



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-128294

54. TITULO

EL USO DE CIANOPIRROLIDINAS SUSTITUIDAS Y PREPARACIONES DE COMBINACION
QUE LAS CONTIENEN PARA TRATAR HIPERLIPIDEMIA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/40 // A61P9/10

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

23, DICIEMBRE DE 2004

SS

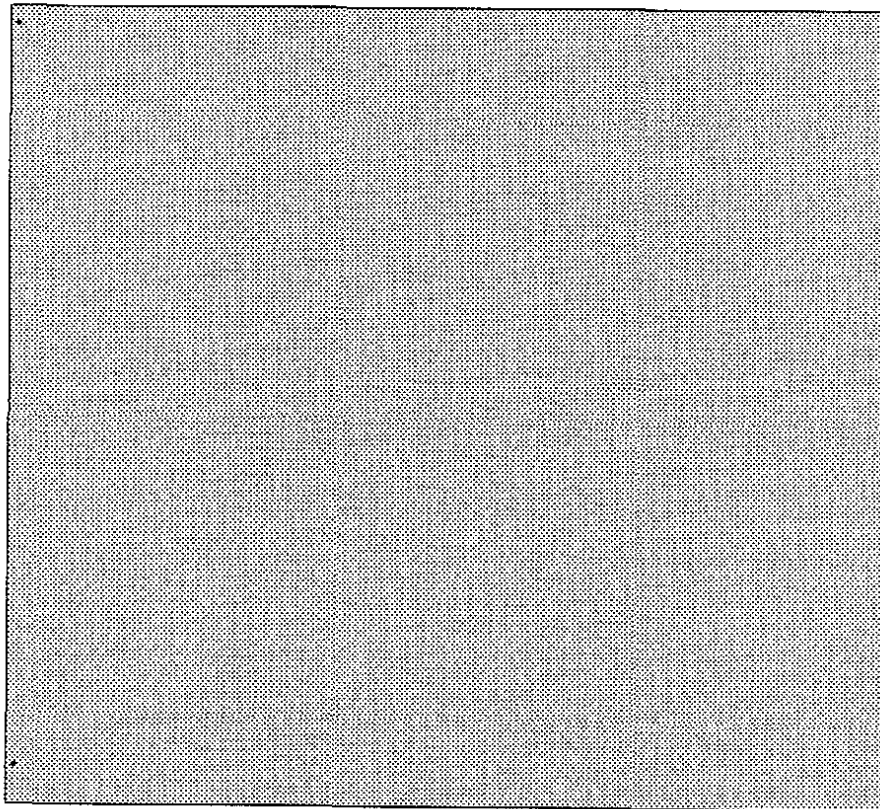
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO 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: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución : Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532 E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP03/05762</u> Fecha <u>2 de junio de 2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/101448 A1</u> Fecha <u>11 de diciembre de 2003</u>			
6 TITULO (54) <u>EL USO DE CIANOPIRROLIDINAS SUSTITUIDAS Y PREPARACIONES DE COMBINACION QUE LAS CONTIENEN PARA TRATAR HIPERLIPIDEMIA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/40</u> <u>AGIP 9/10.</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>Junio 3, 2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/385,220</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04 - 97.464</u> Fecha <u>15 de diciembre de 2004</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros " Opinión escrita " " Notificación de un cambio "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2756/PCT

2756

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128294 00000000 Folios: 97
Fecha (GMD): 2004-12-23 15:44:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 97,464
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35848549	14/12/2004	7,682,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

HOLMES, David, Grenville

(Holeccholzweg 54, CH-4102 Binningen, Suiza);

2.)

HUGHES, Thomas, Edward

(89 Wilson Road, Concord, Massachusetts 01742, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada **"EL USO DE
CIANOPIRROLIDINAS SUSTITUIDAS Y
PREPARACIONES DE COMBINACION QUE
LAS CONTIENEN PARA TRATAR
HIPERLIPIDEMIA Y ENFERMEDADES
ASOCIADAS"**

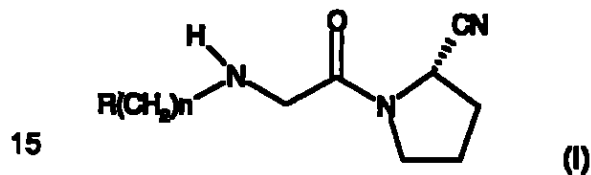
Clase: A61K 31/40


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Folio 5 extracto
Enero/05
llz

RESUMEN

Se describen métodos y composiciones para el tratamiento de hiperlipidemia y condiciones asociadas con la misma, tales como CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto al miocárdio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia y lipemia posprandial. Los métodos incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde: R es adamantilo sustituido; y N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



20

25

76

**EL USO DE CIANOPIRROLIDINAS SUSTITUIDAS Y
PREPARACIONES DE COMBINACION QUE LAS CONTIENEN PARA
TRATAR HIPERLIPIDEMIA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS**

5

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La hiperlipidemia es un factor de precipitación importante para el desarrollo prematuro de aterosclerosis y ritmo incrementado de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas. La

10 hiperlipidemia es una condición generalmente caracterizada por un incremento anormal de los lípidos en el suero en la corriente sanguínea y es un factor de riesgo importante en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades del corazón. Para una revisión de trastornos del metabolismo de lípidos ver, por ejemplo, Wilson, y

15 otros, Ed. Disorders of Lipid Metabolism, Capítulo 23, Textbook of Endocrinology, 9o. Edición, W. B. Sanders Company, Philadelphia, PA (1998); esta referencia y todas las referencias citadas ahí se incorporar aquí por referencia. Las lipoproteínas en el suero son los

portadores para lípidos en la circulación e incluyen quilomicrones,

20 lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteína a (Lp(a)). La hiperlipidemia usualmente es clasificada como hiperlipidemia

25 causada por defectos genéticos, mientras que la hiperlipidemia

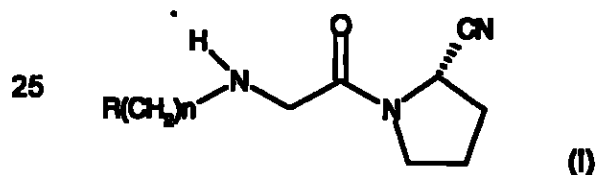
secundaria generalmente es causada por otros factores, tales como
varios estados de enfermedad, fármacos y factores dietéticos.
Alternativamente, la hiperlipidemia puede resultar tanto de una
combinación de causas de hiperlipidemia primaria y secundaria. Los
5 niveles elevados de colesterol están asociados con un número de
estados de enfermedad, incluyendo enfermedad de arteria coronaria,
angina de pecho, enfermedad de arteria carótida, ataques,
aterosclerosis cerebral, y xantoma. Existen varias formas de
colesterol que circula en la sangre, el cual ocurre naturalmente en
10 mamíferos. Algunas formas están consideradas como colesterol
"malo", mientras que otras formas se consideran colesterol "bueno" y
son esenciales para una buena salud. La buena forma de colesterol
ha sido establecida como HDL. El LDL es un colesterol "malo". Otra
forma de colesterol LDL, la forma mala primaria, es Lp(a), la cual es
15 una forma modificada del LDL. Los niveles elevados de Lp(a) se cree
que son peligrosos y están asociados con un riesgo más alto para
enfermedades cardíacas coronarias (CHD) (ver, Assman y otros, Am.
J. Card., Vol. 77, págs. 1179-1184 (1996); y Bostom y otros, JAMA,
Vol. 276, No. 7, pág. 544-548 (1996)). La reducción de los niveles de
20 Lp(a) con una combinación de estrógeno y progesterona está
asociada con una incidencia más baja de eventos coronarios
peligrosos (ver, Shlipak y otros, JAMA, Vol. 283, No. 14 págs. 1845-
1852 (2000)).

La reducción de LDL, la forma mala de colesterol, ahora es uno
25 de los objetivos primarios de los médicos que tratan pacientes

quienes tienen, o quienes están o en un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, tales como CHD, aterosclerosis, infarto al miocardio, ataques, infarto cerebral, y aún más restenosis después de angioplastia de globo. Muchos médicos ahora están
5 utilizando agentes de reducción de colesterol puramente como un tratamiento profiláctico en sujetos saludables, cuyos niveles de colesterol están normales, asegurando así un punto contra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Los agentes de reducción de colesterol más comúnmente
10 utilizados son las estatinas, las cuales son compuestos que inhiben la enzima reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutarilo (HMG-CoA), la enzima responsable de la catalización de la conversión de HMG-CoA a mevalonato, el cual es un paso limitante de velocidad y temprano en la trayectoria biosintética del colesterol.
15 Debido a estos efectos debilitantes de la hiperlipidemia, existe la necesidad de nuevos métodos terapéuticos y composiciones para modular, tratar o prevenir hiperlipidemia y condiciones asociadas con la misma.

Hacia estos fines y otros más, en un aspecto la presente
20 invención proporciona un método para modular hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con hiperlipidemia, que comprende administrar a un mamífero con la necesidad de esto una cantidad terapéuticamente de un compuesto de la fórmula I:



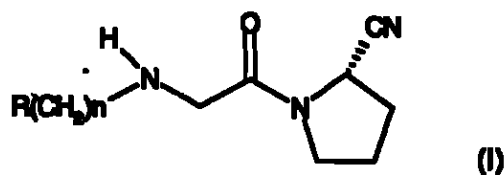
en donde:

R es adamantilo sustituido; y

N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

5 Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para modular hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con hiperlipidemia. La invención además se refiere a una composición farmacéutica para
10 modular hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con hiperlipidemia, que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferiblemente, un método para modular hiperlipidemia comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo,
15 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:



20 en donde:

R es adamantilo sustituido; y

N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

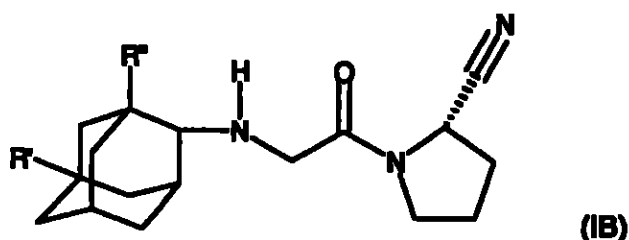
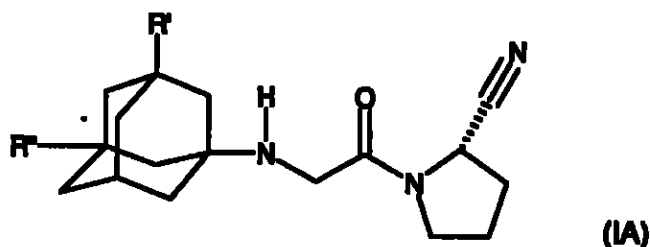
Preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de un
25 compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, para la fabricación de un medicamento para modular hiperlipidemia.

Preferiblemente, la invención además se refiere a una composición farmacéutica para modular hiperlipidemia que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De preferencia, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

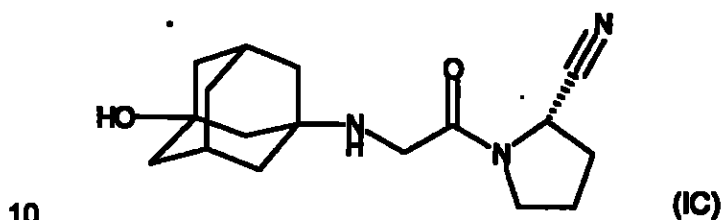
Se prefieren los compuestos de las fórmulas IA o IB:



en donde R' representa hidroxil, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxil de 1 a 8 átomos de carbono, o $R_5R_4N-CO-O-$, en donde R_4 y R_5 independientemente son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o fenilo, el cual está no sustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno y trifluorometilo, en donde R_4 además

es hidrógeno; o R_4 y R_5 en conjunto representan alquileo de 3 a 6 átomos de carbono; y R'' representa hidrógeno; o R' y R'' independientemente representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en forma libre o en forma de una sal de adición de ácido
5 farmacéuticamente aceptables.

Muy preferido es el compuesto de la fórmula IC:



también denominado como pirrolidina, 1-[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-, (S) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto preferido, la presente invención proporciona un
15 método para modular condiciones asociados con hiperlipidemia, que comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, IA, IB o IC, como se describió anteriormente, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

20 Preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, IA, IB o IC como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para modular condiciones asociadas con hiperlipidemia.

25 De preferencia, la invención además se refiere a una

composición farmacéutica para modular condiciones asociadas con hiperlipidemia, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmula I, IA, IB o IC como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las condiciones asociadas con hiperlipidemia incluyen aterosclerosis, angina de pecho, enfermedad de arteria carótida, aterosclerosis cerebral, xantoma, CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto al miocardio (por ejemplo, reducción de necrosis), dislipidemia, lipemia posprandial.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, IA, IB o IC como se describe anteriormente, o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuestos de las fórmulas I, IA, IB o IC como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un mamífero.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un

mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, IA, IB o IC como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una
5 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I, IA, IB o IC y un vehículo farmacéuticamente aceptables.

Otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán evidentes para aquellos expertos en la
10 técnica después de la siguiente descripción, reivindicaciones anexas y dibujos anexas. Sin embargo, se debe entender que la siguiente descripción, reivindicaciones anexas, dibujos y ejemplos específicos, aunque indican modalidades preferidas de la invención, se proporcionan solamente a manera de ilustración. Varios cambios y
15 modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención descrita serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica después de leer lo siguiente.

A menos que se especifique en la presente, las definiciones comunes están presentadas por las palabras y términos utilizados
20 aquí. Ya que a través de esta especificación, el singular está destinado a incluir el plural, y viceversa.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa aquella cantidad de un compuesto que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal (mamífero) que
25 está siendo buscado por un investigador o médico.

Los términos "mamífero", "organismo mamífero", "sujeto" o "paciente" se utilizan intercambiablemente en la presente e incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, perros, gatos, caballos, cerdos, vacas, monos, conejos, ratones y animales de laboratorio. Los mamíferos preferidos son los seres humanos. El término "modular" se refiere al tratamiento, prevención, supresión, mejora o inducción de una función o condición. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden modular hiperlipidemia reduciendo el colesterol en un ser humano, suprimiendo así la hiperlipidemia.

El término "tratamiento" significa el manejo y cuidado de un ser humano con el propósito de combatir la enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

El término "niveles elevados de Lp(a)" como se utiliza aquí, significa niveles de Lp(a) que somete al paciente al riesgo de enfermedades vasculares, particularmente cardiovasculares, mediadas por Lp(a), incluyendo, pero no limitándose a CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto al miocardio (por ejemplo, reducción de necrosis), dislipidemia y lipemia posprandial.

El término "hiperlipidemia" se refiere a la presencia de un nivel de lípidos anormalmente elevado en la sangre. La hiperlipidemia puede aparecer en por lo menos tres formas: (1) hipercolesterolemia,

es decir, un nivel de colesterol elevado; (2) hipertrigliceridemia, es decir, un nivel de triglicéridos elevado; y (3) hiperlipidemia combinada, es decir, una combinación de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Este término también se refiere a niveles elevados de una o más lipoproteínas, por ejemplo, niveles elevados de Lp(a), LDL y/o VLDL.

El término "colesterol" se refiere a un alcohol esteroide que es un componente esencial de las membranas celulares y cubiertas de mielina y, como se utiliza aquí, incorpora su uso común. El colesterol también sirve como un precursor para hormonas esteroideas y ácidos biliares.

El término "triglicérido(s)" (TGs), como se utiliza aquí, incorporará su uso común. Los triglicéridos consisten de tres moléculas de ácido graso esterificadas a una molécula de glicerol y sirven para almacenar ácidos grasos, los cuales son utilizados por las células de músculo para la producción de energía o son absorbidos y almacenados en el tejido adiposo.

Ya que el colesterol y los triglicéridos son insolubles en agua, deben ser empacados en complejos moleculares especiales conocidos como "lipoproteínas" con el fin de ser transportados en el plasma. Las lipoproteínas pueden acumularse en el plasma debido a una sobre producción y/o remoción deficiente. Existen por lo menos 5 lipoproteínas diferentes, con diferente tamaño, composición, densidad y función. En las células del intestino delgado, los lípidos dietéticos son empacados en complejos de lipoproteína grandes

denominados "quilomicrones", que tienen un alto contenido de triglicéridos y un bajo contenido de colesterol. En el hígado, los triglicéridos y ésteres de colesterol están empacados y son liberados al plasma como una lipoproteína rica en triglicéridos denominada

5 VLDL, cuya función principal es el transporte endógeno de los triglicéridos hechos en el hígado o liberados por el tejido adiposo. A través de acción enzimática, el VLDL puede ser ya sea reducido o absorbido por el hígado, o transformado a IDL. El IDL, a su vez, ya sea absorbido por el hígado, o modificado aún más para formar el

10 LDL. El LDL es ya sea absorbido o separado por el hígado, o es absorbido por el tejido extrahepático. El HDL ayuda a remover el colesterol de los tejidos periféricos en un proceso denominado transporte de colesterol inverso.

La hiperlipidemia primaria ilustrativa incluye, pero no se limita

15 a lo siguiente:

1) Hiperquilomicronemia familiar, un trastorno genético raro que causa una deficiencia en una enzima, lipasa LP, que se divide en moléculas grasas. La deficiencia de lipasa LP puede ocasionar la acumulación de grandes cantidades de grasa o lipoproteínas en la

20 sangre;

2) Hipercolesterolemia familiar, un trastorno genético relativamente común causado en donde el defecto subyacente es una serie de mutaciones en el gen receptor de LDL que da como resultado el mal funcionamiento de receptores de LDL y/o la ausencia de los

25 receptores LDL. Esto produce una eliminación inefectiva de LDL a

través de los receptores de LDL dando como resultado niveles elevados de LDL y de colesterol total en el plasma;

3) Hiperlipidemia combinada familiar, también conocida como hiperlipidemia de tipo lipoproteína múltiple; un trastorno hereditario, en donde los pacientes y sus parientes de primer grado afectados pueden, en un muchos momentos, manifestar altos niveles de colesterol y altos niveles de triglicéridos. Los niveles de colesterol de HDL son por lo regular moderadamente reducidos;

4) Apolipoproteína defectuosa familiar de B-100 que es una anomalía genética dominante autosómica relativamente común. Este defecto es causado por una sola mutación de nucleótido que produce una sustitución de glutamina para arginina, que puede ocasionar una afinidad reducida de partículas de LDL para el receptor de LDL. Consecuentemente, esto puede ocasionar altos niveles de LDL en el plasma y altos niveles de colesterol total;

5) Disbetalipoproteinemia familiar, también denominada como hiperlipoproteinemia de tipo III, que es un trastorno hereditario no común que da como resultado elevaciones de moderadas a severas de triglicéridos en el suero y de niveles de colesterol en el suero con una función anormal de la apolipoproteína E. Los niveles de HDL son usualmente normales; y

6) Hipertrigliceridemia familiar, es un trastorno hereditario común en donde la concentración de VLDL en el plasma es elevada. Esto puede ocasionar niveles de moderados a moderadamente elevados de triglicéridos (y usualmente no con niveles de colesterol)

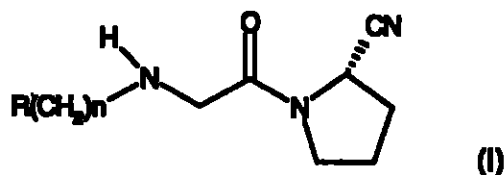
y por lo regular puede estar asociada con bajos niveles de HDL en el plasma. Los factores de riesgo en la hiperlipidemia secundaria ilustrativa incluye, pero no se limita a, los siguientes: (1) factores de riesgo de enfermedad, tales como una historia de diabetes de tipo, 5 diabetes de tipo II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, colestasis y ciertos tipos de falla renal; (2) factores de riesgo de fármaco, los cuales incluyen, píldoras anticonceptivas; hormonas tales como estrógenos y corticoesteroides; ciertos diuréticos, y varios bloqueadores β ; (3) factores de riesgo dietéticos que incluyen 10 consumo de grasa dietética por calorías total mayor que 40%; consumo de grasa saturada por calorías totales mayor que 10%; consumo de colesterol mayor que 300 mg por día, uso de alcohol habitual o en exceso; bulimia, anorexia nerviosa, y obesidad.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las 15 sales de metal alcalino, alcalinotérreo y de amonio no tóxicas, comúnmente utilizadas en la industria farmacéutica que incluyen las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, bario, amonio y protamina de zinc, las cuales se preparan a través de métodos bien conocidos en los campos. El término también incluye sales de 20 adición de ácido no tóxicas, las cuales generalmente se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluye, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, laurato, borato, 25 benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato,

succinato, tartrato, napsilato, y similares.

Las "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otra manera indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. Para una descripción de sales de adición farmacéuticamente aceptables como profármacos ver, por ejemplo, Bundgaard, Ed. Design of Prodrugs, Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1985)).

Un aspecto de la presente invención proporciona un método para modular hiperlipidemia, que comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente de un compuesto de la fórmula I:

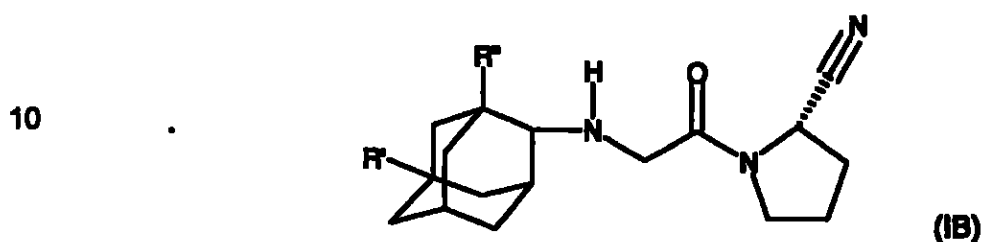
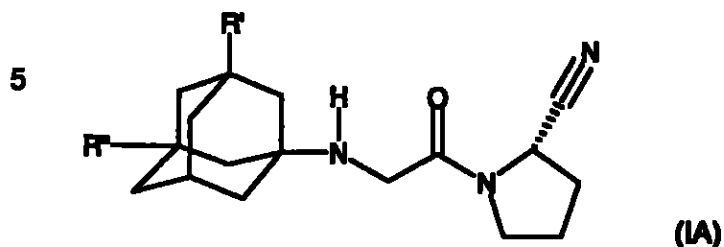


en donde:

R es adamantilo sustituido; y

N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

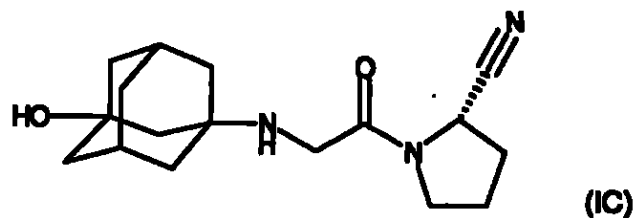
Se prefieren los compuestos de las fórmulas IA o IB:



en donde R' representa hidroxil, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoloxil de 1 a 8 átomos de carbono, o $R_4R_5N-CO-O-$, en donde
 15 R_4 y R_5 independientemente son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o fenilo, el cual está no sustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno y trifluorometilo, en donde R_4 además es hidrógeno; o R_4 y R_5 en conjunto representan alquileno de 3 a 6
 20 átomos de carbono; y R'' representa hidrógeno; o R' y R'' independientemente representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en forma libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

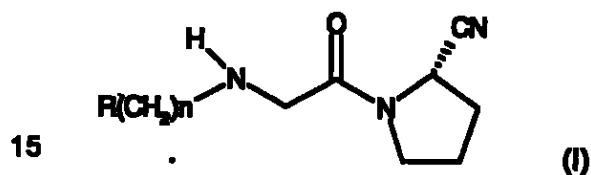
Muy preferido es el compuesto de la fórmula IC:

16



5 también denominado como pirrolidina, 1-[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-, (S) o sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto preferido, la presente invención proporciona un método para modular condiciones asociados con hiperlipidemia, que
10 comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:

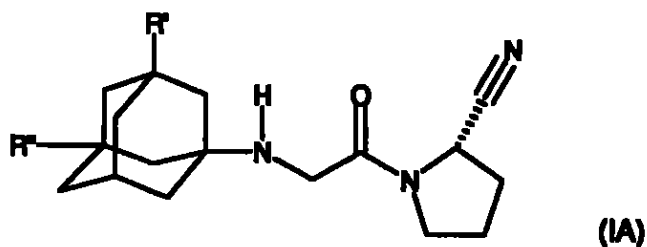


en donde:

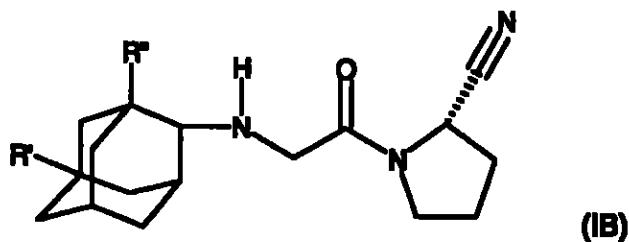
R es adamantillo sustituido; y

N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

20 Se prefieren los compuestos de las fórmulas IA o IB:

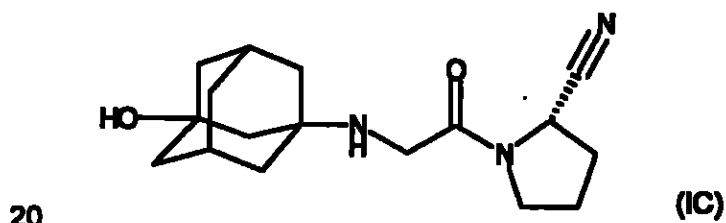


25



5 en donde R' representa hidroxil, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxil de 1 a 8 átomos de carbono, o $R_5R_4N-CO-O-$, en donde R_4 y R_5 independientemente son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o fenilo, el cual está no sustituido o sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7
10 átomos de carbono, halógeno y trifluorometilo, en donde R_4 además es hidrógeno; o R_4 y R_5 en conjunto representan alquileo de 3 a 6 átomos de carbono; y R'' representa hidrógeno; o R' y R'' independientemente representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en forma libre o en forma de una sal de adición de ácido
15 farmacéuticamente aceptables.

Especialmente preferido es el compuesto de la fórmula IC:



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En el alcance de la presente invención se incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas I,
25 IA, IB y IC.

Los compuestos de esta invención, los compuestos I, IA, IB y IC, se describen la patente de E. U. A. No. 6,166,063, expedida el 25 de diciembre del 2000 y la publicación de PCT WO 00/34241 publicada el 15 junio del 2000, las descripciones de las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad como si se establecieran aquí.

Las condiciones asociadas con hiperlipidemia incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, angina de pecho, enfermedad de arteria carótida, arteriosclerosis cerebral, xantoma, CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto al miocardio, dislipidemia, lipemia posprandial.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a reducir los niveles de Lp(a), LDL y/o VLDL en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I, IA, IB o IC a un mamífero.

En otro aspecto más de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula I o una sal de adición del ácido del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el compuesto es (S)-1-{2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etil-aminoacetil}-2-ciano-pirrolidina o (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-ciano-pirrolidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el compuesto es pirrolidina, 1-[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil-2-

ciano, (S).

Los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes, pueden ser combinadas con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más de otros auxiliares farmacéuticos convencionales y se administran enteralmente, por ejemplo, en forma oral, en la forma de tabletas, cápsulas, capletas, etc., o parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente en la forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles. Las composiciones enterales y parenterales pueden ser preparadas a través de medios convencionales.

Los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables correspondientes pueden ser formuladas a composiciones farmacéuticas enterales y parenterales que contienen una cantidad de la sustancia activa que es efectiva para modular, tratar o prevenir hiperlipidemia y condiciones asociadas con hiperlipidemia y para reducir los niveles de Lp(a), LDL y/o VLDL, en forma de dosis unitaria y tales composiciones comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I, incluyendo aquellos de cada uno de los subgrupos de los mismos y cada uno de los ejemplos, pueden ser administrados en forma enantioméricamente pura, por ejemplo, >98%, preferiblemente >99%; o junto con el enantiómero R, por ejemplo, en forma racémica. Las escalas de dosis anteriores se basan en los compuestos de la fórmula I (excluyendo la cantidad del

enantiómero R). La dosis precisa de los compuestos de la fórmula I, y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables correspondientes, que será empleada para modular, tratar o prevenir hiperlipidemia y condiciones asociadas con hiperlipidemia, y para
5 reducir los niveles de Lp(a), LDL y/o VLDL, depende de varios factores, incluyendo el huésped, la naturaleza y la severidad de la condición que va a ser tratada, el modo de administración y el compuesto particular empleado. Sin embargo, en general, la hiperlipidemia y condiciones asociadas con hiperlipidemia son
10 efectivamente tratadas cuando los compuestos de la fórmula I, o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable correspondiente, es administrada enteralmente, por ejemplo, oral o parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, de preferencia en forma oral, a una dosis diaria de 0.002-5 mg/kg, preferiblemente
15 0.02-2.5 mg/kg del peso del cuerpo o, para primates superiores, una dosis diaria de 0.1-250 mg/kg, preferiblemente 1-100 mg/kg. Una unidad de dosis oral típica es de 0.01-0.75 mg/kg, una a tres veces al día. Usualmente, una dosis pequeña es administrada inicialmente y la dosis es gradualmente incrementada hasta que se determina la
20 dosis óptima para el huésped bajo tratamiento. El límite superior de la dosis es aquel impuesto por los efectos laterales y puede ser determinado por ensayo para el huésped que está siendo tratado.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados efectivamente solos o en combinación con uno o más agentes activos
25 adicionales dependiendo de la terapia objetivo deseada. Un número

de estudios han investigado los beneficios de terapias de combinación con agentes orales (ver, por ejemplo, Mahler, J. Clin. Endocrinol. Metab., Vol. 84, págs. 1165-1171 (1999); United Kingdom Prospective diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care, Vol. 5 21, págs. 87-92 (1998); Bardin, Ed., Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 6o. Edición, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, MO (1997); Chiasson y otros, Ann. Intern. Med., Vol. 121, págs. 928-935 (1994); Coniff y otros, Clin. Ther., Vol. 19, págs. 16-26 (1997); Coniff y otros, Am. J. Med., Vol. 98, págs. 443-451 10 (1995); Iwamoto y otros, Diabetes. Med., Vol. 13, págs. 365-370 (1996); y Kwiterovich, Am. J. Cardiol., Vol. 82, No. 12A, págs. 3U-17U (1998)). Estos estudios indican que la modulación de diabetes y de hiperlipidemia puede ser además mejorada a través de la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. La terapia de 15 combinación incluye la administración de una sola formulación de dosis farmacéutica que contiene un compuesto que tiene la estructura general de la fórmula I (o fórmulas IA, IB o IC) y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de un compuesto de la fórmula I (o fórmulas IA, IB o IC) y cada agente 20 activo en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I y un inhibidor de reductasa HMG-CoA pueden ser administrados al ser humano junto con una composición de dosis oral individual, tal como una tableta o cápsula, o cada agente puede ser administrado en formulaciones dosis orales 25 separadas. Cuando se utilizan formulaciones de dosis separadas, un

compuesto de la fórmula I y uno o más agentes activos adicionales pueden ser administrados esencialmente al mismo tiempo, es decir, concurrentemente; o en momentos separadamente escalonados, es decir, secuencialmente. Se debe entender que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes. De esta manera, la invención además se refiere a una combinación, especialmente a una combinación farmacéutica, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, respectivamente, que comprende un compuesto de la fórmula I de preferencia un compuesto de la fórmula IA, IB o IC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste de un agente antihiperlipidémico; un agente de elevación de HDL en el plasma; un agente antihipercolesterolémico, tal como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de reductasa HMG-CoA (también denominado como estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina), un inhibidor de sintasa de HMG-CoA, un inhibidor de epoxidasa de escualeno o un inhibidor de sintasa de escualeno (también conocido como inhibidor de sintasa de escualeno); un inhibidor de ACAT, tal como melinamida; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de absorción de colesterol, tal como β -sitosterol o ezetimibe; una resina de intercambio de anión de secuestro de ácido biliar, tal como colestiramina, colestipol o derivados de alquilaminoalquilo de una dextrana entrelazada; un inductor del receptor de LDL; un inhibidor de absorción de colesterol

tal como ezitimibe; fibratos, tales como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil, vitamina B6 (también conocida como piridoxina), y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de clorhidrato; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina); vitamina B3 (también conocida como ácido nicotínico y niacinamida, supra); vitaminas antioxidantes, tales como vitamina C y E y β -caroteno; un bloqueador β ; un antagonista de receptor de angiotensina II (AT_1); un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina; un inhibidor de renina, y un inhibidor de agregación de plaquetas, tal como antagonistas de receptor de fibrinógeno, es decir, antagonistas de receptor de glicoproteína II/IIIa fibrinógeno; y aspirina. Como se observó anteriormente, los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados en combinación con más de un agente activo adicional, por ejemplo, una combinación de un compuesto de la fórmula I con un inhibidor de reductasa de HMG-CoA, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, atorvastatina y pravastatina; y aspirina, o un compuesto de la fórmula I con un inhibidor de reductasa de HMG-CoA y un bloqueador β .

De esta manera, la invención además se refiere a una combinación, especialmente una combinación farmacéutica, la cual comprende (a) un compuesto de la fórmula I, preferiblemente un compuesto de la fórmula IA, IB o IC, y por lo menos un compuesto seleccionado de (b) un agente antihiperlipidémico; un agente de elevación de HDL en el plasma; un agente antihipercolesterolémico, tal como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un

inhibidor de reductasa HMG-CoA (también denominado como estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina), un inhibidor de sintasa de HMG-CoA, un inhibidor de epoxidasa de escualeno o un inhibidor de sintasa de escualeno (también conocido como inhibidor de sintasa de escualeno); un inhibidor de ACAT, tal como melinamida; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de absorción de colesterol, tal como β -sitoesterol o ezetimibe; una resina de intercambio de anión de secuestro de ácido biliar, tal como colestiramina, colestipol o derivados de dialquilaminoalquilo de una dextrana entrelazada; un inductor del receptor de LDL; un inhibidor de absorción de colesterol tal como ezetimibe; fibratos, tales como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil, vitamina B6 (también conocida como piridoxina), y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de clorhidrato; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina); vitamina B3 (también conocida como ácido nicotínico y niacinamida, supra); vitaminas antioxidantes, tales como vitamina C y E y β -caroteno; un bloqueador β ; un antagonista de receptor de angiotensina II (AT_1); un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina; un inhibidor de renina, y un inhibidor de agregación de plaquetas, tal como antagonistas de receptor de fibrinógeno, es decir, antagonistas de receptor de fibrinógeno de glicoproteína II/IIIa; y aspirina. Como se observó anteriormente, los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados en combinación con más de un agente activo

adicional, por ejemplo, una combinación de un compuesto de la fórmula I con un inhibidor de reductasa de HMG-CoA, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, atorvastatina y pravastatina; y aspirina, o un compuesto de la fórmula I con un inhibidor de reductasa de HMG-CoA y un bloqueador β , en donde los ingredientes activos independientemente están presentes entre sí en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

10 La combinación como se describe anteriormente, la cual es una composición farmacéutica o preparación combinada.

Una composición farmacéutica que comprende una combinación que incluye (a) un compuesto de la fórmula I, preferiblemente un compuesto de la fórmula IA, IB o IC, y por lo menos un compuesto
15 seleccionado del grupo (b) y en donde los ingredientes activos están independientemente presentes uno del otro en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptables.

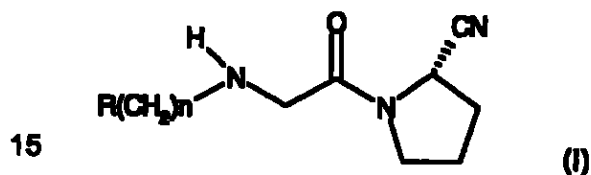
Una composición farmacéutica comprende una cantidad que es
20 conjunta y terapéuticamente efectiva contra las enfermedades mencionadas de una combinación que comprende (a) un compuesto de la fórmula I, preferiblemente un compuesto de la fórmula IA, IB o IC, y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo (b).

Una composición farmacéutica que comprende una cantidad que
25 es conjunta y terapéuticamente efectiva contra las enfermedades

mencionadas aquí de una combinación como se describió anteriormente y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "por lo menos un agente activo" significa que además del compuesto de la fórmula I, se puede combinar uno o más, por ejemplo dos, además tres, ingredientes activos como se especifica de acuerdo con la presente invención.

La invención además se refiere a un método para modular condiciones asociadas con hiperlipidemia y/o para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:



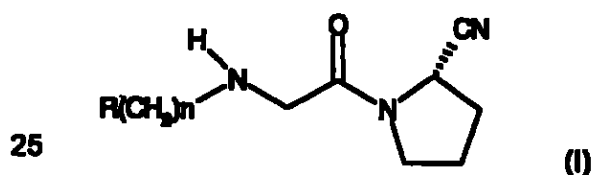
en donde:

R es adamantilo sustituido;

N es 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido: y

20 otro ingrediente activo.

La invención además se refiere al uso de una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:



en donde:

R es adamantilo sustituido;

N es 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido; y

5 otro agente activo, para la fabricación de un medicamento para modular hiperlipidemia, para modular condiciones asociadas con hiperlipidemia y/o para reducir sus niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un mamífero.

10 La invención además se refiere al uso de una combinación farmacéutica como se describe aquí, para la fabricación de un medicamento para modular hiperlipidemia, para modular condiciones asociadas con hiperlipidemia y/o para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un mamífero.

15 Además la invención se refiere a usos o métodos de tratamiento como se describe aquí, en donde el compuesto de la fórmula I se administra en la forma de una combinación o composición farmacéutica como se describió anteriormente.

20 La invención además se refiere a una composición farmacéutica para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un mamífero, que comprende una combinación como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son compuestos de la fórmula IA, IB o IC como se describe aquí.

25 La combinación, como se describió anteriormente es una composición farmacéutica combinada, preparación o composición

farmacéutica.

Una composición farmacéutica como se describió anteriormente comprende una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra las enfermedades mencionadas aquí de una combinación como
5 se describe anteriormente y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La estructura de los agentes activos identificada por nombres genéricos o nombres comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de bases de
10 datos, por ejemplo patentes internacionales (por ejemplo, IMS World Publications). Su contenido correspondiente se incorpora aquí por referencia. Cualquier experto en la técnica está totalmente habilitado para identificar los agentes activos y, basándose estas referencias, asimismo habilitado para fabricar y probar las indicaciones
15 farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba estándares, tanto in vitro como in vivo. Los ingredientes activos correspondientes o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden utilizar en forma de un solvato, tal como un hidrato o incluir otros solventes, utilizando para cristalización.

20 Los compuestos que serán combinados pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, por lo menos un centro básico, estos pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también pueden ser formadas teniendo, si se
25 desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos

que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases.

Los más sorprendente es el hallazgo experimental que la administración combinada de la fórmula I o una sal de la misma y un agente terapéutico (agente activo) seleccionado del grupo mencionado más abajo, da como resultado no solamente un efecto benéfico, terapéutico, especialmente sinérgico, sino que también beneficios adicionales que resultan del tratamiento combinado y además efectos benéficos sorprendentes comparado con una monoterapia que aplica solamente uno de los compuestos farmacéuticamente activos utilizados en las combinaciones aquí descritas.

Se puede ver a través de los modelos de prueba establecidos y especialmente aquellos modelos de prueba descritos aquí, que la combinación del compuesto de la fórmula I con un agente terapéutico seleccionado del grupo descrito aquí, da como resultado una prevención más efectiva o preferiblemente un tratamiento de enfermedades especificado aquí. En particular, se puede mostrar a través de modelos de prueba establecidos y especialmente aquellos modelos de prueba descritos aquí, que la combinación de la presente invención da como resultado una prevención más efectiva o preferiblemente un tratamiento de enfermedades especificado más adelante.

Simultáneamente si se toma, esto da como resultado no solo un beneficio mejorado adicional, especialmente un efecto terapéutico

sinérgico, sino que también beneficios adicionales que resultan del tratamiento simultáneo, tal como una prolongación sorprendente de eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico y efectos benéficos sorprendentes, por ejemplo, menos incremento de peso, sobre las enfermedades y condiciones asociadas con diabetes mellitus, para un número de combinaciones como se describe aquí. Además, para un paciente ser humano, especialmente para gente de edad avanzada, es mucho más conveniente y más fácil recordar tomar dos tabletas al mismo tiempo, por ejemplo, antes de los alimentos, que en forma escalonada, es decir, de acuerdo con un programa de tratamiento más complicado. Muy preferiblemente, ambos ingredientes activos son administrados como una combinación fija, es decir, como una sola tableta, en todos los casos descritos aquí. La toma de una sola tableta es aún mucho más fácil de manejar que la toma de dos tabletas al mismo tiempo. Además, el empaque puede ser logrado con menos esfuerzo. Los expertos en la técnica pertinente están totalmente habilitados para seleccionar un modelo de prueba de animal relevante y estándar para probar las indicaciones terapéuticas indicadas antes y después y los efectos benéficos.

Los expertos en la técnica están totalmente habilitados para seleccionar un modelo de animal de prueba de animal relevante y estándar para probar las indicaciones terapéuticas indicadas antes y después aquí, y los efectos benéficos.

Las actividades farmacéuticas según efectuadas por la

administración de los compuestos de la fórmula I o de la combinación de los agentes activos utilizados de acuerdo con la presente invención, pueden ser demostradas, por ejemplo, utilizando modelos farmacológicos correspondientes conocidos en la técnica pertinente.

5 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, como se describe antes y después aquí, puede ser utilizada para uso simultáneo o uso secuencial en cualquier orden, para uso separado o como una combinación fija.

 Otros beneficios cuando se aplica la composición de la
10 presente invención son que las dosis más bajas de los fármacos individuales que serán combinados de acuerdo con la presente invención pueden ser utilizadas para reducir la dosis, por ejemplo, que las dosis no solamente sean lo suficientemente pequeñas, sino que también se apliquen con menos frecuencia, o se puedan utilizar
15 con el fin de disminuir la incidencia de efectos laterales. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que son tratados.

 Preferiblemente, las cantidades conjunta y terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la
20 presente invención, pueden ser administradas simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en forma separada, o en una combinación fija.

 Un ejemplo de terapia de combinación que modula (previene el inicio de los síntomas o complicaciones asociadas) aterosclerosis, en
25 donde un compuesto de la fórmula I es administrado en combinación

con uno o más de los siguientes agentes activos (b): un agente antihiperlipidémico; un agente de elevación de HDL en el plasma; un agente antihipercolesterolémico, tal como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de reductasa HMG-CoA (también denominado como estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina), un inhibidor de sintasa de HMG-CoA, un inhibidor de epoxidasa de escualeno o un inhibidor de sintasa de escualeno (también conocido como inhibidor de sintasa de escualeno); un inhibidor de ACAT, tal como melinamida; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de absorción de colesterol, tal como β -sitosterol o ezetimibe; una resina de intercambio de anión de secuestro de ácido biliar, tal como colestiramina, colestipol, colescedelam o derivados de dialquilaminoalquilo de una dextrana entrelazada; un inhibidor de absorción de colesterol tal como ezetimibe; un inductor de receptor de LDL; fibratos, tales como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil, vitamina B6 (también conocida como piridoxina), y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de clorhidrato; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina); vitamina B3 (también conocida como ácido nicotínico y niacinamida, supra); vitaminas antioxidantes, tales como vitamina C y E y β -caroteno; un bloqueador β ; un antagonista de receptor de angiotensina II (AT_1); un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina; un inhibidor de renina, un inhibidor de agregación de plaquetas, tal como antagonistas de

receptor de fibrinógeno, es decir, antagonistas de receptor de fibrinógeno de glicoproteína II/IIIa; y aspirina. Como se observó anteriormente, los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados en combinación con más de un agente activo
5 adicional, por ejemplo, una combinación de un compuesto de la fórmula I con un inhibidor de reductasa de HMG-CoA, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, atorvastatina y pravastatina; y aspirina, o un compuesto de la fórmula I con un inhibidor de reductasa de HMG-CoA y un bloqueador β .

10 Un ejemplo más de una terapia de combinación preferida puede ser visto en la modulación de hiperlipidemia, en donde los compuestos de la fórmula I pueden ser efectivamente utilizados en combinación con, por ejemplo, estatinas, es decir, fluvastatina, lovastatina, pravastatina atorvastatina o simvastatina; resinas de
15 unión de ácido biliar, es decir, colestipol o colestiramina; ácido nicotínico, probucol, β -caroteno, vitamina E o vitamina C. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula IC. Preferiblemente, el agente activo (b) se selecciona del grupo que consiste de fluvastatina, lovastatina, pravastatina,
20 atorvastatina o simvastatina.

Un aspecto más de la presente invención es un equipo para la prevención de, retraso de progresión de, tratamiento de una enfermedad o condición de acuerdo con la presente invención, que comprende:

25 (a) una cantidad de un compuesto de la fórmula I o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo en una primera forma de dosis unitaria;

(b) una cantidad de por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de componentes (agentes 5 activos (b)) como se describió antes, o, en cada caso, cuando es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una segunda forma de dosis unitaria, etc.; y

(c) un recipiente o contenedor para contener dichas primera, segunda, etc., formas unitarias.

10 En una variación de la misma, la presente invención asimismo se refiere a un "equipo de partes", por ejemplo, en el sentido de que los componentes que serán combinados de acuerdo con la presente invención pueden ser dosificados independientemente o a través del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de 15 los componentes, es decir, simultáneamente o diferentes puntos del tiempo. Las partes del equipo de partes entonces pueden ser, por ejemplo, administradas simultánea o cronológicamente escalonadas, es decir, a diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del equipo de partes.

20 Preferiblemente, los intervalos de tiempo se seleccionan de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada o condición el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que podría ser obtenido a través del uso de solamente cualquiera de los componentes.

25 La presente invención de esta manera se refiere también a un

equipo de partes que comprenda:

(a) una cantidad de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una primera forma de dosis unitaria;

5 (b) una cantidad de por lo menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de componentes (agentes activos) como se describió anteriormente o, en cada caso, cuando es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la forma de dos o tres o mas unidades separadas de los componentes
10 descritos anteriormente.

La invención además se refiere a un paquete comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, separado o secuencial.

En una modalidad preferida, el producto (comercial) es un
15 paquete comercial que comprende como ingredientes activos, la combinación de acuerdo con la presente invención (en la forma de dos o tres o más unidades separadas de los componentes como se describió aquí anteriormente, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial, o cualquier combinación de los
20 mismos), en el retrazo de progresión o tratamiento de las enfermedades mencionadas aquí.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son compuestos de la fórmula IA, IB o IC como se describe aquí. Los agentes activos preferidos (b) son los descritos anteriormente.

25 Todas la preferencias mencionadas aquí se aplican a la

combinación composición, uso, método de tratamiento, "equipo de partes" y paquete comercial de la invención.

Estas preparaciones farmacéuticas son para administración enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral, a homeotermias, con las preparaciones comprendiendo el compuesto activo de farmacológico ya sea solo o con sustancias auxiliares farmacéuticas de costumbre. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas consisten de aproximadamente 0.1% a 90%, de preferencia de aproximadamente 1% a aproximadamente 80% del compuesto activo.

10 Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral, y también para administración ocular, son, por ejemplo, formas de dosis unitarias, tales como tabletas cubiertas, tabletas, cápsulas o supositorios, y también ampolletas. Estas se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo, utilizando procedimientos

15 convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento, solubilización o liofilización. De esta manera, se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral combinando el compuesto activo con excipientes sólidos, si se desea granular una mezcla que ha sido obtenida y, si se requiere o es necesario, procesar la mezcla

20 o granulado a tabletas o núcleo de tabletas recubiertos después de haber agregado las sustancias auxiliares adecuadas.

La dosis del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tal como el modo de administración, especie homeotérmica, edad, y/o condición individual.

25 Las dosis preferidas para los ingredientes activos de la

combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención son dosis terapéuticamente efectivas, en especial aquellas que están comercialmente disponibles.

Normalmente, en el caso de administración oral, una dosis
5 diaria aproximada de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 360 mg va a ser estimada para, por ejemplo un paciente con un peso de aproximadamente 75 kilogramos.

La dosis del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, especie
10 homeotérmica, edad, y/o condición individual.

La preparación farmacéutica será suministrada en la forma de una forma unitaria de dosis adecuada, por ejemplo, una cápsula o tableta, y comprendiendo una cantidad, estando junto con el componente(s) adicional conjuntamente efectiva.

15 Las dosis de los compuestos de la fórmula (I) que serán administradas a animales de sangre caliente, por ejemplo, seres humanos, de, por ejemplo, aproximadamente 70kg de peso del cuerpo, especialmente las dosis efectivas en la inhibición de la enzima, renina, por ejemplo, para reducir presión sanguínea y/o para
20 mejorar los síntomas de glaucoma, son de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 3 g, de preferencia de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1g, por ejemplo de aproximadamente 20 mg a 200 mg, por persona por día, dividida preferiblemente en una a 4 dosis individuales que, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño.
25 Usualmente, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis

para adultos. La dosis necesaria para cada individuo puede ser verificada, por ejemplo midiendo la concentración del ingrediente activo en el suero, y ajustándolo a un nivel óptimo. Las dosis individuales comprenden, por ejemplo, 10, 40 o 100 mg por paciente

5 adulto.

EJEMPLOS

La presente invención se describe más a través del siguiente

10 ejemplo. El ejemplo se proporciona solamente para ilustrar la invención haciendo referencia a modalidades específicas. Esta ilustración, mientras muestra ciertos aspectos específicos de la invención, no representa las limitaciones o circunscribe el alcance de la presente invención.

15

EJEMPLO 1

Evaluación de los efectos del compuesto IC en perfiles de lípido humano.

20 Se seleccionaron sesenta pacientes (60) compuestos de pacientes hombres y mujeres no fértiles con una edad de por lo menos 30 años, con el diagnóstico de diabetes mellitus de tipo II con por lo menos tres meses de duración, quienes han sido tratados solamente con dieta durante por lo menos 1 mes antes de la entrada

25 al estudio. El estudio se dividió en dos periodos. El periodo 1 fue de

4 semanas antes del comienzo del estudio, el periodo dos siendo de 4 semanas y siendo el periodo de estudio actual cuando los pacientes fueron tratados con el compuesto IC. Por consiguiente, la entrada del estudio fue en la semana-4 y el punto final fue después de la cuarta semana del periodo 2.

Los pacientes fueron aleatorizados en una relación de 1:1:1 como sigue: compuesto IC a 200 mg una vez al día (OD) compuesto IC a 100 mg OD, y placebo. Los pacientes recibieron el compuesto IC 30 minutos antes del desayuno. Existieron 5 días de prueba en el estudio. Los pacientes se atendieron como pacientes externos para muestreo de sangre en ayuno en la semana-4 (entrada al estudio), semana-2 y semana 2 y como pacientes internos durante 24 horas en la semana 0 (= línea de base) y semana 4 (= punto final). En los dos días de prueba de pacientes internos, el consumo calórico total del desayuno, comida y cena fue estandarizado y se administraron comidas de prueba estándares en lugar de desayuno y cena. Se midieron las fracciones de triglicéridos, colesterol total y lípidos (LDL, VLDL y HDL) durante 24 horas después de un desayuno estándar.

En los tres días de prueba de pacientes externos, los pacientes ayunaron durante por lo menos 7 horas (es decir, no hubo nada de alimento o bebidas (excepto agua) y a media noche un día antes de la visita programada) y atendieron entre las 07.00 y 10.00 horas y no tomaron la dosis de la mañana del compuesto IC.

En los dos días de prueba de pacientes internos, los pacientes

ayunaron durante por lo menos 7 horas, es decir, no hubo nada de alimento o bebidas (excepto agua) después de media noche el día antes de la visita programada), y atendieron a la clínica las 07.00 horas. En cada uno de los dos días de prueba, el consumo calórico total durante las 24 horas fue estandarizado y se administraron comidas de prueba estándares para el desayuno (aproximadamente 08.00 horas) y cena (aproximadamente 18.00 horas). El almuerzo fue tomado aproximadamente 13.00 horas. En el día 1, no se administró nada del compuesto IC, pero en la semana 4, los pacientes tomaron el compuesto IC como normal, 30 minutos antes del desayuno estándar. Se evaluaron las fracciones de triglicéridos, colesterol total y lípidos (LDL, VLDL y HDL. Se midieron los triglicéridos, colesterol total y HDL y el LDL y VLDL se calcularon de acuerdo con el método de Friedewald y otros, "Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Without the Use of the Preparative Centrifuge", Clin. Chem., Volumen 18, No. 6, págs. 499-502 (1972).

Ilustrativo de la invención, el compuesto IC marcadamente redujo los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y VLDL, comparado con el placebo.

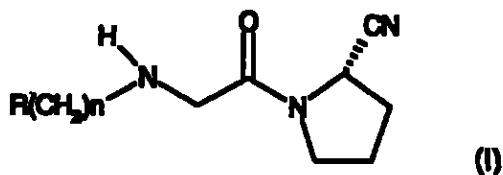
Aunque la presente invención ha sido descrita con considerable detalle haciendo referencia a ciertas versiones preferidas de la misma, otras versiones son posibles sin apartarse del espíritu y alcance de las versiones preferidas contenidas aquí. Toda la referencias y patentes (EUA y otras) denominadas aquí se incorporan

47
46

aquí por referencia en su totalidad como si se establecieran
totalmente aquí.

REIVINDICACIONES

1.- Un método para modular hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con hiperlipidemia, que comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:



10 en donde:

R es adamantilo sustituido; y

N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

2.- El uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para modular hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con hiperlipidemia.

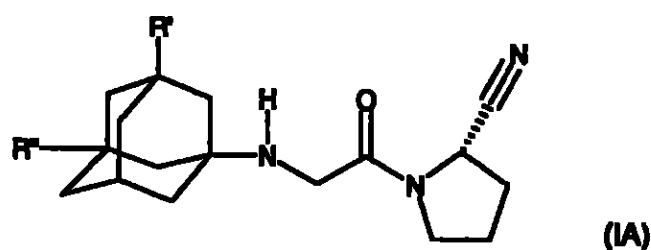
3.- Una composición farmacéutica para modular hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con hiperlipidemia, que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- Una combinación que comprende (a) un compuesto de la fórmula I, y por lo menos un compuesto seleccionado de (b) un agente anti-hiperlipidémico; un agente de elevación de HDL en el plasma; un agente antihipercolesterolémico, tal como un inhibidor de

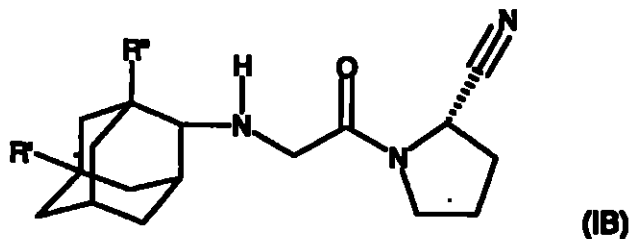
la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de reductasa de HMG-CoA, un inhibidor de sintasa de HMG-CoA, un inhibidor de epoxidasa de escualeno o un inhibidor de sintasa de escualeno; un inhibidor de ACAT; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de absorción de colesterol; una resina de intercambio de anión de secuestro de ácido biliar; un inductor del receptor de LDL; un inhibidor de absorción de colesterol; fibratos; vitamina B6 y sus sales farmacéuticamente aceptables; vitamina B12; vitamina B3; vitaminas antioxidantes; un bloqueador β ; un antagonista de receptor de angiotensina II (AT_1); un inhibidor de enzima de conversión de angiotensina; un inhibidor de renina, y un inhibidor de agregación de plaquetas, un antagonista de receptor de fibrinógeno, un antagonista de receptor de fibrinógeno de glicoproteína II/IIIa; y aspirina.

5.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, el uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3 y la combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto de la fórmula I es un compuesto seleccionado de un compuesto de las fórmulas IA o IB:

20



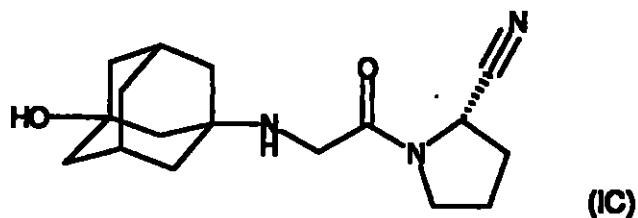
25



5

en donde R' representa hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanciloxi de 1 a 8 átomos de carbono, o $R_5R_4N-CO-O-$, en donde R_4 y R_5 independientemente son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o fenilo, el cual está no sustituido o sustituido por un sustituyente
 10 seleccionado de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno y trifluorometilo, en donde R_4 además es hidrógeno; o R_4 y R_5 en conjunto representan alquilo de 3 a 6 átomos de carbono; y R'' representa hidrógeno; o R' y R'' independientemente representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;
 15 en forma libre o en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

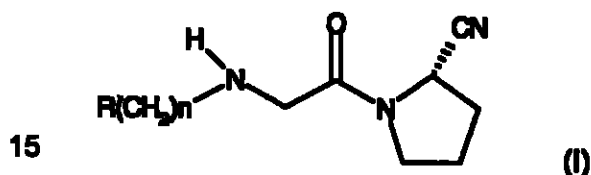
6.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, el uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, y una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto de la fórmula
 20 I es un compuesto de la fórmula IC:



25

7.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, el uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en donde las condiciones asociadas con hiperlipidemia se seleccionan del grupo que consiste de aterosclerosis, angina de pecho, enfermedad de arteria carótida, aterosclerosis cerebral, xantoma, CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, reducción de necrosis después de infarto al miocardio, dislipidemia, lipemia posprandial.

8.- Un método para modular hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con hiperlipidemia, que comprende administrar a un mamífero con la necesidad de esto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:



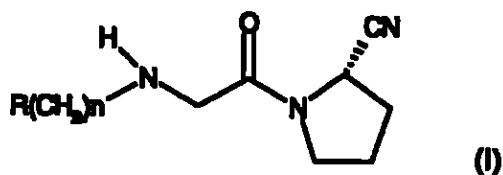
en donde:

R es adamantilo sustituido;

N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido; y otro agente activo.

9.- Un método para reducir los niveles de LDL, Lp(a) y/o VLDL en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I y otro agente activo.

10.- El uso de una combinación que comprende un compuesto de la fórmula I:



en donde:

5 R es adamantilo sustituido;

 N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido; y

 otro agente activo, para la fabricación de un medicamento para modular hiperlipidemia, para modular condiciones asociadas con hiperlipidemia y/o para reducir los niveles de VLDL, LDL y Lp(a) en un mamífero.

11.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, o el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula IC.

15 12.- El método de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, o el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste de un agente anti-hiperlipidémico; un agente de elevación de HDL en el plasma; un agente antihipercolesterolémico, tal como un inhibidor de la biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de reductasa de HMG-CoA, un inhibidor de sintasa de HMG-CoA, un inhibidor de epoxidasa de escualeno o un inhibidor de sintasa de escualeno; un inhibidor de ACAT; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de absorción de colesterol; una resina de intercambio de anión de secuestro de ácido biliar; un inductor del

25

receptor de LDL; un inhibidor de absorción de colesterol; fibratos; vitamina B6 y sus sales farmacéuticamente aceptables; vitamina B12; vitamina B3; vitaminas antioxidantes; un bloqueador β ; un antagonista de receptor de angiotensina II (AT_1); un inhibidor de
5 enzima de conversión de angiotensina; un inhibidor de renina, y un inhibidor de agregación de plaquetas, un antagonista de receptor de fibrinógeno, un antagonistas de receptor de fibrinógeno de glicoproteína II/IIIa; y aspirina.

13.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, o el
10 uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde las condiciones asociadas con hiperlipidemia se seleccionan del grupo que consiste de aterosclerosis, angina de pecho, enfermedad de arteria carótida, aterosclerosis cerebral, xantoma, CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica,
15 claudicación intermitente, reducción de necrosis después de infarto al miocardio, dislipidemia, lipemia posprandial.

14.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, un método de acuerdo con las reivindicaciones 8-9 o el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente activo (b) se selecciona
20 del grupo que consiste de estatinas, resinas de unión de ácido biliar; ácido nicotínico; probucol; β -caroteno, vitamina E o vitamina C.

15.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, el método de acuerdo con las reivindicaciones 8-9 o el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente activo (b) se selecciona
25 del grupo que consiste de fluvastatina, lovastatina, pravastatina,

5.1
S3

atorvastatina o simvastatina.

16.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, el método de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, o el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula IC, y en donde el agente activo (b) se selecciona del grupo que consiste de fluvastatina, ~~lovastatina~~, pravastatina, atorvastatina o simvastatina.

17.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 4, el método de acuerdo con las reivindicaciones 8-9 o el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la combinación es una preparación combinada o una composición farmacéutica.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 05762

International Application No.

International Filing Date

(02.06.2003)

02 JUN 2001

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference

(if desired) (12 characters maximum) 4 -32514A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION USE AND COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GRUBB, Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) HOLMES, David Grenville Holeeholzweg 75 4102 Binningen CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) HUGHES, Thomas Edward 89 Wilson Road Concord MA 01742 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ NI Nicaragua
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Form PCT/RO/101 (third sheet) (July 2002; reprint January 2003) *See Notes to the request form*

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 22 claims : 5 abstract : 1 drawings : 1 Sub-total number of sheets : 34 sequence listings : 1 tables related thereto : 1 (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form: see (c) below) Total number of sheets : 34 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 1 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38671 + 46171 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 1 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : 1 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 1 9. ☐ sequence listings in computer readable form (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : 1 (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : 1 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column : 1 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (Indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : 1 (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : 1 (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 1 11. ☐ other (specify): : 1		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:		Language of filing of the international application: English
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request). In the name of the applicants The representative  27.05.2003 GRUBB, Phil AV 38671 + 46171		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 02 JUN 2001 (02.06.03)	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

51
60

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

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Diciembre del 2003 (11.12.2003)



PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/101448 A1

(51) Clasificación de Patente Inter.: A61K 31/40, 43/06, A61P 9/10

(74) Agentes: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual, CH-4002 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP03/05762

(22) Fecha de Presentación Inter.: 2 de Junio del 2003
(02.06.2003)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Datos de Prioridad:
60/385,220 3 de Junio del 2002 (03.06.2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (sólo para AT): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes: HOLMES, David, Grenville [CH/CH]; Holeccholzweg 75, CH-4102 Binningen (CH). HUGHES, Thomas, Edward [US/US]; 89 Wilson Road, Concord, MA 01742 (US).

(81) Estados Designados (nacional): AB, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional
- Antes del término del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones y para volver a publicar en caso de recibir las enmiendas.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: EL USO DE CIANOPIRROLIDINAS SUSTITUIDAS Y PREPARACIONES DE COMBINACION QUE LAS CONTIENEN PARA TRATAR HIPERLIPIDEMIA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

(57) Resumen:

Se describen métodos y composiciones para el tratamiento de hiperlipidemia y condiciones asociadas con la misma, tales como CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto al miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia y lipemia posprandial. Los métodos incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), en donde: R es adamantilo sustituido; y N es de 0 a 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



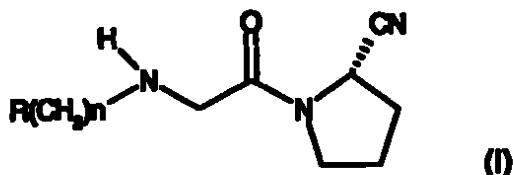
(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101448 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/40, 45/06, A61P 9/10 (74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/05762 ✓ (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 2 June 2003 (02.06.2003) ✓
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/385,220 ✓ 3 June 2002 (03.06.2002) ✓ US (84) Designated States (regional): 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).
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): HOLMES, David, Greenville [CH/CH]; Holscholzweg 75, CH-4102 Binningen (CH). HUGHES, Thomas, Edward [US/US]; 89 Wilson Road, Concord, MA 01742 (US).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THE USE OF SUBSTITUTED CYANOPYRROLIDINES AND COMBINATION PREPARATIONS CONTAINING THEM FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA AND ASSOCIATED DISEASES



(57) Abstract: Disclosed are methods and compositions for the treatment of hyperlipidemia and conditions associated therewith, such as CHD, ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, intermittent claudication, myocardial infarction (e.g. necrosis and apoptosis), dyslipidemia and post-prandial lipemia. The methods include administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), wherein R is substituted adamantyl; and N is 0 to 3; in free form or in acid addition salt form, and a pharmaceutically acceptable carrier.

1.10.03
EP

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

62

GDF✓

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32514A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 05762	International filing date (day/month/year) 02/06/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/06/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

**THE USE OF SUBSTITUTED CYANOPYRROLIDINES AND COMBINATION PREPARATIONS
CONTAINING THEM FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA AND ASSOCIATED DISEASES**

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/40 A61K45/06 A61P9/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 34241 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); VILLHAUER EDWIN BE) 15 June 2000 (2000-06-15) cited in the application page 7, paragraph 2 page 8, paragraph 2 -page 9, paragraph 3 example 1 claims 1-9	1-17
X	US 6 011 155 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 4 January 2000 (2000-01-04) examples 47,49,53 claims 5,9,10 --- -/-	3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 September 2003

Date of mailing of the international search report

01/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van der Kooij, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05762

64

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 166 063 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 26 December 2000 (2000-12-26) cited in the application example 1 claims 1-9	3
P,X	WO 03 038123 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ;NOVARTIS AG (CH); LAVEDAN CHRISTIAN NICOLAS) 8 May 2003 (2003-05-08) page 23, paragraph 1 page 45, paragraph 1 -page 46, paragraph 3	1-3,5-7
A	EP 1 125 922 A (WELFIDE CORP) 22 August 2001 (2001-08-22) the whole document	1-17
A	EP 0 187 052 A (PANMEDICA SA) 9 July 1986 (1986-07-09) page 24, line 28 - line 35 claims 1-19	1-17

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claim 9-17 relate to the treatment of a disease which actually is not well defined.

The use of the definition "lowering LDL, Lp(a) and/or VLDL levels in a mammal" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is not fully possible to determine the disease for which protection might legitimately be sought. The lack of clarity is such as to render a meaningful search over the whole scope of the claims impossible.

Consequently, the search has been restricted to the real and defined disease states mentioned in claim 1 and 7, i.e. hyperlipidemia, atherosclerosis, angina pectoris, carotid artery disease, cerebral arteriosclerosis, xanthoma, CHD, ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, intermittent claudication, myocardial infarction, dyslipidemia and post-prandial lipemia.

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/05762

67
66

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1, 5-9 and 11-17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

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:

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05762

67

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0034241	A	15-06-2000	
		AU 759773 B2	01-05-2003
		AU 1658000 A	26-06-2000
		BR 9915985 A	04-09-2001
		CA 2350609 A1	15-06-2000
		CN 1329593 T	02-01-2002
		CZ 20012028 A3	12-09-2001
		WO 0034241 A1	15-06-2000
		EP 1137635 A1	04-10-2001
		HU 0104495 A2	29-04-2002
		JP 2002531547 T	24-09-2002
		NO 20012853 A	07-08-2001
		PL 348043 A1	06-05-2002
		SK 7892001 A3	06-11-2001
		TR 200101478 T2	22-10-2001
		TW 509674 B	11-11-2002
		US 6166063 A	26-12-2000
		ZA 200104581 A	22-05-2002
US 6011155	A	04-01-2000	
		US 6124305 A	26-09-2000
US 6166063	A	26-12-2000	
		AU 759773 B2	01-05-2003
		AU 1658000 A	26-06-2000
		BR 9915985 A	04-09-2001
		CA 2350609 A1	15-06-2000
		CN 1329593 T	02-01-2002
		CZ 20012028 A3	12-09-2001
		WO 0034241 A1	15-06-2000
		EP 1137635 A1	04-10-2001
		HU 0104495 A2	29-04-2002
		JP 2002531547 T	24-09-2002
		NO 20012853 A	07-08-2001
		PL 348043 A1	06-05-2002
		SK 7892001 A3	06-11-2001
		TR 200101478 T2	22-10-2001
		TW 509674 B	11-11-2002
		ZA 200104581 A	22-05-2002
WO 03038123	A	08-05-2003	
		WO 03038123 A2	08-05-2003
EP 1125922	A	22-08-2001	
		AU 6367399 A	22-05-2000
		CA 2348879 A1	11-05-2000
		EP 1125922 A1	22-08-2001
		US 6468998 B1	22-10-2002
		CN 1332726 T	23-01-2002
		WO 0026186 A1	11-05-2000
EP 0187052	A	09-07-1986	
		FR 2572399 A1	02-05-1986
		AT 49957 T	15-02-1990
		AU 583543 B2	04-05-1989
		AU 4884685 A	08-05-1986
		DE 3575715 D1	08-03-1990
		EP 0187052 A1	09-07-1986
		ES 8702888 A1	01-04-1987
		JP 61109766 A	28-05-1986
		KR 9203837 B1	15-05-1992
		US 4661512 A	28-04-1987
		ZA 8508169 A	25-06-1986

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32514A/USN	
International application No. PCT/EP 03/05762	International filing date (day/month/year) 02 June 2003 (02.06.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 03 June 2002 (03.06.02)	
Title of invention THE USE OF SUBSTITUTED CYANOPYRROLIDINES AND COMBINATION PREPARATIONS CONTAINING THEM FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA AND ASSOCIATED DISEASES			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HOLMES, David Grenville Holeeholzweg 75 4102 Binningen CH			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

70
69

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/05762

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HUGHES, Thomas Edward
89 Wilson Road
Concord MA 01742
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

70

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



16.12.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.☐ The applicant has been informed accordingly.4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/05762 Applicant's or agent's file reference 4 -32514A/USN Applicant Novartis AG et al.	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee EUR 1530.-- P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) EUR 159.-- H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box EUR 1689.-- TOTAL									
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"><tr><td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td><td>☐ cash</td></tr><tr><td>☐ cheque</td><td>☐ revenue stamps</td></tr><tr><td>☐ postal money order</td><td>☐ coupons</td></tr><tr><td>☐ bank draft</td><td>☐ other (specify):</td></tr></table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								

94
73

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 4 -32514A/USN	
International application No. PCT/EP 03/05762	International filing date (day/month/year) 02 June 2003 (02.06.03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 03 June 2002 (03.06.02)	
Title of invention THE USE OF SUBSTITUTED CYANOPYRROLIDINES AND COMBINATION PREPARATIONS CONTAINING THEM FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA AND ASSOCIATED DISEASES	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HOLMES, David Grenville Holzholzweg 75 4102 Binningen CH	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

75
74

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/05762

Continuation of Box No. II **APPLICANT(S)**

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HUGHES, Thomas Edward
89 Wilson Road
Concord MA 01742
US

State *(that is, country)* of nationality:
US

State *(that is, country)* of residence:
US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. This address must include postal code and name of country.)*GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



16.12.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.☐ The applicant has been informed accordingly.4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

76
77

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/05762 Applicant's or agent's file reference 4 -32514A/USN Applicant Novartis AG et al.	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee EUR 1530.-- P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) EUR 159.-- H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box..... EUR 1689.-- TOTAL	
MODE OF PAYMENT ☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cheque ☐ postal money order ☐ bank draft ☐ cash ☐ revenue stamps ☐ coupons ☐ other (specify):	
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>16.12.2003</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u></u>	

26. Okt. 2004

PATENT COOPERATION TREATY

78

F/F M/D F/L PS Copy

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GRUBB, Philipp
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)
21 October 2004 (21.10.2004)

Applicant's or agent's file reference
4-32514A/USN

International application No.
PCT/EP2003/005762

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
02 June 2003 (02.06.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

HOLMES, David, Grenville
Holeeholzweg 75
CH-4102 Binningen
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

HOLMES, David, Grenville
Holeeholzweg 54
CH-4102 Binningen
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Silvie STENDER

Telephone No. (41-22) 338 9826

88
79



European Patent Office
P.O.Box 5818
NL-2280 HV Rijswijk

TELEFAX
From: +41 61 322 75 32
To: 003170 340 3016

Total pages: 2

June 10, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International application No. PCT/EP 03/05762 – Our case 4-32514A/USN

Ladies and Gentlemen

This is a response to the Written Opinion dated March 10, 2004.

International Search:

The applicant requests the European Patent Office to carry out an additional international search for the subject matter for which no opinion has been established i.e. claims 4, and 14 to 17 (combinations).

The international search fee (1550Euros) should be charged from Novartis AG deposit account No. 28110031.

Novelty:

Document D1:

We respectfully disagree with the examiner's statement that our claims lack novelty over the Document D1. The disclosure of Document D1 is limited to the potential use of compounds of formula I, for reducing mortality and morbidity.

This document did not teach that compounds of formula I can be involved in the treatment or prevention of myocardial infarction, but only that they can reduce mortality and morbidity after myocardial infarction.

Furthermore, myocardial infarction is a multifactorial disease which is produced or facilitated by several factors such as cigarette smoking, hypertension, or lipid accumulation. Thus, there is no disclosure in the Document D1 that compounds of formula I can modulate hyperlipidemia and/or conditions associated with hyperlipidemia.

It is also well known by the person skilled in the art that the first therapy for reducing mortality and morbidity after myocardial infarction is the treatment with antiplatelet and antithrombin agents. The

4
80

use of antiplatelet and antithrombin therapy can reduce the relative risk of in-hospital death by up to 50% when administered within the first hour of the onset of symptoms of myocardial infarction, and much of this benefit is maintained for at least 10 years. It would be clear for the person skilled in the art that "reducing mortality and morbidity after myocardial infarction" has a completely different therapeutic aim and is not related to modulating hyperlipidemia.

Thus D1 does not disclose at any time the use of the compounds of formula 1 for modulation hyperlipidemia and/or conditions associated with hyperlipidemia nor does it disclose the use of the compounds of formula 1 for preventing or treating myocardial infarction. The disclosure of D1 is limited to the use of compounds of formula 1 for "reducing mortality and morbidity after myocardial infarction", which is in light of the above explanation, a clearly different application.

Therefore, considering that the term "reducing mortality and morbidity after myocardial infarction" means "modulating hyperlipidemia and/or conditions associated with hyperlipidemia" is a misinterpretation of the prior art document.

Consequently, D1 cannot be considered as relevant with regard to novelty.

Inventive step:

In the light of the statement presented above (novelty paragraph), the applicant considers that there is no teaching in the documents D1, D2 or D3, suggesting to the person skilled in the art that compounds of formula 1 could be used for modulating hyperlipidemia and/or conditions associated with hyperlipidemia.

Therefore, the applicant believes that considering these documents as relevant is the result of an ex post facto (hind sight) analysis.

Conclusion:

In light of the above-said, it is therefore Applicant's belief that our set of claims should be considered as novel and inventive.

Yours very truly
In the name of Novartis AG



Dirk Hillebrand
European Patent Attorney,
Professional Representative for the Applicant
GA No. 36671

10.06.2004
4-32514A/USN
Jean-Marc Ligibel

FFACT
PCT
EP03/05762

EATY

Corporate Intellectual Property

10. März 2004

81

F/F M/D F/L PS Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

10.03.2004

Applicant's or agent's file reference
4-32514AUSN

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP 03/05762

International filing date (day/month/year)
02.06.2003

Priority date (day/month/year)
03.06.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/40

Applicant
NOVARTIS AG

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 66.8.

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: 03.10.2004

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 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

van der Kooij, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)
de Haas, B
Telephone No. +31 70 340-4738



WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/05762**

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

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 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)).

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:

84
83

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/05762**

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1, 4-6 and 8-17 (all partially)

because:

- ☒ the said International application, or the said claims Nos. 1 (and 5-7 as far as depending on 1), 8 and 9 (and 11-17 as far as depending on 8 or 9) (with respect to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 4-6 and 8-17 (all partially) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☒ the claims, or said claims Nos. 4-6 and 8-17 (all partially) 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. 9-17 (partially)

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.

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-3 and 5-7
Inventive step (IS)	Claims	8-17
Industrial applicability (IA)	Claims	(see separate sheet)

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

III.1). Rule 67.1(iv) PCT and Article 34(4)(a)(i) PCT.

Claims 1, 8 and 9 and claims 5-7 as far as dependent on claim 1 and 11-17 as far as dependent on claims 8 or 9 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

III.2). Articles 5 and 6 PCT.

This application does not meet the requirements of Article 5 and 6 PCT, because claims 4-6 and 8-17 are not clear, nor sufficiently supported and the invention is not sufficiently disclosed by the description.

III.2.1). Present claim 9-17 relate to the treatment of a disease which actually is not well defined. The use of the definition "lowering LDL, Lp(a) and/or VLDL levels in a mammal" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is not fully possible to determine the disease for which protection might legitimately be sought.

III.2.2). Present claims 4-6, 8-13 and 17 relate to a combination which are not defined at all (claims 8-11, 13 and 17: "another active agent") or defined by reference to desirable characteristics or properties, namely "an antihyperlipidemic agent", "a plasma HDL-raising agent", "an antihypercholesterolemic agent", "a cholesterol biosynthesis inhibitor", "an HMG-CoA reductase inhibitor", "an HMG-CoA synthase inhibitor", "a squalene epoxidase inhibitor", "a squalene synthetase inhibitor", "an ACAT inhibitor", "a cholesterol absorption inhibitor", "a bile acid sequestrant anion exchange resin", "an LDL receptor inducer", "a cholesterol absorption inhibitor", "fibrates", "antioxidant vitamins", "a β -blocker", "an angiotensin II receptor (AT1) antagonist", "an angiotensin-converting enzyme inhibitor", "a renin inhibitor", "a platelet aggregation inhibitor", "a fibrinogen receptor antagonist" and "a glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonist" (all claim 4-6 and 12).

The claims cover all combination preparations having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such

combination preparations. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the combination by reference to a result to be achieved. Again, this results in a lack of clarity contrary to Article 6 PCT.

Only those parts of the combination preparation whereby probucol, nicotinic acid, niacinamide, vitamin B6, vitamin B12, vitamin B3, aspirin, β -carotene, vitamin E, vitamin C, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin and simvastatin (see claims 12 and 14-16) is characterized as second active component appear to be structurally defined, supported and disclosed.

III.3). Rule 66.1(e) PCT.

Only those parts relating to the use of compounds according to formula (I) for the treatment of the real and defined disease states mentioned in claims 1 and 7, i.e. hyperlipidemia, atherosclerosis, angina pectoris, carotid artery disease, cerebral arteriosclerosis, xanthoma, CHD, ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, intermittent claudification, myocardial infarction, dyslipidemia and post-prandial lipemia appear to be clear, concise and sufficiently supported by the description.

The examination will subsequently be prosecuted based on the specifically mentioned compounds and their claimed specific therapeutic use (i.e. to matter for which an international search report has been drawn up (Rule 66.1(e) PCT)).

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

For the assessment of the present claims 1-17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

457
86

The Applicant's attention is drawn to the fact that the present opinion expressed as to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to matter for which an international search report has been drawn up, i.e. for the use of compounds according to formula (I) in relation to the treatment of the real and defined disease states mentioned in claims 1 and 7, i.e. hyperlipidemia, atherosclerosis, angina pectoris, carotid artery disease, cerebral arteriosclerosis, xanthoma, CHD, ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, intermittent claudification, myocardial infarction, dyslipidemia and post-prandial lipemia.

V.1). Prior art documents.

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0034241

D2: US6011155

D3: US6166063

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid. However, the Applicant's attention is drawn to the fact that the documents which have been cited in the search report as "E" or "P" documents may become relevant in the national/regional examination phase.

V.2). Article 33(2) PCT.

Present claims do not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3 and 5-7 are not conform the criteria of novelty set forth by Article 33(2) PCT.

V.2.1). D1 discloses the use of N-(substituted glycyI)-2-cyanopyrrolidines according to formula (I), including compound 1c of the present application and pharmaceutically acceptable salts thereof (example 1; claim 4; page 1, paragraph 3) for treating conditions mediated by dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) (page 1, paragraph 2; examples 2-12; claims 1-7). Also compositions comprising compounds according to formula (I) are described on page 17 paragraph 4-page 18, paragraph 1. In addition, it is expected that the compounds by virtue of their pharmacological activity are useful for "reducing mortality and morbidity after myocardial infarction" (page 7, paragraph 2). Myocardial infarction is commonly known to represent a condition associated with hyperlipidemia. Therefore, the novelty of claims 1-3 and 5-7 is anticipated by the disclosure of D1.

58
8+

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/05762

V.2.2). D2 discloses pharmaceutical compositions comprising compounds according to formula (I) (Examples 47, 49 and 53; claims 5, 9 and 10). Hence, D2 is relevant for the novelty of the subject-matter of claim 3.

V.2.3). In addition, D3 is equally relevant for the novelty of claim 3 because it describes tablet composition containing compound 1c of the present application (column 16, lines 1-26 and claims 1-5).

V.3). Article 33(3) PCT.

Present claims do not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 8-17 are not conform the criteria of the involvement of an inventive step as set forth by Article 33(3) PCT.

V.3.1). Because the use of compounds according to formula (I) in relation to myocardial infarction is known (see D1), and the fact that the skilled person is aware of the known use of the second active ingredient as defined in claims 4, 12 or 14-16 in hyperlipidemic or associated diseases, the use of the combination preparation as defined in claims 8-17 can not be regarded as inventive. The use of a combination of two or more active ingredients which individually are already known to be useful in the same therapeutic application can only be regarded as inventive when a surprising effect can be assigned to the use of the combination. A synergistic effect *could* serve as such a surprising effect. In this respect, the application lacks supportive evidence that could account for the presence of a inventive step for the combination compounds according to formula (I) *and* the second active ingredient as defined in claims 4 or 12 or 14-16 in relation to modulating hyperlipidemia and/or conditions associated with hyperlipidemia.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property				
19 Jan. 2004 88				
APPL	M/D	F/L	PS	Copy

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing 15-01-2004
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference
4-32514A/USN.

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP03/05762

International filing date (day/month/year)

02/06/2003

Priority date (day/month/year)

03/06/2002

Applicant

NOVARTIS AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

19/12/2003

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is after the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, in respect of some Offices, the demand does not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) and the acts for entry into the national phase must therefore be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices). However, in respect of some other Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

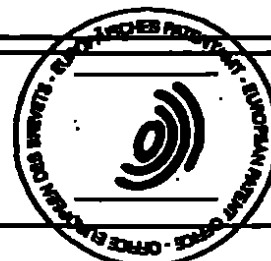


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

JANZING M A K

Tel (+31-70) 340-4140



89 70

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

RECEIVED
23 SEP 2004

Applicant's or agent's file reference 4-32514AUSN	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEP/416)	
International application No. PCT/EP 03/05762	International filing date (day/month/year) 02.06.2003	Priority date (day/month/year) 03.06.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/40		
Applicant NOVARTIS AG		

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

EPO - DG 1

01.11.2004

- 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

107

Date of submission of the demand 19.12.2003	Date of completion of this report 23.09.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patenkamp 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tz: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer van der Kooij, M Telephone No. +31 70 340-4608 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05762**

1. 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

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 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 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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05762**

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. 1, 4-8 and 8-17 (all partially)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1 (and 5-7 as far as depending on claim 1) and 8-9 (and 11-17 as far as depending on 8 and 9) (all with respect to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 4-6 and 8-17 (all partially) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

see separate sheet

☒ the claims, or said claims Nos. 4-6 and 8-17 (all partially) 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. 9-17 (partially)

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

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

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4 and 8-17
	No: Claims	1-3 and 5-7
Inventive step (IS)	Yes: Claims	4
	No: Claims	1-3, 5-7 and 8-17
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	(see separate sheet)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. PCT/EP 03/05762
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

III.1). Rule 67.1(iv) PCT and Article 34(4)(a)(i) PCT.

Claims 1, 8 and 9 (and claims 5-7 as far as dependent on claim 1, and 11-17 as far as dependent on claims 8 or 9) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

III.2). Articles 5 and 6 PCT.

This application does not meet the requirements of Article 5 and 6 PCT, because claims 4-6 and 8-17 are not clear, nor sufficiently supported and the invention is not sufficiently disclosed by the description.

III.2.1). Present claims 9-10 (and 11-17 as far as depending on them) relate to the treatment of a disease which actually is not well defined. The use of the definition "lowering LDL, Lp(a) and/or VLDL levels in a mammal" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is not fully possible to determine the disease for which protection might legitimately be sought.

III.2.2). Present claims 4-6, 8-13 and 17 relate to a combination which are not defined at all (claims 8-11, 13 and 17: "another active agent") or defined by reference to desirable characteristics or properties, namely "an antihyperlipidemic agent", "a plasma HDL-raising agent", "an antihypercholesterolemic agent", "a cholesterol biosynthesis inhibitor", "an HMG-CoA reductase inhibitor", "an HMG-CoA synthase inhibitor", "a squalene epoxidase inhibitor", "a squalene synthetase inhibitor", "an ACAT inhibitor", "a cholesterol absorption inhibitor", "a bile acid sequestrant anion exchange resin", "an LDL receptor inducer", "a cholesterol absorption inhibitor", "fibrates", "antioxidant vitamins", "a β -blocker", "an angiotensin II receptor (AT1) antagonist", "an angiotensin-converting enzyme inhibitor", "a renin inhibitor", "a platelet aggregation inhibitor", "a fibrinogen receptor antagonist" and "a glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonist" (all claim 4-6 and 12).

The claims cover all combination preparations having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such combination preparations. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. PCT/EP 03/05762
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

attempt is made to define the combination by reference to a result to be achieved.

Again, this results in a lack of clarity contrary to Article 6 PCT.

Only those parts of the combination preparation whereby probucol, nicotinic acid, niacinamide, vitamin B6, vitamin B12, vitamin B3, aspirin, β -carotene, vitamin E, vitamin C, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin and simvastatin (see claims 12 and 14-16) is characterized as second active component appear to be structurally defined, supported and disclosed.

III.3). Rule 66.1(e) PCT.

Only those parts relating to the use of compounds according to formula (I) for the treatment of the real and defined disease states mentioned in claims 1 and 7, i.e. hyperlipidemia and the following conditions associated with hyperlipidemia:

atherosclerosis, angina pectoris, carotid artery disease, cerebral arteriosclerosis, xanthoma, CHD, ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, intermittent claudication, myocardial infarction, dyslipidemia and post-prandial lipemia and appear to be clear, concise and sufficiently supported by the description.

The examination will subsequently be prosecuted based on the specifically mentioned compounds and their claimed specific therapeutic use (i.e. to matter for which an international search report has been drawn up (Rule 66.1(e) PCT)).

In this respect, it has to be mentioned that a complete search was performed on the combination preparation as defined by claims 4, and 14-17, and will subsequently be examined without constraints.

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

For the assessment of the present claims 1-17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The Applicant's attention is drawn to the fact that the present opinion expressed as to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to matter for which an

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. **PCT/EP 03/05762**
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

international search report has been drawn up, i.e. for the use of compounds according to formula (I) optionally in combination with other therapeutic agents as defined in claims 4 and 14-17 in relation to the treatment of the real and defined disease states mentioned in claims 1 and 7, i.e. hyperlipidemia, and the following conditions associated with hyperlipidemia: atherosclerosis, angina pectoris, carotid artery disease, cerebral arteriosclerosis, xanthoma, CHD, ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, intermittent claudication, myocardial infarction, dyslipidemia and post-prandial lipemia.

V.1). Prior art documents.

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0034241
D2: US6011155
D3: US6166063

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid. However, the Applicant's attention is drawn to the fact that the documents which have been cited in the search report as "E" or "P" documents may become relevant in the national/regional examination phase.

V.2). Article 33(2) PCT.

Present claims do not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3 and 5-7 are not conform the criteria of novelty set forth by Article 33(2) PCT.

V.2.1). D1 discloses the use of N-(substituted glycyI)-2-cyanopyrrolidines according to formula (I), including compound 1c of the present application and pharmaceutically acceptable salts thereof (example 1; claim 4; page 1, paragraph 3) for treating conditions mediated by dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) (page 1, paragraph 2; examples 2-12; claims 1-7). Also compositions comprising compounds according to formula (I) are described on page 17 paragraph 4-page 18, paragraph 1. In addition, it is expected that the compounds by virtue of their pharmacological activity are useful for "reducing mortality and morbidity after myocardial infarction" (page 7, paragraph 2). Myocardial infarction is commonly known to represent a condition associated with hyperlipidemia. The present application describes the conditions associated with hyperlipidemia in terms of "reduction in necrosis after myocardial infarction" (see claims 7 and 13). This comes down to treating myocardial infarction after the event happened

and includes also the prevention of dying in its broadest interpretation. For this reason, D1 is aimed to treat the same patients suffering from myocardial infarction.

Therefore, the novelty of claims 1-3 and 5-7 is anticipated by the disclosure of D1.

V.2.2). Present claim 3 is drafted as composition claims with a first medical use linked to it. This manner of claiming is only allowable for a so-called "first medical use". Thus, any prior art document disclosing a composition comprising the specific compounds in relation to therapy is novelty destroying to present claim 1 (see D3). The therapeutic use in claim 3 is therefore not a limiting feature for the composition.

In this context, D2 is novelty destroying for the claim 1 as it discloses pharmaceutical compositions comprising compounds according to formula (I) (Examples 47, 49 and 53; claims 5, 9 and 10). Hence, D2 is relevant for the novelty of the subject-matter of claim 3.

V.2.3). For similar reasons, D3 is equally relevant for the novelty of claim 3 because it describes tablet composition containing compound 1c of the present application (column 16, lines 1-26 and claims 1-5).

V.3). Article 33(3) PCT.

Present claims do not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 8-17 are not conform the criteria of the involvement of an inventive step as set forth by Article 33(3) PCT.

V.3.1). Present claims 1-3 and 5-7 are not novel and consequently can not be regarded to fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

V.3.2). Because the use of compounds according to formula (I) in relation to myocardial infarction is known (see D1), and the fact that the skilled person is aware of the known use of the second active ingredient as defined in claims 4, 12 or 14-16 in hyperlipidemic or associated diseases, the use of the combination preparation as defined in claims 8-17 can not be regarded as inventive. The use of a combination of two or more active ingredients which individually are already known to be useful in the same therapeutic application can only be regarded as inventive when a surprising effect can be assigned to the use of the combination. A synergistic effect *could* serve as such a surprising effect. In this respect, the application lacks supportive evidence that could account for the presence of a inventive step for the combination compounds according to formula (I) and the second active ingredient as defined in claims 4 or 12 or 14-16 in relation to modulating hyperlipidemia and/or conditions associated with hyperlipidemia.

V.4). Article 33(4) PCT.

V.4.1). For the assessment of the present claims 1-17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V.4.2). Claims relating to pharmaceutical compositions or combination preparations are generally considered as industrial applicable since they can be made or used in industry or agriculture. Therefore, claims 3 and 4 (and claims 5-7, 14-17 as far as depending on them) are considered to fulfill the requirements of Article 33(4) PCT.

V.5). Further notes concerning form of claims:

V.5.1). Claims 5-6 and 14-17 should be construed as to depend on a single entity, i.e. either a product or a use (Article 84 EPC).

V.5.2). Claim 17 does not contain any additional features which could restore novelty or inventive step of the preceding claims and is therefore regarded as being superfluous (Article 84 EPC).

...

4897

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	FECHA
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	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 o 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 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 de trazado	()	()	
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()	

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()
----------	-----	------------	-----

Firma Responsable:

Fecha:

99
98



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 17398
Fecha : 16/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicación : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scncia	Codigo	Ctrl	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

100
99

2020
Bogotá D C

2756

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N° 1909

ASUNTO:

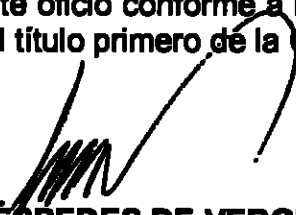
Radicación N°	04-128294
Solicitud internacional	PCT/EP03/05762
Fecha inicio fase nacional	03/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de 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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

21 ENE. 2005
202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia


21/01/005