

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**ABOGADOS**

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077059-00005-0000

Fecha: 2009-12-17 18:33:39 - Day: 2020 DIR: 12-17-2020

Im: 11 PATENTE YI Lvs: 379 FASE: NACIONAL

Act: 529 CIO INFORMACION Folio: 21

453
419

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC. -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE". -Clase A61K 31/00. -Expediente número 07-077.059.-

1. Me refiero a mi memorial de 29 de Abril de 2009.
2. Atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido presentar en forma voluntaria un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 85 reivindicaciones cuyo sustento en la descripción se analiza a continuación:

Nueva Reivindicación	Sustento
1 a 15	Corresponden a las reivindicaciones 44 a 58 actualmente presentadas, respectivamente
16 y 17	Corresponden a las reivindicaciones 60 y 61 actualmente presentadas, respectivamente
18	Corresponde a la reivindicación 65 actualmente presentada
19	Corresponde a la reivindicación 67 actualmente presentada, en la cual se ha especificado que el compuesto MK-0431 corresponde a 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, de acuerdo con lo definido en la página 120 de la descripción (tabla B)
20	Corresponde a la reivindicación 68 actualmente presentada, en la cual se ha especificado que el compuesto LAF237 corresponde a (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, de acuerdo con lo definido en la página 120 de la descripción (tabla B)
21	Corresponde a la reivindicación 69 actualmente presentada, en la cual se ha especificado que el compuesto BMS-477118 corresponde a (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo, de acuerdo con lo definido en la página 120 de la descripción (tabla B)

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

	se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
32 y 33	Corresponden a las reivindicaciones 84 y 85 actualmente presentadas, respectivamente
34	Corresponde a la reivindicación 86 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado el aparte final sobre la administración de la composición y adicionalmente se ha incluido la frase "o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30". El sustento para lo anterior se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
35	Corresponde a la reivindicación 87 actualmente presentada, en la cual se ha incluido la frase "o forma de dosificación de la reivindicación 34". El sustento para lo anterior se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
36	Corresponde a la reivindicación 88 actualmente presentada, en la cual se ha incluido la frase "o forma de dosificación de la reivindicación 34". El sustento para lo anterior se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
37	Corresponde a la reivindicación 90 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado el aparte final del primer párrafo sobre la administración de la composición en una cantidad terapéuticamente efectiva y adicionalmente se ha incluido la frase "o forma de dosificación de las reivindicaciones 24-31". El sustento para lo anterior se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
38	Corresponde a la reivindicación 92 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado el aparte final sobre la administración de la composición en una cantidad terapéuticamente efectiva y adicionalmente se ha incluido la frase "o forma de dosificación de las reivindicaciones 24-31". El sustento para lo anterior se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
39	Corresponde a la reivindicación 94 actualmente presentada
40	Corresponde a la reivindicación 95 actualmente presentada, en la cual se ha incluido la frase "o forma de dosificación de las reivindicaciones 23-30". El sustento para lo anterior se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
41 y 42	Corresponden a las reivindicaciones 96 y 97 actualmente presentadas, respectivamente
43	Corresponde a la reivindicación 99 actualmente presentada, en la cual se ha incluido la frase "o forma de dosificación de las reivindicaciones 23-30". El sustento para lo anterior se encuentra en las reivindicaciones 72 a 79 y 81 actualmente presentadas
44	Corresponde a la reivindicación 101 actualmente presentada
45	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la página 8 de la descripción
46 a 48	Nuevas reivindicaciones cuyo sustento se encuentra en la página 131 de la descripción
49	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 76 actualmente presentada
50	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 67 actualmente presentada y en la página 120 de la descripción (tabla B)
51	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 68 actualmente presentada y en la página 120 de la descripción (tabla

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

454 420

	80 actualmente presentada
54	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 76 actualmente presentada
55	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 90 actualmente presentada
56 y 57	Nuevas reivindicaciones cuyo sustento se encuentra en las páginas 6 y 7 de la descripción
58	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en las páginas 120 y 122 de la descripción (tabla B)
59	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en las reivindicaciones 75 y 80 actualmente presentadas
60	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 76 actualmente presentada
61	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 90 actualmente presentada
62 y 63	Nuevas reivindicaciones cuyo sustento se encuentra en las páginas 6 y 7 de la descripción
64	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la tabla B, páginas 120 y 122 de la descripción
65	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en las páginas 7 y 8 de la descripción
66	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en las páginas 6, 7 y 131 de la descripción
67	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la página 131 de la descripción
68	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la página 130 de la descripción
69 a 74	Nuevas reivindicaciones cuyo sustento se encuentra en la reivindicación 13 actualmente presentada y en las páginas 8, 9, 11 y 15 de la descripción
75 a 77	Nuevas reivindicaciones cuyo sustento se encuentra en las páginas 8 y 9 de la descripción
78	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la página 112 de la descripción
79	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en las páginas 32 y 112 de la descripción
80	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la página 112 de la descripción
81	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra, por ejemplo, en la reivindicación actualmente presentada, así como en la página 11 de la descripción
82	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la página 20 de la descripción
83	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en las páginas 12 y 13 de la descripción
84	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra, por ejemplo, en las páginas 8, 134 y 135 de la descripción
85	Nueva reivindicación cuyo sustento se encuentra en la página 18 de la descripción

De acuerdo con lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la invención no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, y por lo tanto cumplen a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6089700 Fax 6069701

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
 - (b) Recibo No. 09-66,362, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;
 - (c) Copia de las páginas 161 a 177 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 85 reivindicaciones.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá da fe de que compareció personalmente: 
identificada (o) con:  y tarjeta profesional de abogado No.  del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 33)

Bogotá D.C.

16 DIC 2009

ALICIA LLORED A RICAURTE



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.890.713 TP 53.215

7

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes, si fuere el caso



Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

456 422

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,362
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2004

SECRETARIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-077059- -00005-0000

Fecha: 2004-09-07 16:35:39 Cód. 2020 DIR. N.º 1 VASOR
L. 11 PATENTE Y L. 379 PASL NACIONAL II
Ad. 329 C/O INFORMACIÓN T. 0108 21

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463554	07/09/2004	19,204,360.00

==== CONCEPTO ====

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	\$ 111,000.00

SOM: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

457
423

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, donde dicho inhibidor de DPP-IV
5 no es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728).
2. La composición de la reivindicación 1, donde el
10 agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 selectivo.
3. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el agonista de GPR119 tiene una selectividad por GPR119 por encima del receptor del
15 factor-1 de liberación de corticotrofin (CRF-1) de al menos 100 veces.
4. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agonista de GPR119 tiene
20 un EC50 de menos de 10 μ M.
5. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 1 μ M.
25
6. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 100 nM.
- 30 7. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agonista de GPR119 es una molécula pequeña.
8. La composición de acuerdo a cualquiera de las
35 reivindicaciones 1-7, donde el agonista de GPR119 es oralmente activo.

9. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el agonista de GPR119 es un agonista del GPR119 humano.

5

10. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el inhibidor de DPP-IV tiene una selectividad por el plasma humano DPP-IV por encima de uno o más de PPCE, DPP-II, DPP-8 y DPP-9 de al menos 10 veces.

10

11. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el inhibidor de DPP-IV tiene una selectividad por el plasma humano DPP-IV por encima de uno o más de PPCE, DPP-II, DPP-8 y DPP-9 de al menos 100 veces.

15

12. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el inhibidor de DPP-IV tiene una selectividad por el plasma humano DPP-IV por encima de uno o más de PPCE, DPP-II, DPP-8 y DPP-9 de al menos 1000 veces.

20

13. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 10 μ M.

25

14. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 1 μ M.

30

15. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 de menos de 100 nM.

35

16. La composición de acuerdo a cualquiera de las

45A 426

reivindicaciones 1-15, donde el inhibidor de DPP-IV es oralmente activo.

17. La composición de acuerdo a cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-16, donde el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor del DPP-IV humano.

18. La composición de acuerdo a cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-17, donde el agonista de GPR119 tiene una selectividad por GPR119, y el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor del DPP-IV humano.

19. La composición de acuerdo a cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-18, donde el inhibidor de DPP-IV es MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona.

20. La composición de acuerdo a cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-18, donde el inhibidor de DPP-IV es LAF237: (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina.

21. La composición de acuerdo a cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-18, donde el inhibidor de DPP-IV es BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.

30 22. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde la composición es una composición farmacéutica que comprende el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

35 23. Una forma de dosificación de una composición de

acuerdo a la reivindicación 22, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están presentes, cada uno, en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un sujeto.

5

24. La forma de dosificación de una composición de acuerdo a la reivindicación 22, donde la cantidad del agonista de GPR119 solo y la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo presentes en forma de dosificación son
10 terapéuticamente inefectivas para disminuir un nivel de glucosa en sangre en el sujeto.

25. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 23-24, donde la cantidad del agonista de GPR119 y la cantidad del inhibidor de DPP-IV actúan
15 sinérgicamente para disminuir dicho nivel de glucosa en sangre en el sujeto.

26. La forma de dosificación de una composición de acuerdo a la reivindicación 22, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están presentes, cada uno, en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto.

27. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde la cantidad del agonista de GPR119 solo y la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo presentes en forma de dosificación son
25 terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.
30

28. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-27, donde la cantidad del agonista de GPR119 y la cantidad del inhibidor de DPP-IV
35 actúan sinérgicamente para aumentar dicho nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

29. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, donde la forma de dosificación está presente en una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el sujeto.

30. La forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, donde el sujeto es un humano.

31. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 24-31, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

32. Una composición de acuerdo a la reivindicación 28, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en un sujeto.

33. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 31-32, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto.

34. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes o una condición relacionada con la misma.

35. La composición o forma de dosificación de la reivindicación 34 para su uso en un método de tratamiento o prevención de la diabetes Tipo 2.

462
428

36. La composición o forma de dosificación de la reivindicación 34 para tratar o prevenir una condición relacionada con la diabetes seleccionada del grupo que consiste de hiperglicemia, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad diabética de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, apoplejía, hipertensión, y obesidad.

37. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 24-31 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o

donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de daño al cerebro excitotóxico provocado por ataques epilépticos severos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con el prión, apoplejía, enfermedad neuromotora, deterioro de la memoria o el aprendizaje, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal, y neuropatía periférica.

38. La composición de acuerdo a cualquiera de las

reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30 para su uso en un método para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre.

5

39. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 32 a 38, donde el sujeto es un humano.

10

40. Uso de una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes o una condición relacionada con la misma.

15

41. El uso de la reivindicación 40, donde dicho medicamento es para el tratamiento o prevención de la diabetes Tipo 2.

20

42. El uso de acuerdo a la reivindicación 40, donde dicho medicamento es para una condición relacionada con la diabetes seleccionada del grupo que consiste de hiperglicemia, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad diabética de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, apoplejia, hipertensión, y obesidad.

25

30

43. Uso de una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o la forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30 para la

- fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una condición relacionada a la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o
- 5 donde la condición mejorada por el aumento un nivel de GLP-1 en sangre es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de daño al cerebro excitotóxico provocado por ataques epilépticos severos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,
- 10 enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con el prión, apoplejía, enfermedad neuromotora, deterioro de la memoria o el aprendizaje, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal, y neuropatía periférica.
- 15 44. Uso de una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una deficiencia de GLP-1.
- 20 45. Un método para preparar una composición farmacéutica, dicho método comprendiendo mezlar la composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-22, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 46. Un método para preparar una forma de dosificación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 23-30, dicho método comprendiendo:
- 30 (a) mezclar un agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable para preparar una forma de
- 35

465
431

dosificación de dicho agonista de GPR119;

(b) mezclar un inhibidor de DPP-IV con un portador farmacéuticamente aceptable para preparar una forma de dosificación de dicho inhibidor de DPP-IV; y

(c) proporcionar dichas formas de dosificación como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial.

10

47. Un método de acuerdo a la reivindicación 46, donde dicha preparación combinada está en forma de envase doble.

15

48. Un método de acuerdo a la reivindicación 46 o la reivindicación 47, donde dicho portador farmacéuticamente aceptable es diferente en el paso (a) y el paso (b).

20

49. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 46-48, donde la cantidad de agonista de GPR119 en solitario y la cantidad de inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente inefectivas a la hora de aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

25

50. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 46 a 49, donde el inhibidor de DPP-IV es MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona.

30

51. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 46 a 49, donde el inhibidor de DPP-IV es LAF237: (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina.

35

52. Un método de acuerdo a cualquiera de las

reivindicaciones 46 a 49, donde el inhibidor de DPP-IV es BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.

5

53. Una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 para su uso en combinación con un inhibidor de DPP-IV para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero, donde dicho inhibidor de DPP-IV no es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728).

54. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 53, donde la cantidad de agonista de GPR119 en solitario es terapéuticamente inefectiva para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero.

55. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 53-54, donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de daño al cerebro excitotóxico provocado por ataques epilépticos severos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con el prión, apoplejía, enfermedad neuromotora, deterioro de la memoria o el aprendizaje, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal, y neuropatía periférica.

56. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 53-55, donde dicha condición es la diabetes.
- 5 57. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 53-56, donde dicha condición es la diabetes Tipo 2.
58. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera
10 de las reivindicaciones 53-57, donde el inhibidor de DPP-IV es
MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona;
15 LAF237: (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina; u
BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.
20
59. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-IV para su uso en combinación con un agonista de GPR119 para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero,
25 donde dicho inhibidor de DPP-IV no es idéntico a 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728).
60. Una composición farmacéutica de acuerdo a la
30 reivindicación 59, donde la cantidad de DPP-IV en solitario es terapéuticamente inefectiva para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero.
- 35 61. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 59-60, donde la condición

mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo que consiste de diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un trastorno neurodegenerativo; o donde la condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre es un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste de daño al cerebro excitotóxico provocado por ataques epilépticos severos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con el prión, apoplejía, enfermedad neuromotora, deterioro de la memoria o el aprendizaje, daño cerebral traumático, daño de la médula espinal, y neuropatía periférica.

15

62. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 59-61, donde dicha condición es la diabetes.

20

63. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 59-62, donde dicha condición es la diabetes Tipo 2.

25

64. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 53-63, donde el inhibidor de DPP-IV es

MK-0431: 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona;

30

LAF237: (1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil)-2-ciano-(S)-pirrolidina;o

BMS-477118: (1S,3S,5S)-2-{2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil}-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo.

35

65. Una forma de dosificación de una composición

469436

farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 53-64.

- 5 66. Un envase doble que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV como una preparación combinada para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma.
- 10 67. Un envase doble de acuerdo a la reivindicación 66 donde dicho agonista de GPR119 y dicho inhibidor de DPP-IV se mezclan con diferentes portadores farmacéuticamente aceptables.
- 15 68. Un envase doble de acuerdo a la reivindicación 67, donde dichos portadores farmacéuticamente aceptables son adecuados para su administración por diferentes vías.
- 20 69. Un método para preparar una composición que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, dicho método comprendiendo:
- 25 (a) poner en contacto a un agonista de GPR119 in vitro con una célula enteroendocrina de mamífero;
- y
- (b) determinar si el agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero, donde la capacidad del agonista de GPR119 para estimular la secreción de GLP-1 de la célula
- 30 enteroendocrina de mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y
- (c) preparar una composición que comprende dicho agonista
- 35 de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición

mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre.

70. Un método para preparar una composición que comprende
5 un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un
secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la
prevención de una condición mejorada por el aumento de un
nivel de GLP-1 en sangre, dicho método comprendiendo:
10 (a) determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra
biológica obtenida de un mamífero, habiendo administrado
a dicho mamífero un agonista de GPR119;
donde la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar
un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa
15 de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil
para el tratamiento o la prevención de una condición
mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y
(b) preparar una composición que comprende dicho agonista
de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1
útil para el tratamiento o la prevención de una condición
20 mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre.

71. Un método para preparar una composición farmacéutica
que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto
de un secretagogo de GLP-1; habiendo puesto en contacto a
25 dicho agonista de GPR119 *in vitro* con una célula
enteroendocrina de mamífero y habiéndose determinado que
dicho agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1
de la célula enteroendocrina de mamífero, donde la
capacidad del agonista de GPR119 para estimular la
30 secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de
mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de
GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la
prevención de una condición mejorada por el aumento de un
nivel de GLP-1 en sangre; dicho método comprendiendo
35 mezclar el agonista de GPR119 con un portador
farmacéuticamente aceptable.

471
437

72. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la
5 prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; habiendo administrado dicho agonista de GPR119 a un mamífero y habiéndose determinado que dicho agonista de GPR119 aumenta un nivel de GLP-1 en
10 sangre en el mamífero, donde la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una
condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en
15 sangre; dicho método comprendiendo mezclar el agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable.

73. Un método para preparar una forma de dosificación de una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1
20 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre, dicho método comprendiendo:

(a) poner en contacto a un agonista de GPR119 in vitro con una célula enteroendocrina de mamífero;
25 y

(b) determinar si el agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero, donde la capacidad del agonista de GPR119 para
30 estimular la secreción de GLP-1 de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y

(c) preparar una forma de dosificación de una composición
35 farmacéutica que comprende dicho agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el

472
438

tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 74. Un método para preparar una forma de dosificación de una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre,
- 10 dicho método comprendiendo:
- (a) determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiendo administrado a dicho mamífero un agonista de GPR119;
- 15 donde la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa de la naturaleza secretagoga de GLP-1 del agonista útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre; y
- (b) preparar una forma de dosificación de una composición
- 20 farmacéutica que comprende dicho agonista de GPR119 que ejerce el efecto de un secretagogo de GLP-1 útil para el tratamiento o la prevención de una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 75. Un método de acuerdo a la reivindicación 69, donde el paso (c) comprende además mezclar el agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 76. Un método de acuerdo a la reivindicación 70, donde el paso (b) comprende además mezclar el agonista de GPR119 con un portador farmacéuticamente aceptable.
77. Un método de acuerdo a cualquiera de las
- 35 reivindicaciones 69-74, donde el agonista de GPR119 es un agonista del GPR119 humano.

47/3
177
439

78. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 69-74 y 77, donde el agonista de GPR119 es oralmente activo.

5

79. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 69-74, 77 y 78, donde el agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 selectivo.

10 80. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 69-74, 77, 78 y 79, donde el agonista de GPR119 tiene un EC50 de menos de 10 μ M.

15 81. Un método de acuerdo a la reivindicación 70, 72 ó 74, donde dicho mamífero es un mamífero no humano.

82. El método de acuerdo a la reivindicación 81, donde dicho mamífero es seleccionado del grupo que consiste de un ratón, una rata, un perro y un primate no humano.

20

83. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 69, 71 ó 73, donde dicha célula enteroendocrina es una célula de una línea celular GLUTag-FRO.

25

84. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 69-72, donde la composición o la composición farmacéutica está en una forma de dosificación.

30

85. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 73, 74 ú 84, donde dicha forma de dosificación es para su uso en combinación con un inhibidor de DPP-IV.

35

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-77059

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **596** DE
FECHA **30 DE SEPTIEMBRE DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR
LA LEY EXPIRA EL **30 DE DICIEMBRE DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/065380 A1

(51) International Patent Classification: **C07D 401/14**,
401/04, 413/14, 403/14, 405/14, 417/14, A61K 31/513,
A61P 3/10

San Diego, CA 92131 (US). XIONG, Yifeng [US/US];
4711 Caminito Eja. San Diego, CA 92130 (US). DAVE,
Vibha [US/US]; 6188 Sunset Crest Way, San Diego, CA
92121 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/001267

(74) Agents: SPRUCE, Lyle, W. et al.; Arena Pharmaceuticals,
Inc., 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121-3223
(US).

(22) International Filing Date: 14 January 2004 (14.01.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/440,394 14 January 2003 (14.01.2003) US
60/449,829 24 February 2003 (24.02.2003) US
60/453,390 6 March 2003 (06.03.2003) US
60/470,875 14 May 2003 (14.05.2003) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): ARENA
PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 6166 Nancy
Ridge Drive, San Diego, CA 92121-3223 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

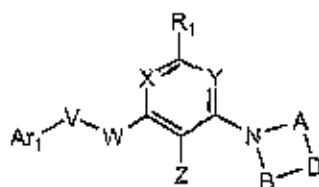
(75) Inventors/Applicants (for US only): JONES, Robert,
M. [GB/US]; 10937 Corte luz del Sol, San Diego, CA
92130 (US). SEMPLE, Graeme [GB/US]; 15920 Camino
Codorniz, San Diego, CA 92127 (US). FIORAVANTI,
Beatriz [BR/US]; 8540 Costa Verde Blvd., #4344, San
Diego, CA 92122 (US). PEREIRA, Guilherme [BR/US];
11024 Caminito Alegria, San Diego, CA 92131 (US).
CALDERON, Imelda [MX/US]; 10971 Caminito Ar-
cada, San Diego, CA 92131 (US). UY, Jane [US/US];
4068 Florida Street, #3, San Diego, CA 92104 (US).
DUVVURI, Kameshwari [IN/US]; 2301 The Woods
Lane, Lexington, Kentucky 40502 (US). CHOI, Jin Sun
Karoline [US/US]; 9926 Scripps Westview Way, #251,

Published:

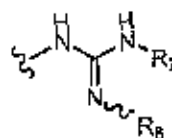
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: 1,2,3-TRISUBSTITUTED ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF METABOLISM AND THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO SUCH AS DIABETES AND HYPERGLYCEMIA



(Ia)



(A)

(57) Abstract: The present invention relates to certain 1,2,3-trisubstituted aryl and heteroaryl derivatives of Formula (Ia) that are modulators of metabolism. Accordingly, compounds of the present invention are useful in the prophylaxis or treatment of

metabolic disorders and complications thereof, such as, diabetes and obesity.

478
442

(PondiminTM) and dexfenfluramine (ReduxTM) have been reported to decrease food intake and body weight over a prolonged period (greater than 6 months). However, both products were withdrawn after reports of preliminary evidence of heart valve abnormalities associated with their use. Accordingly, there is a need for the development of a safer anti-obesity agent.

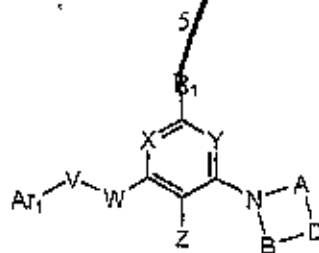
Obesity considerably increases the risk of developing cardiovascular diseases as well. Coronary insufficiency, atheromatous disease, and cardiac insufficiency are at the forefront of the cardiovascular complication induced by obesity. It is estimated that if the entire population had an ideal weight, the risk of coronary insufficiency would decrease by 25% and the risk of cardiac insufficiency and of cerebral vascular accidents by 35%. The incidence of coronary diseases is doubled in subjects less than 50 years of age who are 30% overweight. The diabetes patient faces a 30% reduced lifespan. After age 45, people with diabetes are about three times more likely than people without diabetes to have significant heart disease and up to five times more likely to have a stroke. These findings emphasize the inter-relations between risks factors for NIDDM and coronary heart disease and the potential value of an integrated approach to the prevention of these conditions based on the prevention of these conditions based on the prevention of obesity (Perry, I. J., et al., *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

Diabetes has also been implicated in the development of kidney disease, eye diseases and nervous-system problems. Kidney disease, also called nephropathy, occurs when the kidney's "filter mechanism" is damaged and protein leaks into urine in excessive amounts and eventually the kidney fails. Diabetes is also a leading cause of damage to the retina at the back of the eye and increases risk of cataracts and glaucoma. Finally, diabetes is associated with nerve damage, especially in the legs and feet, which interferes with the ability to sense pain and contributes to serious infections. Taken together, diabetes complications are one of the nation's leading causes of death.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is drawn to compounds, which bind to and modulate the activity of a GPCR referred to herein as RUP3, and uses thereof. The term RUP3, as used herein, includes the human sequences found in GeneBank accession number XM_066873, naturally-occurring allelic variants, mammalian orthologs, and recombinant mutants thereof. A preferred human RUP3 for use in screening and testing of the compounds of the invention is provided in the nucleotide sequence of Seq. ID.No:1 and the corresponding amino acid sequence in Seq. ID.No:2.

One aspect of the present invention encompasses 1,2,3-trisubstituted aryl and heteroaryl derivatives as shown in Formula (Ia):

479
443

(Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof,

wherein:

A and B are independently C₁₋₃ alkylene optionally substituted with 1 to 4 methyl groups;

D is O, S, S(O), S(O)₂, CR₂R₃ or N-R₂;

V is selected from the group consisting of C₁₋₃ alkylene, ethynylene and C₁₋₂ heteroalkylene wherein each are optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, carboxy, cyano, C₁₋₃ haloalkyl and halogen; or V is absent;

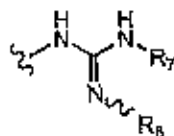
W is NR₄, O, S, S(O) or S(O)₂; or W is absent;

X is N or CR₅;

Y is N or CR₆;

Z is selected from the group consisting of C₁₋₅ acyl, C₁₋₅ acyloxy, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkylcarboxamide, C₁₋₄ alkylthiocarboxamide, C₁₋₄ alkylsulfonamide, C₁₋₄ alkylsulfinyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylthioureyl, C₁₋₄ alkylureyl, amino, C₁₋₂ alkylamino, C₂₋₄ dialkylamino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₄₋₈ diacylamino, C₂₋₅ dialkylcarboxamide, C₁₋₄ dialkylthiocarboxamide, C₂₋₄ dialkylsulfonamide, C₁₋₄ dialkylsulfonylamino, formyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkylcarboxamide, C₁₋₄ haloalkylsulfinyl, C₁₋₄ haloalkylsulfonyl, C₁₋₄ haloalkylthio, halogen, aryl, heterocyclic, heteroaryl, hydroxyl, hydroxylamino, nitro and tetrazolyl, wherein C₁₋₆ alkyl and C₁₋₅ acyl are each optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 groups selected from the group consisting of C₁₋₅ acyl, C₁₋₅ acyloxy, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylcarboxamide, C₁₋₄ alkylsulfonamide, C₁₋₄ alkylsulfinyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylureyl, amino, C₁₋₂ alkylamino, C₂₋₄ dialkylamino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, formyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ haloalkylsulfinyl, C₁₋₄ haloalkylsulfonyl, C₁₋₄ haloalkylthio, halogen, hydroxyl, hydroxylamino and nitro; or

Z is a group of Formula (A):



(A)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083128 A1

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/415**, 31/42, C07D 231/04, 231/06, 261/02
- (21) International Application Number: PCT/US02/10936
- (22) International Filing Date: 5 April 2002 (05.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/283,438 12 April 2001 (12.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provincetown Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **SULSKY, Richard, B.** [US/US]; 2 Coventry Square, West Trenton, NJ 08628 (US). **ROBL, Jeffrey, A.** [US/US]; 7 Tulip Drive, Newtown, PA 19047 (US).
- (84) Agents: **RODNEY, Burton et al.**; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KB, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

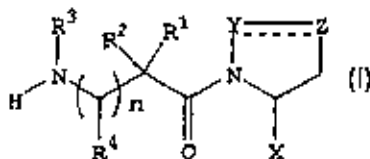
Published:

-- with international search report

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.

WO 02/083128 A1

(54) Title: 2,1-OXAZOLINE AND 1,2-PYRAZOLINE-BASED INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV AND METHOD



(57) Abstract: Dipeptidyl peptidase IV (DP 4) inhibiting compounds are provided having the formula where n is 0 or 1; X is H or CN; Y is N, NH or O; Z is CH₂ when Y is O or N-H, with Y-Z forming a single bond, and Z is CH when Y is N, with Y-Z forming a double bond; and wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as described herein. A method is also provided for treating diabetes and related diseases, especially Type II diabetes, and other diseases as set out herein, employing such DP 4 inhibitor or a combination of such DP 4 inhibitor and one or more of another antidiabetic agent

such as metformin, glyburide, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone and/or insulin and/or one or more of a hypolipidemic agent and/or anti-obesity agent and/or other therapeutic agent.

2,1-OXAZOLINE AND 1,2-PYRAZOLINE-BASED INHIBITORS OF
DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV AND METHOD

5 Field of the Invention

The present invention relates to oxazoline and pyrazoline-based inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DP-4), and to a method for treating diabetes, especially Type II diabetes, as well as impaired glucose
10 homeostasis, impaired glucose tolerance, infertility, polycystic ovary syndrome, growth disorders, frailty, arthritis, allograft rejection in transplantation, autoimmune diseases, AIDS, intestinal diseases, inflammatory bowel syndrome, anorexia nervosa,
15 osteoporosis, hyperglycemia, Syndrome X, diabetic complications, hyperinsulinemia, obesity, atherosclerosis and related diseases, as well as various immunomodulatory diseases and chronic inflammatory bowel disease (such as Crohn's disease and ulcerative colitis), employing such
20 oxazoline and pyrazoline-based inhibitors alone or in combination with another type antidiabetic agent and/or other type therapeutic agent.

Background of the Invention

25 Dipeptidyl peptidase IV (DP-4) is a membrane bound non-clasical serine aminodipeptidase which is located in a variety of tissues (intestine, liver, lung, kidney) as well as on circulating T-lymphocytes (where the enzyme is known as CD-26). It is responsible for the metabolic
30 cleavage of certain endogenous peptides (GLP-1(7-36), glucagon) in vivo and has demonstrated proteolytic activity against a variety of other peptides (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) in vitro.

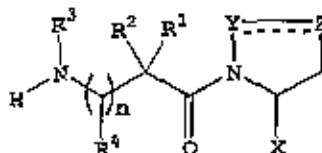
 GLP-1(7-36) is a 29 amino-acid peptide derived by
35 post-translational processing of proglucagon in the small intestine. GLP-1(7-36) has multiple actions in vivo including the stimulation of insulin secretion,

482 446

inhibition of glucagon secretion, the promotion of satiety, and the slowing of gastric emptying. Based on its physiological profile, the actions of GLP-1(7-36) are expected to be beneficial in the prevention and treatment of type II diabetes and potentially obesity. To support this claim, exogenous administration of GLP-1(7-36) (continuous infusion) in diabetic patients has demonstrated efficacy in this patient population. Unfortunately GLP-1(7-36) is degraded rapidly in vivo and has been shown to have a short half-life in vivo ($t_{1/2} \approx 1.5$ min). Based on a study of genetically bred DP-4 KO mice and on in vivo/in vitro studies with selective DP-4 inhibitors, DP-4 has been shown to be the primary degrading enzyme of GLP-1(7-36) in vivo. GLP-1(7-36) is degraded by DP-4 efficiently to GLP-1(9-36), which has been speculated to act as a physiological antagonist to GLP-1(7-36). Thus, inhibition of DP-4 in vivo should potentiate endogenous levels of GLP-1(7-36) and attenuate formation of its antagonist GLP-1(9-36) and thus serve to ameliorate the diabetic condition.

Description of the Invention

In accordance with the present invention, oxazoline and pyrazoline-based compounds are provided which inhibit DP-4 and have the structure I



wherein

- n is 0 or 1;
- X is H or CN (that is cyano);
- Y is N, N-H or O;
- Z is CH₂ when Y is O or N-H, Y-Z forming a single bond and
- Z is CH when Y is N, Y-Z forming a double bond provided that Y-Z $\neq$ NH-CH₂ when X is H;

483
497

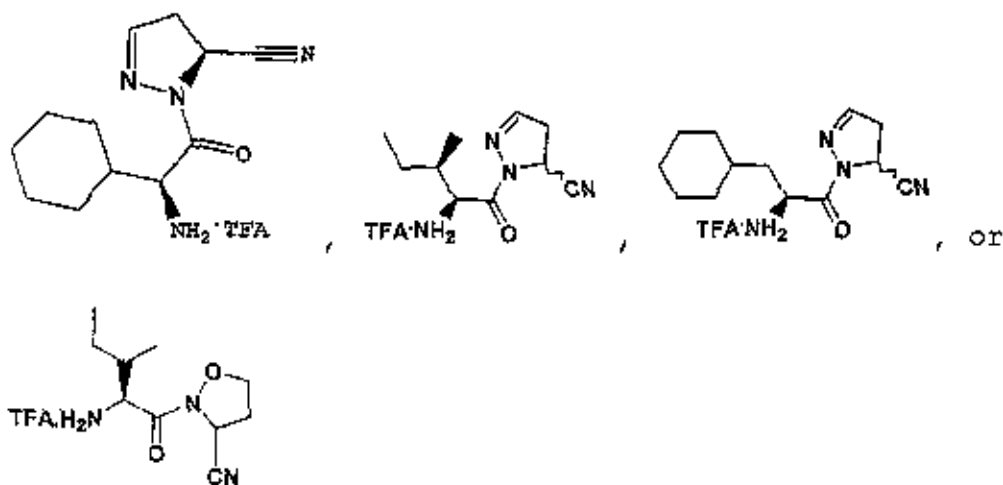
8. The compound as defined in Claim 1 wherein
 R^3 is H or alkyl, R^1 is H, alkyl, cycloalkyl or
bicycloalkyl,

R^2 is H or alkyl, n is 0, and

5 X is CN.

9. The compound as defined in Claim 1 wherein X is
CN and has the configuration CN or CN.

10 10. The compound as defined in Claim 1 having the
structure



15

11. A pharmaceutical composition comprising a
compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically
20 acceptable carrier therefor.

12. A pharmaceutical combination comprising a DP4
inhibitor compound as defined in Claim 1 and an
antidiabetic agent other than a DP4 inhibitor for
25 treating diabetes and related diseases, an anti-obesity
agent and/or a lipid-modulating agent.

484 / 448

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 08 de Febrero de 2011

Abogada

ALICIA LLOREDA

ASUNTO

Radicación 07 077 059

Trámite 011

Evento 378

Actuación 519

Oficio

Folios 12

U 4 5 4 9

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Solicitud Internacional PCT/US2006/000510

Fecha de Presentación Internacional 09/Enero/2006

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 132 a 290 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 291 a 298 como se radicó inicialmente

Folios 457 a 473 modificada en fase Nacional.

2. Objeto de la Invención

Título de la solicitud: "Terapia combinatoria para el tratamiento de diabetes y condiciones relacionadas con la misma o para el tratamiento de condiciones mejoradas aumentando un nivel de GLP-1 en sangre"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones útiles para tratar la diabetes y condiciones relacionadas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende un agonista GPR 119 y un inhibidor de DPP-IV

Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/415 // 9/48, A 61 P 3/00 // 3/10, G 01 N 33/58, C12 N 15/12

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

El uso de las reivindicaciones 40, 44 no son patentables de acuerdo con los Art

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere métodos terapéuticos no patentables de acuerdo al art 20 D486 literal d. Se sugiere replantear el título de acuerdo a las reivindicaciones patentables.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 72 corresponde al mismo método de la reivindicación 71, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia.

La reivindicación 74 corresponde al mismo método de la reivindicación 73, por lo cual se sugiere establecer la correspondiente dependencia.

El término: "en cantidades **suficientes** para" es impreciso y le resta claridad a las reivindicaciones 22, 23, 32 y 33. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 13 – 15 y 80 se refieren a un valor de CI50 (de t min), que es un resultado a alcanzar, no definen la composición porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Aunque las reivindicaciones 69 – 85 son reivindicaciones del método de preparación de la composición que comprende un agonista GPR119, indican características que no están relacionadas con el método de preparación de una composición, restándole claridad. Se sugiere definir estas reivindicaciones solamente con las características esenciales del método de preparación de la composición.

La reivindicación 59, 61, 62 y 63 no son concisas porque corresponden a la misma composición de la reivindicación 53, 55, 56, 57 y 58 respectivamente, por lo cual se sugiere eliminar las reivindicaciones repetidas.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 grupos inventivos.

El primer grupo inventivo (Reivindicaciones 1 – 39 y 45 – 65) está definido por las siguientes características técnicas **esenciales**:

- 1° Composición farmacéutica
- 2° Agonista GPR119
- 3° Inhibidor DPP-IV

El segundo grupo inventivo (Reivindicaciones 66 – 68) está definido por las

1° Envase Doble

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

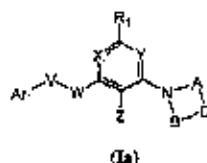
El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Enero 10 de 2005

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

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO/2004/065380A1	1,2,3-trisubstituted aryl and heteroaryl derivatives as modulators of metabolism and the prophylaxis and treatment of disorders related thereto such as diabetes and hyperglycemia	05/Agosto/2004
D2	WO/2002/083128A1	2,1-oxazoline and 1,2-pyrazoline-based inhibitors of dipeptidyl peptidase iv and method	24/Octubre/2002

D1 divulga (página 4, renglones 25 – 26, folio 478) un compuesto de fórmula IA agonistas de RUP3 (GPCRs de células beta) utilizados e el tratamiento de desordenes metabólicos, como la diabetes mellitus tipo II



D2 divulga (página 1, renglones 6 - 10, folio 481; Reivindicación 12, folio 483) la oxazolína y pirazolína base como inhibidores de DPP-IV y utilizados especialmente en el tratamiento de la diabetes mellitus, solos o en combinación con otro agente antidiabético.

12. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

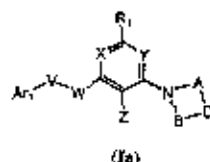
Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición que contiene un agonista GPR119 y un inhibidor DPP-IV que corresponde al compuesto 1-[2-[5 cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP DPP728)

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición	✓	✓
Agonista GPR119	✓	-
Inhibidor DPP-IV corresponde al compuesto 1-[2-[5 cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP DPP728)	-	✓

agonistas de RUP3 o GPR119 (GPCRs de células beta) utilizados en el tratamiento de desordenes metabólicos, como la diabetes mellitus tipo II



De esta manera, la reivindicación 1 es novedosa respecto a D1, porque D1 no divulga composiciones del agonista GPR119 e inhibidores DPP-IV.

De la misma manera, la reivindicación 1 es novedosa respecto de D2, debido a que D2 no considera inhibidores de DPP-IV en composición con el agonista GPR119.

La reivindicación 53 consiste en una composición farmacéutica que comprende un agonista GPR119 para su uso en combinación con un inhibidor de DPP-IV para tratar una condición mejorada por el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero, donde dicho inhibidor de DPP-IV no es idéntico a 1-[2-[5 cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP DPP728)

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 53, con las del Estado de la Técnica:

Características técnicas esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica	✓	✓
Agonista GPR119	✓	-

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 53 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña (página 4, renglones 25 - 26, folio 478) composiciones de un compuesto de fórmula IA agonista de RUP3 (GPR119) utilizados en el tratamiento de desordenes metabólicos, como la diabetes mellitus tipo II

En consecuencia, la reivindicación 53 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 54 - 65 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 53, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición que contiene un agonista GPR119 y un inhibidor DPP-IV corresponde al compuesto 1-[2-[5 cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP DPP728)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga (página 4, renglones 25 - 26, folio 478) un compuesto de fórmula IA agonista de RUP3 o GPR119 (GPCRs de células beta) utilizados en el tratamiento de desordenes metabólicos, como la diabetes mellitus tipo II.

452
458

inhibidor DPP-IV corresponde al compuesto 1-[2-[5 cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP DPP728).

El efecto que logra el incluir el inhibidor DPP-IV como el compuesto 1-[2-[5 cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP DPP728) es que existe una sinergia que aumenta el efecto hipoglicémico en comparación de los dos componentes por separado.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo combinar el agonista GPR119 conocido en D1 para aumentar el efecto hipoglicémico?"

No existe indicación en el Estado de la Técnica de que la combinación entre el agonista GPR119 y el inhibidor DPP-IV corresponde al compuesto 1-[2-[5 cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP DPP728) genere el efecto sinérgico evidenciado, mejorando la actividad hipoglicémica.

De manera que el Estado de la Técnica no sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 45 consiste en un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de las composiciones de las reivindicaciones 1 - 22 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se considera que el proceso de mezcla de la reivindicación 45 tiene nivel inventivo por cuanto esta definido para las composiciones de las reivindicaciones 1 - 22 y un portador farmacéuticamente aceptable.

La reivindicación 46 consiste en un método para preparar una forma de dosificación de acuerdo a las reivindicaciones 23 - 30 que comprende la mezcla de cada uno de los componentes de la composición por aparte, con un portador farmacéuticamente aceptable, para utilizarlas posteriormente de manera simultánea, separada o secuencial.

Así mismo, este método de preparación, que comprende una operación de mezcla, se considera que tiene nivel inventivo por cuanto esta definido para las composiciones de las reivindicaciones 23 - 30 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Conclusión:

La reivindicación 45 y 46 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

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 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En