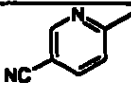
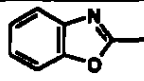
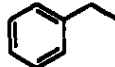
7.9		7,32 (d, 1H), 7,58 (d, 1H),
7.10		6,68 (d, 1H), 8,29 (d, 1H)
7.11		7,77 (s, 1H), 8,13 (s, 1H)
7.12		6,69 (d, 1H), 8,02 (d, 1H)
7.13		194-198°C
7.14		115-117°C
7.15		2,40 (s, 3H), 6,40 (d, 1H), 7,87 (d, 1H)
7.16		6,79 (d, 1H), 7,12 (d, 1H)
7.17		6,86 (d, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H)
7.18		7,35 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,66 (s, 1H)
7.19		126-127°C
7.20		127-129°C
7.21		90-93°C
7.22		107-107°C
7.23		227-228°C como diclorhidrato

Los compuestos intermediarios de fórmula general (II) en la lista de la tabla 8 se prepararon siguiendo los proce-

dimientos descritos en los ejemplos 1b) y 2b).

Tabla 8



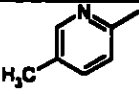
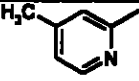
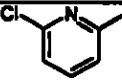
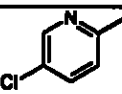
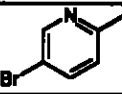
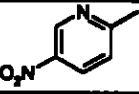
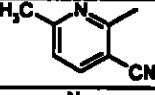
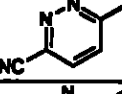
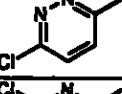
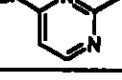
Ejem- plo	R ¹	B (Fórmu-)	Caracterización (P.F. o protones aro- máticos por ¹ H-NMR [DMSO-d ₆])
8.1		1a)	6,49 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H)
8.2		(5)	85-89°C
8.3		(5)	7,74 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,15 (s, 1H)
8.4		(6)	7,80 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (s, 1H)
8.5		(6)	6,95 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,51 (s, 1H)
8.6		(6)	7,00 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (d, 1H)
8.7		(7)	6,50 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H)
8.8		(7)	6,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,47 (s, 1H)
8.9		(7)	6,95 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (d, 1H)
8.10		(7)	3,83 (s, 2H), 7,21-7,40 (m, 5H)

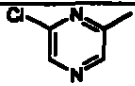
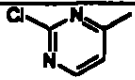
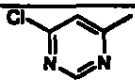
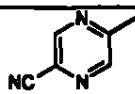
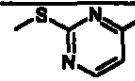
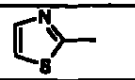
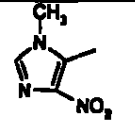
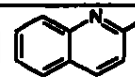
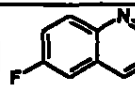
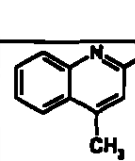
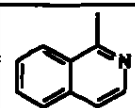
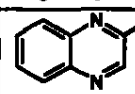
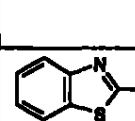
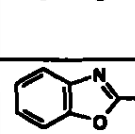
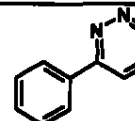
Los compuestos intermediarios de fórmula general (II)

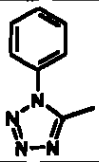
en la lista de la tabla 9 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 3b) y 4b).

Tabla 9



Ejem- plo	R ¹	Caracterización (P.F., LC/MS o protones aromáticos por ¹ H-NMR [DMSO-d ₆])
9.1		6,55 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,48 (td, 1H), 8,07 (dd, 1H)
9.2		104-106°C
9.3		234-236°C como diclorhidrato
9.4		2,12 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H)
9.5		2,26 (s, 3H), 6,47 (m, 2H), 8,03 (d, 1H)
9.6		238-240°C como diclorhidrato
9.7		6,84 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H)
9.8		6,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,12 (s, 1H)
9.9		86-89°C
9.10		2,37 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,87 (d, 1H)
9.11		117-119°C
9.12		135-139°C
9.13		6,65 (d, 1H), 8,27 (d, 1H)

9.14		7,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H)
9.15		6,80 (d, 1H), 8,00 (d, 1H)
9.16		296-303°C como diclorhidrato
9.17		[MH] ⁺ = 204
9.18		2,33 (s, 3H), 6,51 (d, 1H), 7,96 (d, 1H)
9.19		112-114°C
9.20		167-170°C
9.21		67-68°C
9.22		7,60 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,32 (1H, d),
9.23		260-262°C como diclorhidrato
9.24		253-256°C como diclorhidrato
9.25		7,34 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H)
9.26		7,03 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,74 (d, 1H)
9.27		274-275°C como diclorhidrato
9.28		113-115°C

9.29		216-223°C como diclorhidrato
9.30		3,70 (s, 6H)

Siguen las reivindicaciones en la hoja número cincuenta y cinco

Continuación de la hoja número cincuenta y cuatro.

REIVINDICACIONES

Descripta que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica como de propiedad exclusiva e invención del solicitante es:

1. Compuestos CARACTERIZADOS PORQUE responden a la fórmula general (I) donde

- R¹ significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo, tetrazolilo, triazinilo; que, en un caso determinado, está(n) mono- o disustituido(s) independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino o grupo fenilo; o
- un grupo tienilo, furilo o bencilo; o
- un grupo p-toluensulfonilo; o
- un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C₁₋₄, grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o

fenileténilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo fenileténilo o feniletilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (1) o (2) o (3) o (4) o (5) o (6) o (7);

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R³ representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

2. Los compuestos de la reivindicación 1 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R¹ significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benziimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituidos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o

57
150

- un grupo tienilo o furilo; o
- un grupo p-toluensulfonilo; o
- un grupo acilo de fórmula $R_{1a}-CO$, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletlenilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (1) o (2) o (3) o (4) o (5) o (6) o (7);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^3 representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

3. Los compuestos de la reivindicación 2 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R^1 significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determina-

153

do, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o

- un grupo tienilo o furilo; o
- un grupo p-toluensulfonilo; o
- un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C₁₋₄, grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o fenileténilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo fenileténilo o feniletilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (i);

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R³ representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

4. Los compuestos de la reivindicación 2 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R¹ significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ci-

nolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalógenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o

- un grupo tienilo o furilo; o
- un grupo p-toluensulfonilo; o
- un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C₁₋₄, grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o fenileténilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo fenileténilo o feniletilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (2);

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R³ representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

5. Los compuestos de la reivindicación 2 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R¹ significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente

anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o .

- un grupo tienilo o furilo; o
- un grupo p-toluensulfonilo; o
- un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C₁₋₄, grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o fenileténilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo fenileténilo o feniletilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (3); .

R² representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R³ representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

6. Los compuestos de la reivindicación 2 de fórmula ge-

neral (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R^1 significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C_{1-4} , grupos alcoxi C_{1-4} , átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o

un grupo tienilo o furilo; o

un grupo p-toluensulfonilo; o

un grupo acilo de fórmula $R_{1a}-CO$, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C_{1-4} , grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletlenilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

- un grupo de fórmula (4) o (5);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^3 representa un átomo de flúor -

82
155

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

7. Los compuestos de la reivindicación 2 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R¹ significa una unidad aromática que contiene nitrógeno que consiste en uno o dos anillos aromáticos, preferiblemente anillo(s) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo o benzisoxazolilo; que, en un caso determinado, están mono- o disustituídos independientemente uno del otro por uno o dos de los siguientes grupos: grupos alquilo C₁₋₄, grupos alcoxi C₁₋₄, átomo de halógeno, grupo trihalogenometilo, grupo metiltio, grupo nitro, grupo ciano; o un grupo tienilo o furilo; o un grupo p-toluensulfonilo; o

un grupo acilo de fórmula R_{1a}-CO, donde R_{1a} significa un grupo alquilo C₁₋₄, grupo fenilo; grupo fenilo, piridilo o feniletlenilo sustituido con uno o más grupo(s) alquilo y/o alcoxi o nitro o átomo de halógeno; grupo feniletlenilo o feniletlenilo sustituido con un grupo alquilendioxi; grupo piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo,

B representa

128

- un grupo de fórmula (6) o (7);

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^3 representa un átomo de flúor -

y sales, isómeros, tautómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

8. Los compuestos de las reivindicaciones 2 y 3 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R^1 significa 2-pirimidinilo, 2-pirazinilo, piridazinilo sustituido con cloro y ciano, 2-piridinilo sustituido con ciano;

B representa un grupo de fórmula (1);

R^2 y R^3 representan átomos de flúor.

9. Los compuestos de las reivindicaciones 2 y 4 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R^1 significa 2-pirimidinilo, 2-pirazinilo, piridazinilo sustituido con cloro y ciano, 2-piridinilo sustituido con ciano;

B representa un grupo de fórmula (2);

R^2 y R^3 representan átomos de flúor.

10. Los compuestos de las reivindicaciones 2 y 5 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R^1 significa 2-pirimidinilo, 2-pirazinilo, piridazinilo sustituido con cloro y ciano, 2-piridinilo sustituido con ciano;

B representa un grupo de fórmula (3);

R^2 y R^3 representan átomos de flúor.

11. Los compuestos de las reivindicaciones 2 y 6 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R^1 significa 2-pirimidinilo, 2-pirazinilo, piridazinilo sustituido con cloro y ciano, 2-piridinilo sustituido con ciano;

B representa un grupo de fórmula (4) o (5);

R^2 y R^3 representan átomos de flúor.

12. Los compuestos de las reivindicaciones 2 y 7 de fórmula general (I) - CARACTERIZADOS PORQUE

R^1 significa 2-pirimidinilo, 2-pirazinilo, piridazinilo sustituido con cloro y ciano, 2-piridinilo sustituido con ciano;

B representa un grupo de fórmula (6) o (7);

R^2 y R^3 representan átomos de flúor.

13. (2S)-4,4-difluoro-1-(2-([8-(2-pirimidinil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo;

14. (2S,4S)-4-Fluoro-1-(2-([8-(2-pirazinil)-8-azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-il]-exo-amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo;

15. (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(2-pirazinil)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo;

16. (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo;

17. (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo;

18. (2S)-4,4-Difluoro-1-(2-([1-(6-cianopiridazin-3-il)piperidin-4-il]amino)acetil)-2-pirrolidincarbonitrilo;

19. Una formulación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18 o sales, isómeros, tautómeros, solvatos, hidratos de los mismos.

20. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) - donde los valores de R^1 , B, R^2 y R^3 son los mismos que se definieron en las reivindicaciones 1 a 12 - CARACTERIZADO PORQUE comprende, hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II) - donde los valores de R^1 y B tienen los valores definidos anteriormente - con un compuesto de fórmula general (III) - donde los valores de R^2 y R^3 tienen los valores definidos anteriormente - y aislar el compuesto resultante de fórmula general (I) o su sal de la mezcla de reacción.

21. El uso de un compuesto de fórmula general (I) - donde los valores de R^1 , B, R^2 y R^3 son los mismos que se definieron en las reivindicaciones 1 a 12 - CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una formulación farmacéutica apropiada para inhibir la actividad de la enzima DPP-IV, y destinada para el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con la actividad de la enzima DPP-IV.

22. El uso de un compuesto de la fórmula general (I) donde los valores de R^1 , B, R^2 y R^3 son los mismos que se definieron en las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una formulación farmacéutica apropiada para inhibir la actividad de la enzima DPP-IV y destinada para el tratamiento y prevención de la diabetes.

23. Compuestos de fórmula general (II) - CARACTERIZADOS PORQUE los valores de R^1 y B tienen los valores definidos en las reivindicaciones 1 a 12 - y sus isómeros y sales.

24. Compuestos de fórmula general (III) - CARACTERIZADOS PORQUE los valores de R^2 y R^3 tienen los valores definidos en las reivindicaciones 1 a 12 - y sus isómeros.

25. Compuestos de fórmula general (V) - CARACTERIZADOS PORQUE los valores de R^1 y B tienen los valores definidos en las reivindicaciones 1 a 12, Y representa un grupo acetilo o ter-butoxicarbonilo - y sus isómeros y sales.

26. Compuestos de fórmula general (VII) - CARACTERIZADOS PORQUE los valores de R^2 y R^3 tienen los valores definidos en las reivindicaciones 1 a 12 - y sus isómeros.

27. Compuestos de fórmula general (VIII) - CARACTERIZADOS PORQUE los valores de R^2 y R^3 tienen los valores definidos en las reivindicaciones 1 a 12 - y sus isómeros y sales.

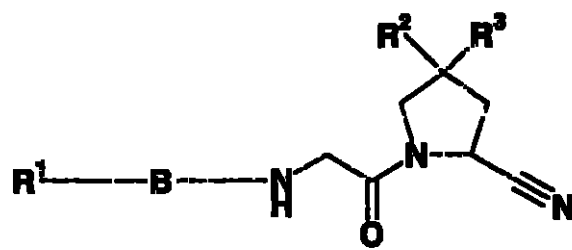
28. Compuestos de fórmula general (IX) - CARACTERIZADOS PORQUE los valores de R^2 y R^3 tienen los valores definidos en las reivindicaciones 1 a 12 - y sus isómeros.

29. El uso de compuestos con las fórmula generales (II), (III), (V), (VII), (VIII) y (IX) de acuerdo con las reivindicaciones 22 a 27 CARACTERIZADOS PORQUE se utilizan para la preparación de compuestos de fórmula general (I) definidos en las reivindicaciones 1 a 18.

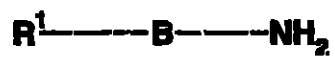
La presente memoria descriptiva consta de sesenta y siete hojas escritas de un solo lado.

Buenos Aires, marzo de 2.003

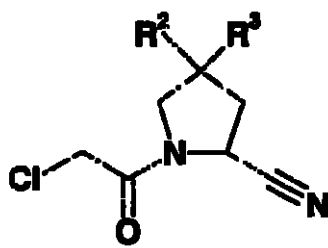
p.p. SANOFI - SYNTHELABO



(I) Fig. 1



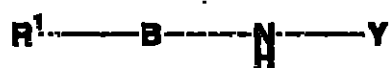
(II) Fig. 2



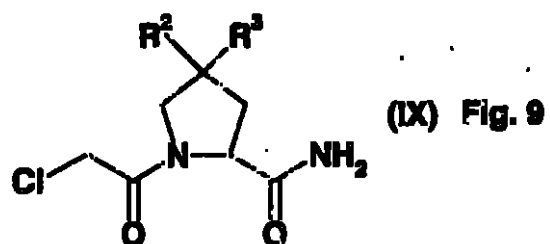
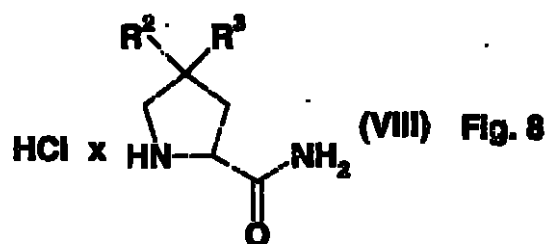
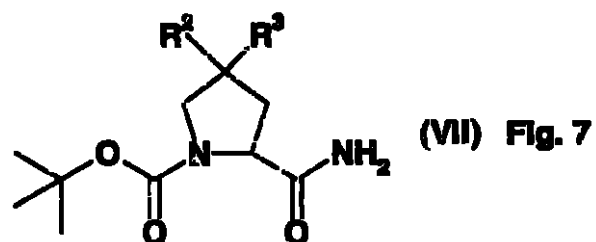
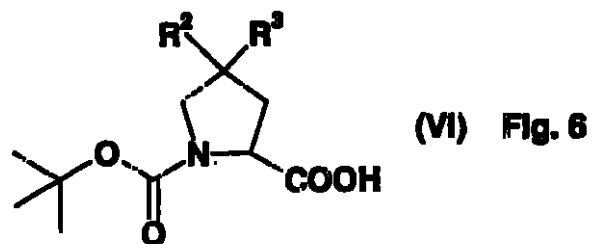
(III) Fig. 3



(IV) Fig. 4



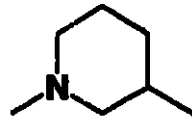
(V) Fig. 5



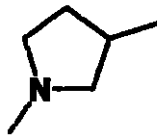
3/3



(1) Fig. 11



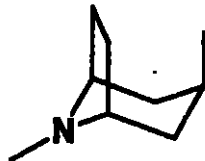
(2) Fig. 12



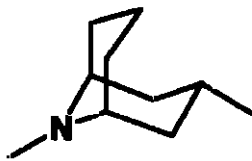
(3) Fig. 13



(4) Fig. 14



(5) Fig. 15



(6) Fig. 16



(7) Fig. 17

**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] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 96
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 164
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

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 []

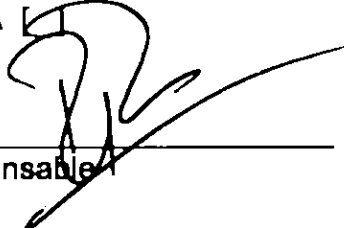
INCOMPLETA []

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 

Fecha _____

Carrera 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



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):

Oficio N°

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado
SANOFI-SYNTHELABO

66035

ASUNTO:	Radicación N°	04- 85813
	Solicitud internacional	PCT/HU03/00017
	Fecha inicio fase nacional	08/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

17 SET. 2004

202059