

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Marzo 01 de 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055676- -00002-0000

Fecha: 2011-03-17 14:23:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	07-055676
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	09

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/012436
Fecha de Presentación Internal. Noviembre 21 de 2005

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

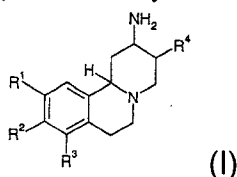
Descripción: Folios: 64 a 184 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios: 185 a 201 como se radicó inicialmente
Prioridad: EP No. 04106191.2 del 30 de Noviembre de 2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Benzoquinolicinas sustituidas como Inhibidores de DPP-IV para el tratamiento de la Diabetes".

El problema planteado en esta solicitud es el de proporcionar nuevos compuestos de Benzoquinolicinas sustituidas, los cuales se usan para la prevención y/o el tratamiento de la Diabetes, particularmente Diabetes mellitus no-insulino dependiente.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta compuestos de fórmula (I), su proceso de preparación y sus composiciones farmacéuticas.



El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/4745

3. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto** (Art 14 y 21 D 486)

El objeto de las reivindicaciones 24 a 25, reclaman uso, y de acuerdo con la legislación Colombiana, los usos reclamados no se consideran para protección por patente.

4. **De la solicitud de Patente**

Título

Se recomienda ajustar el título, a lo que se desea proteger a través del capítulo reivindicatorio; ya que los métodos de tratamiento de acuerdo a la normatividad vigente no son patentables.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1. Las Reivindicaciones 1, 3 a 10, 12 a 14, 17 y 19; no son concisas, porque los radicales son muy amplios y no se encuentran definidos de manera inequívoca, por ejemplo: alcoxi inferior, alquilamino, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilo.
- 2. Las Reivindicaciones 2, 16 y 18 están ampliando materia a proteger, porque la definición de R4, no está contenida en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de prioridad. Las mismas no se aceptan.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. **Determinación del Estado de la Técnica**

El Estado de la Técnica se determinó con base en la:

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Noviembre 30 de 2004

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 03/055881	Pyrido (2,1-A) Isoquinoline Derivatives as DPP-IV Inhibitors	10/Julio/2003

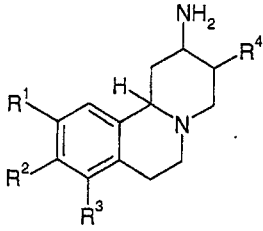
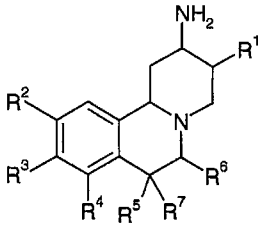
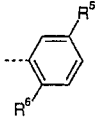
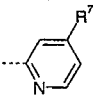
D1 divulga compuestos de fórmula (I) (Págs. 1 (líneas: 4-5, 7, 9-10, 12, 13 y16) y 3 (líneas: 11 y 15-25)) y sus procesos de preparación (Págs. 13 (línea 16) y 14 (líneas 1-5 y 22-23)); los cuales son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con DPP-IV tal como diabetes (Resumen).

6. **Examen de Patentabilidad** (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

- 1. La reivindicación 1 consiste en compuestos de fórmula general (I).

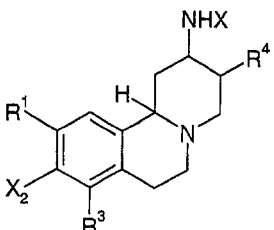
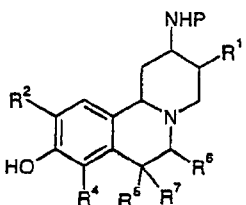
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 07-055676	D1 = WO 03/055881
Compuesto de fórmula (I):  (I)	Compuesto de fórmula (I):  (I) (Pág. 1, líneas 4 y 5)
R1= Hidrógeno, metoxi	R2= Hidrógeno, alcoxilo inferior (metoxi) (Págs. 1(líneas 9 y 10) y 3(línea 11)) (✓)
R2= Hidroxi, alcoxi inferior	R3= Hidroxilo, alcoxilo inferior (Pág. 1(líneas 9 y 10)) (✓)
R3= Hidrógeno, Hidroxi, alcoxi inferior	R4= Hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior (Pág. 1(líneas 9 y 10)) (✓)
Hidrógeno	R5=Hidrógeno (Pág. 1(línea 12)) (✓)
Hidrógeno	R6=Hidrógeno (Pág. 1(línea 13)) (✓)
Hidrógeno	R7=Hidrógeno (Pág. 1(línea 16)) (✓)
 R4= Siendo:	R1= Arilo, como el fenilo que puede estar opcionalmente mono o disustituido, por: hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno (Págs. 1 (línea 7) y 3 (líneas 22-25)) (✓)
R5= Alquilo inferior, halógeno R6= Hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior halógeno; ó	ó
 R4= Siendo:	R1= Heteroarilo, como la piridina que puede estar opcionalmente mono o disustituido, por: alquilo inferior, halógeno (Págs. 1 (línea 7) y 3 (líneas 15-21)) (✓)
R7= Alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxialquilo inferior, halógeno y halogenoalquilo inferior	

Las características **esenciales** de los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, es decir: los significados para los radicales R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 (ver tabla anterior) en (Págs. 1 (líneas: 4-5, 7, 9-10, 12, 13 y16) y 3 (líneas: 11 y 15-25)). Por lo tanto el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, sus dependientes, ni sus composiciones farmacéuticas son nuevos.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

2. La Reivindicación 22: Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 07-055676	D1 = WO 03/055881
Convertir un compuesto de la fórmula (II), por transformación de la cadena lateral:  Siendo X= Terc-butoxicarbonilo	Hacer reaccionar compuestos de fórmula (VII),  (VII) Siendo P= grupo protector aminico, como el (terc-butoxicarbonilo) con un alcohol (ROH), para eliminar el grupo protector (Págs. 13 (línea 16) y 14 (líneas 1-5 y 22-23)) (✓)

Las características **esenciales** del proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 22 había sido divulgado previamente en D1, es decir: la reacción (ver tabla anterior) en (Págs. 13 (línea 16) y 14 (líneas 1-5 y 22-23)). Por lo tanto los procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I), no son nuevos.

En consecuencia, la reivindicación 22 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 03/055881	1 - 23	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

13 MAR 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 0543	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
----------------------------------	--

D₁

2/15

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 July 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/055881 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61K 31/445, A61P 3/10 // (C07D 471/04, 221:00,
221:00)

(21) International Application Number: PCT/EP02/14685

(22) International Filing Date:
20 December 2002 (20.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01130882.2 27 December 2001 (27.12.2001) EP(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).(72) Inventors: GOBBI, Luca, Claudio; Rohrhagstrasse 14,
CH-4104 Oberwil (US). LUEBBERS, Thomas; Talweg
10a, 79540 Loerrach (DE). MATTEI, Patrizio; Doernli-
weg 33, CH-4125 Riehen (CH). NARQUIZIAN, Robert;
9, rue de la Gare, F-68870 Barthenheim (FR). WYSS,
Pierre, Charles; Im Hofacker 15, CH-4106 Therwil (CH).(74) Agent: BRODBECK, Michel; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

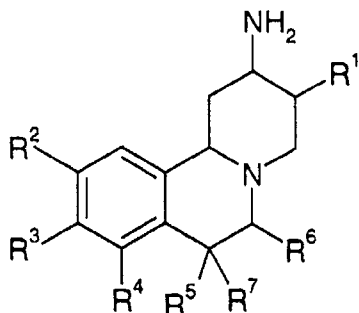
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIDO(2,1-A)ISOQUINOLINE DERIVATIVES AS DPP-IV INHIBITORS

WO 03/055881 A1



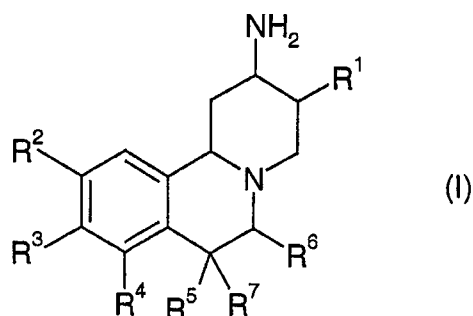
(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP-IV, such as diabetes, particularly non-insulin dependent diabetes mellitus, and impaired glucose tolerance.

PYRIDO (2,1-A) ISOQUINOLINE DERIVATIVES AS DPP-IV INHIBITORS

Novel Pyrido[2,1-a]isoquinoline Derivatives

The present invention is concerned with novel pyrido[2,1-a]isoquinoline derivatives, their manufacture and their use as medicaments. In particular, the invention relates to compounds of the formula (I)



5

wherein

R^1 is lower alkyl, aryl, heteroaryl or lower alkyl substituted by cycloalkyl, by aryl or by heteroaryl;

10 R^2 , R^3 and R^4 are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkenyl, wherein lower alkyl, lower alkoxy and lower alkenyl may optionally be substituted by lower alkoxycarbonyl, aryl or heterocyclyl;

R^5 is hydrogen, fluorine, lower alkyl, or aryl;

R^6 is hydrogen, lower alkyl or hydroxy-lower alkyl, or

15 R^5 and R^6 together with the carbon atoms to which they are attached form a five or six membered saturated carbocyclic ring;

R^7 is hydrogen, fluorine or lower alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The term "lower-alkyl", alone or in combination with other groups, refers to a branched or straight-chain monovalent alkyl radical of one to six carbon atoms, preferably one to four carbon atoms. This term is further exemplified by radicals such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, s-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 2-ethylbutyl and the like.

The term "cycloalkyl" refers to a monovalent carbocyclic radical of three to six carbon atoms. This term is further exemplified by radicals such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl, with cyclopropyl being preferred.

The term "alkoxy" refers to the group $R'-O-$, wherein R' is alkyl. The term "lower-alkoxy" refers to the group $R'-O-$, wherein R' is lower-alkyl. Examples of lower-alkoxy groups are e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy and hexyloxy, with methoxy being especially preferred.

The term "lower alkoxy carbonyl" refers to the group $R'-O-C(O)-$, wherein R' is lower alkyl.

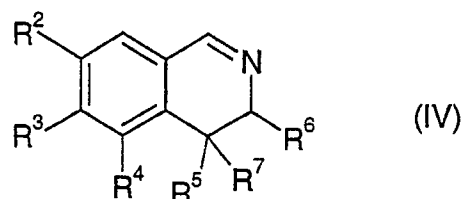
The term "heterocyclyl" refers to a 5- or 6-membered aromatic or saturated N-heterocyclic residue, which may optionally contain a further nitrogen or oxygen atom, such as imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, morpholino, piperazino, piperidino or pyrrolidino, preferably pyridyl, thiazolyl or morpholino. Such heterocyclic rings may optionally be mono-, di- or tri-substituted, independently, by lower alkyl, lower alkoxy, halo, cyano, azido, amino, di-lower alkyl amino or hydroxy. Preferable substituent is lower alkyl, with methyl being preferred.

The term "aryl" refers to an aromatic monovalent mono- or polycarbocyclic radical, such as phenyl or naphthyl, preferably phenyl, which may optionally be mono-, di- or tri-substituted, independently, by lower alkyl, lower alkoxy, halo, cyano, azido, amino, di-lower alkyl amino or hydroxy.

The term "heteroaryl" refers to a 5- or 6-membered, unsaturated aromatic monovalent cyclic radical containing one to three, preferably one or two, heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur and oxygen, with nitrogen being preferred. Examples of heteroaryl residues are pyrrolyl, pyridinyl and pyrimidinyl, with pyrrolyl and pyridinyl being preferred. Said heteroaryl residues may be mono-, di- or tri-substituted, independently, by halogen, amino, perfluoro-lower alkyl, lower alkyl or lower alkoxy. The term "pharmaceutically acceptable salts" embraces salts of the compounds of formula (I) with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, citric acid, formic acid, maleic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, tartaric acid, methanesulphonic acid, salicylic acid, p-toluenesulphonic

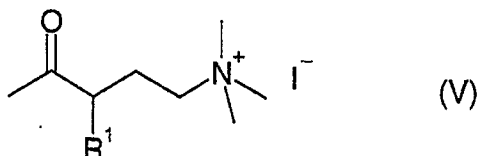
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above,

can be prepared by reacting a compound of the formula (IV):



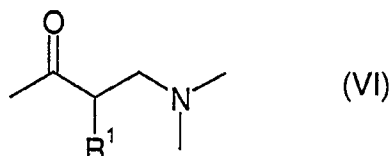
wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above,

5 with a compound of the formula (V):



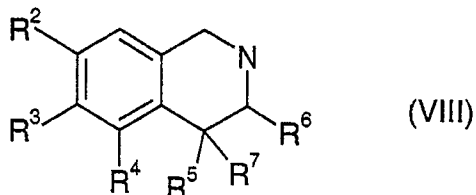
wherein R^1 is as defined above,

or a compound of the formula (VI):



10 wherein R^1 is as defined above.

Compounds of formula (IV) are known in the art or can be prepared by oxidation of compounds of formula (VIII):

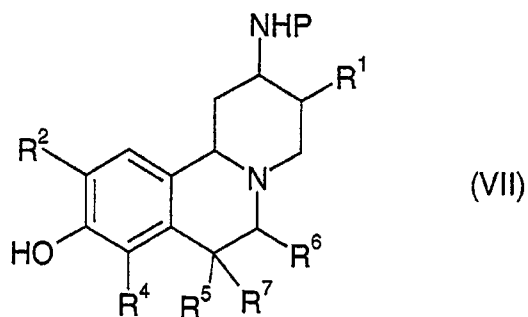


wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above,

15 according to methods known in the art and as exemplified or in analogy thereto.

Alternatively, compounds of formula (VII)

- 14 -



wherein R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above and P represents an amino protecting group;

may be reacted with an alcohol

5

$$R-OH$$

wherein R is lower alkyl substituted by aryl, heterocyclyl or lower alkoxy carbonyl;

in the presence of triphenylphosphine and di-*t*-butyl azodicarboxylate, followed by deprotection.

10 Alternatively, compounds of formula (III) wherein R^1 is aryl or heteroaryl may be prepared by reacting a compound of formula (III) wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are as defined above and R^1 is hydrogen ($R^1 = H$) with an aryl halogenide respectively a heteroaryl halogenide

$$R-X$$

15 wherein R is aryl or heteroaryl and X is chloride, bromide, iodide or triflate;

in the presence of a palladium catalyst like palladium acetate or tetrakis-triphenylphosphine palladium complex, a ligand, like tri-*tert*-butylphosphine or other phosphines, and a base like sodium *tert*-butoxide in an inert solvent like tetrahydrofuran at moderate temperature of 20 to 100°C (in analogy to the methods described in J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360-1370. and M. Kawatsura and J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473-1478).

20

Preferred amino protecting groups are *t*-butyloxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Z) and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), with *t*-butyloxycarbonyl (Boc) being especially preferred. Deprotection can be performed by methods known in the art.

25

The invention further relates to compounds of formula (I) as defined above, when