BRIGARD& CASTRO
PROPIEDAD INTELECTUAL

CARRERA 7 # 71 – 21 TORRE B – PISO 4
BOGOTÁ – COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00 – (571) 3214045
www.bc.com.co

521
521

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00009-0000
Fecha: 2007-06-06 15:55:27 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

As. 84.420

Señora
JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. 01 018 857 – solicitud de patente de invención a favor de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Respuesta a oficio No. 3431 del 15 de marzo de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY según lo acredita el documento de poder anexo, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 0398 notificado por fijación en lista de fecha 15 de marzo de 2007.

En atención a las objeciones del señor examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente con 1 – 12 reivindicaciones, las cuales no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud como se presentó originalmente, y reemplazan completamente el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

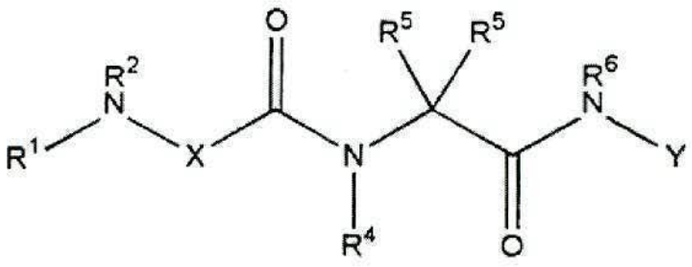
El nuevo capítulo reivindicatorio subsana las objeciones presentadas por el señor examinador relacionadas con la claridad del mismo. El señor examinador objeta la excesiva amplitud de lo divulgado por dicha anterioridad, la nueva reivindicación 1 subsana dicha objeción especificando la naturaleza de los sustituyentes respecto al número de carbonos o anillos presentes en dichos sustituyentes.

Con esta corrección se supera también la objeción presentada por el señor examinador relacionada con la extrema sencillez de la fórmula I en relación con el grado de complejidad que podía alcanzar la molécula al realizar las sustituciones más complejas posibles, ya que los sustituyentes ahora no pueden exceder un grado de complejidad definido.

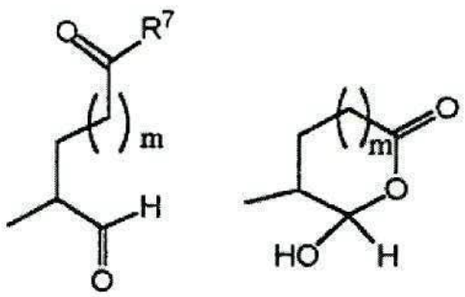
En cuanto a la objeción del señor examinador relacionada con la falta de unidad de invención de la presente solicitud, originada de la infinidad de posible sustituyentes reivindicados en la reivindicación 1, dicha objeción queda subsanada con la nueva reivindicación 1 en la cual, como se dijo anteriormente, se realiza un delimitación más específica de los sustituyentes propuestos.

En cuanto a las objeciones de altura inventiva, quisiéramos hacer las siguientes observaciones. En primer lugar el señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en base a lo divulgado por las anterioridades WO 99/47545 (D1), US 6.011.155 (D2), DE 3.234.263 (D3) y EP 0007652 (D4).

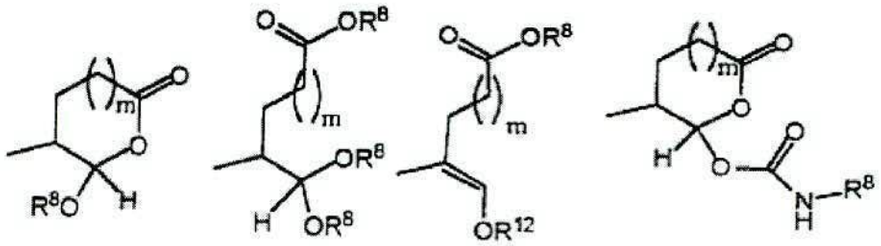
De acuerdo con el señor examinador la anterioridad D1 afecta la altura inventiva del grupo de invenciones que corresponde a los anillos de cinco miembros condensados con un anillo de ciclopropano en (c), particularmente los de la anterior reivindicación 8, ahora renumerada como nueva reivindicación 3. El compuesto de la anterioridad D1 tiene la fórmula general:



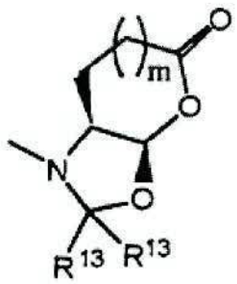
de acuerdo a la misma anterioridad, Y puede ser:



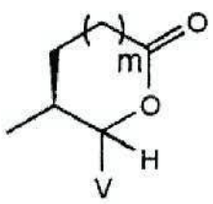
donde m es 0 o 1; la reivindicación 2 de dicha anterioridad establece que Y puede ser:



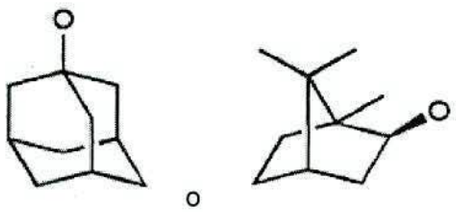
o



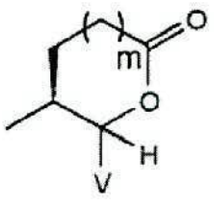
cuando forma un anillo con R^6 y el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, m es un 0 o 1. La reivindicación 5 sugiere que Y es:



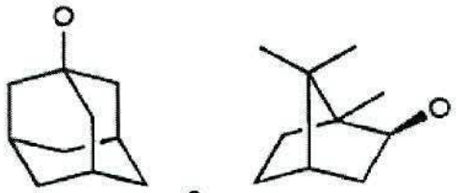
donde V, cuando se selecciona apropiadamente de una lista de más de 10 sustituyentes, puede ser:



Dado lo anterior no es claro en que se basa el señor examinador para afirmar que la fórmula estructural de Y:

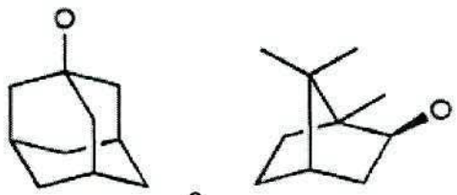


en la reivindicación 5 de la anterioridad D1 puede convertirse en:



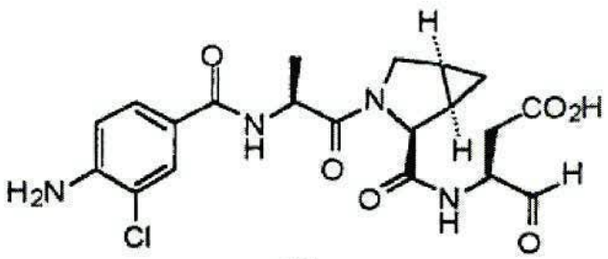
o

cuando dichas formulas corresponden a un sustituyente en Y, y no pueden ser Y de ninguna forma porque aun hay sustituyentes adicionales alrededor. No es muy claro en que se basa el señor examinador para asegurar que el técnico con habilidad en la materia puede derivar:



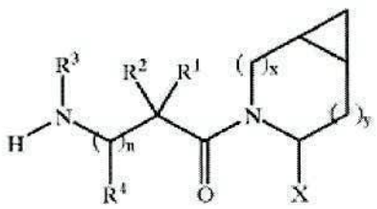
o

como el sustituyente resultante de la fusión de R^1 y R^2 como se divulga en la presente solicitud. ¿Porqué razón particular tomaría el técnico con habilidad en la materia esos dos sustituyentes particulares de la anterioridad de una lista que comprende más de 10, cuando dicha anterioridad no enseña o sugiere las ventajas de estos dos por sobre los demás? Así mismo, al analizar cuidadosamente lo divulgado por la anterioridad D1, el compuesto cuya fórmula estructural se acerca más a la fórmula de la presente solicitud es:

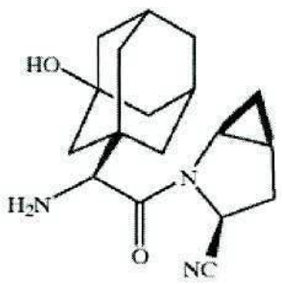


23h

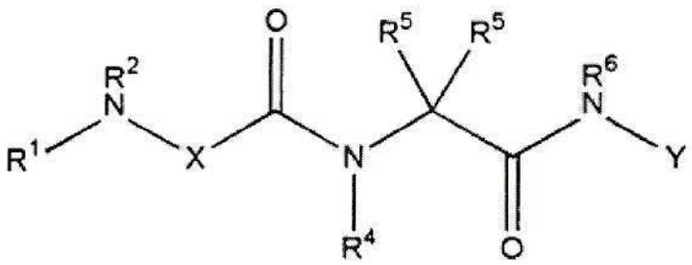
que corresponde a las formulas obtenidas en el ejemplo 23. No es claro en que se basa el señor examinador para afirmar categóricamente que esta fórmula afecta la altura inventiva de los compuestos de fórmula:



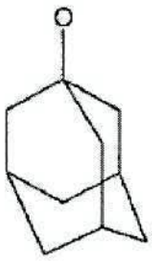
o incluso, en donde divulga dicha anterioridad D1 las modificaciones necesarias, o las posibles ventajas de realizar las modificaciones necesarias, para pasar de esa fórmula a la fórmula:



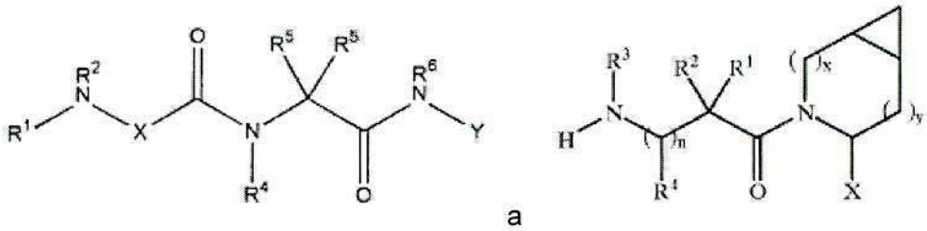
cuando la fórmula general divulgada en D1 es:



y ni las reivindicaciones ni la descripción enseñan o sugieren los sustituyentes necesarios para que X y R^4 formen:



cuando según la misma anterioridad, este grupo corresponde a una parte de Y, y se encuentra ubicado en el extremo opuesto de la fórmula. No hay enseñanza alguna en D1 que sugiera o motive al técnico con ablildad en la materia a obtener los compuestos de la presente solicitud, a menos que se haga uso del conocimiento adquirido de antemano en la presente solicitud. Las modificaciones necesarias para llegar de:

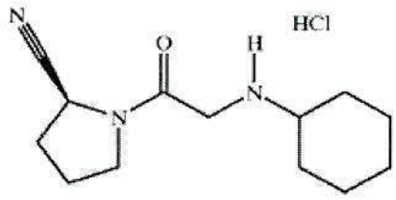


a

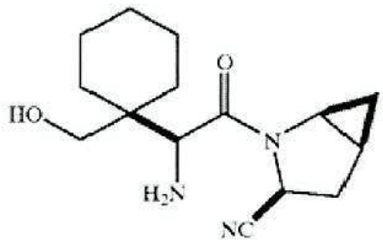
no se divulgan ni se sugieren en D1. De hecho, D1 no hace referencia alguna a la posibilidad de realizar dichos cambios que motive al técnico con habilidad en la materia, puesto que no hay una expectativa razonable de éxito. Ni siquiera tomando la imagen especular de la fórmula de D1 se puede llegar a la fórmula de la presente solicitud a partir de lo enseñado por la anterioridad; y no es razonable suponer que los conocimientos ordinarios del técnico con habilidad en la materia y su actividad investigativa diaria, le permitirían llegar de manera obvia a los cambios necesarios tanto en los sustituyentes como en el proceso de obtención. Ninguno de los ejemplos de la anterioridad D1 sugieren un método para llegar a los compuestos de la presente solicitud o a una molécula que se aproxime, en su fórmula estructural, a las moléculas de la presente solicitud como para que se pueda afirmar categóricamente que de allí se derivan de manera obvia los compuestos de la presente solicitud. El que D1 enseñe una molécula con un anillo de cinco miembros condensados con un anillo de ciclopropano no enseña automáticamente la materia de la presente solicitud, a menos que se emplee el conocimiento adquirido de antemano de la lectura de la presente solicitud al estudiar el arte previo. Si este análisis fuera válido, cualquier sistema de un anillo de cinco miembros fusionado a un ciclopropano volvería obvia cualquier invención que comprendiera un sistema similar, independiente de su aplicación o ubicación en la molécula, o del proceso para obtener la misma.

Además, los compuestos en D1 se relacionan con inhibidores de caspaza, los cuales son completamente diferentes a los inhibidores de DP-4 divulgados en la presente solicitud. Una vez más, no es claro qué en D1 motivaría al técnico con habilidad en la materia a tomar un inhibidor de caspaza para convertirlo en un inhibidor de DP-4. El examinador parece haber omitido este pequeño detalle en su afán injustificado por negar la altura inventiva de la solicitud, no proporciona argumentos que sustenten su punto de vista, y toda su objeción parece basarse en el hecho que la anterioridad divulga un anillo de cinco miembros fusionado con un anillo de ciclopropano. Esto es claramente una violación flagrante del derecho del peticionario a que se le conceda una patente, puesto que este tipo de objeciones solo demuestran que el señor examinador no tiene intención alguna de conceder una patente claramente inventiva por sobre lo divulgado en el arte previo, y esta dispuesto a emplear argumentos tanto débiles como vacíos para sustentar su opinión sesgada y su visión limitada de la solicitud y el arte previo.

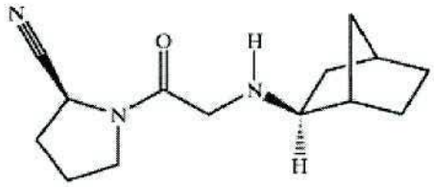
Ahora, en cuanto a D2, el examinador argumenta que los compuestos de los ejemplos 28 y 29, para nombrar solo algunos, presentan analogías y similitudes químicas y funcionales con los compuestos de la presente invención. De acuerdo con el señor examinador la fórmula:



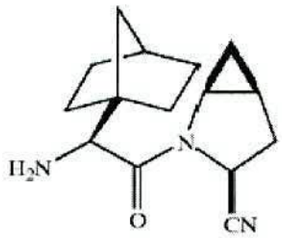
de D2 es un análogo químico funcionalmente similar a:



de la presente solicitud; así como también la fórmula:



es un análogo químico funcionalmente similar a:



de la presente solicitud. El técnico con habilidad ordinaria puede apreciar fácilmente que la única analogía existente entre los compuestos de D2 y los de la presente solicitud es su aplicación como inhibidores de DP-4. Es fácil, para el técnico con habilidad en la materia, darse cuenta que, en el caso del ejemplo 28 de la anterioridad D2, el anillo de 6 miembros en el extremo izquierdo de la fórmula se encuentra unido al átomo de nitrógeno por medio de un enlace C-N en tanto que la fórmula de la presente solicitud es un anillo heterocíclico de 5 miembros. No es claro, a partir de los escasos argumentos presentados por el señor examinador,

apreciar en que punto la anterioridad D2 enseña o sugiere la posibilidad de transformar ese anillo de ciclohexano en un anillo heterocíclico de cinco miembros, menos aun como puede un técnico con habilidad ordinaria en la materia, en su diario trasegar, llegar de manera obvia al compuesto de la presente solicitud. Un análisis similar puede realizarse respecto al compuesto del ejemplo 29, donde ni siquiera tomando el estereoisómero del compuesto se puede llegar al compuesto de la presente solicitud sin realizar modificaciones a la estructura que son de naturaleza compleja y no caen dentro del trajinar y la experimentación diaria del técnico con habilidad en la materia, y que no son enseñados o sugeridos por la anterioridad.

La totalidad del argumento proporcionado por el señor examinador parece basarse en la misma teoría de la anterioridad D1: son "similares", por lo tanto es fácil pasar del uno al otro y, entonces, los de la presente solicitud carecen de altura inventiva. El señor examinador simplemente tomó dos compuestos al azar en la anterioridad D2 y luego se puso a la tarea de encontrarles similitudes inexistentes con los de la presente solicitud. Si un documento ha de afectar la altura inventiva, dicho documento debe proporcionar ideas que, combinadas con los conocimientos del técnico con habilidad en la materia, permitan llegar de manera obvia a los compuestos de la solicitud bajo estudio. En caso de faltar lo anterior, debe haber algún tipo de divulgación en la anterioridad que le sugiera al técnico con habilidad ordinaria en la materia que realizar los cambios necesarios es viable y tiene posibilidades razonables de éxito. Ninguno de los dos casos se da en la anterioridad citada por el señor examinador quien, al parecer, nuevamente, en su afán de negar la solicitud bajo estudio decidió ignorar de plano los principios básicos de la química orgánica y basar su argumento en que son similares y es posible llegar de un compuesto al otro, por lo tanto los primeros afectan la altura inventiva de los compuestos de la presente solicitud. Esto es un claro ejemplo del uso incorrecto del conocimiento adquirido de antemano por el señor examinador al leer la presente solicitud, el análisis retrospectivo no es un análisis válido para el estudio de la altura inventiva.

Por otro lado, el técnico con habilidad ordinaria en la materia vería que al sustituir la pirrolidona monocíclica de la anterioridad D2 con el sistema bicíclico de la presente solicitud afectaría en gran medida la rigidez del sistema. El técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe que los inhibidores actúan uniéndose a la enzima, impidiendo su funcionamiento normal. Dada la complejidad química de las enzimas

dicho técnico con habilidad ordinaria en la materia también sabe que cualquier modificación que se le realice a un inhibidor puede anular o potenciar su actividad inhibidora. La anterioridad D2 no enseña, en ningún aparte, las modificaciones necesarias para llegar a los compuestos de la presente solicitud, ni en la estructura ni el procedimiento de obtención, ni mucho menos que tales sustituciones permitan obtener un compuesto que también actúa como inhibidor DP-4. Como se dijo arriba, se ha sustituido una pirrolidona monicíclica por un sistema bicíclico, se ha alterado la rigidez de la estructura, y se ha modificado la misma lo suficiente como para asegurar que, si bien ambas son inhibidoras de DP-4, no se enlazan de manera similar a la enzima. Dado lo anterior, no es claro en que se basa el señor examinador para establecer categóricamente, por segunda vez consecutiva, que los compuestos de la anterioridad D2 anticipan de manera obvia los compuestos de la presente solicitud.

Por último, respecto a D3 y D4, la situación es la misma. Ninguna de las anterioridades citadas enseña o sugiere compuestos inhibidores de DP-4. De hecho, la anterioridad D3 enseña compuestos con aplicaciones en tratamientos de hipertensión e inhibidores de ACE, y D4 enseña compuestos intermedios utilizados en la formación de compuestos similares a los de D3. De lo anterior es más que evidente que el señor examinador ni siquiera se tomo la molestia de leer las anterioridades antes de volverlas a citar sosteniendo que afectan la altura inventiva de la solicitud. Ni siquiera llevando a cabo las sustituciones más complejas en la molécula de la presente solicitud se pueden obtener los compuestos de las anterioridades, y viceversa. Nada en D3 o D4 enseña o sugiere que los compuestos allí obtenidos pueden ser utilizados como inhibidores de DP-4, y ninguna de las enseñanzas de dichas anterioridades le permite al técnico con habilidad ordinaria en la materia derivar los compuestos de la presente solicitud,; principalmente porque, como se dice arriba, la aplicación de los mismos es en campos diferentes, y el técnico con habilidad ordinaria en la materia sabe, con certeza, que un inhibidor diseñado específicamente para inhibir enzimas ACE no puede ser utilizado para inhibir enzimas DP-4. Lo anterior es más evidente aun cuando se pasa a considerar el campo de acción de cada enzima, las primeras se relacionan con el funcionamiento del sistema circulatorio central, en tanto que las segundas se enfocan en la modulación de los niveles de glucosa en la sangre.

Queda entonces claro que el señor examinador simplemente se limitó a buscar documentos del arte previo que, a su parecer, mostraban fórmula que podrían

"guiar" al "técnico con habilidad en la materia" a los compuestos de la presente solicitud. En el proceso de "estudiar" la solicitud, el señor examinador pasó por alto las teorías básicas de la química orgánica, la inhibición enzimática y la aplicación del compuesto propuesto por la presente solicitud. De los 4 documentos citados por el señor examinador solamente uno enseña inhibidores DP-4, D2, y dicha anterioridad posee propiedades estructurales diferentes a las de la presente solicitud; propiedades que afectan la actividad inhibidora y determinan la forma como dicha molécula se une a la enzima que está inhibiendo y la estabilidad de dicho enlace y del compuesto mismo al ser metabolizado. Los argumentos del señor examinador son endebles, carentes de sustento técnico y, evidentemente, impulsados por un análisis retrospectivo de la solicitud a la luz de lo divulgado por el arte previo, sin consideración alguna a lo que dicho arte previo en realidad estaba divulgando, menos aun a lo que la presente solicitud estaba divulgando.

Al parecer es necesario hacer caer en cuenta al señor examinador que el análisis retrospectivo de la altura inventiva no es apropiado. No basta con tomar las fórmulas de la solicitud y buscarles "semejanzas" con documentos encontrados al azar en el arte previo. La altura inventiva exige que el arte previo enseñe o sugiera métodos y composiciones que, al combinarse con los conocimientos del técnico con habilidad ordinaria en la materia, permitan derivar de manera obvia los compuestos de la solicitud en estudio. Cabe entonces preguntarse ¿Qué técnico con habilidad en la materia tomaría un inhibidor de caspaza para convertirlo en un inhibidor de DP-4? ¿Que aparte de la anterioridad D1 le sugiere al técnico con habilidad ordinaria en la materia tal posibilidad? ¿En que punto específico de las anterioridades D3 o D4 se motiva al técnico con habilidad ordinaria en la materia a tomar compuestos para el tratamiento de la hipertensión, modificarlos sustancialmente, y emplearlos como inhibidores DP-4? ¿En que punto específico de la anterioridad D2 se le sugiere al técnico con habilidad que el cambio de una pirrolidona monocíclica por un sistema bicíclico permite obtener un inhibidor DP-4? ¿O que dicho inhibidor DP-4 va a unirse de manera más afectiva a la enzima?

Para corroborar las mejoras obtenidas por los compuestos de la presente solicitud en el campo de la inhibición de enzimas DP-4, se anexa un estudio realizado recientemente con los compuestos de la presente solicitud, donde el técnico con habilidad ordinaria en la materia puede apreciar claramente las ventajas, en estabilidad y potencia inhibitoria, que se pueden lograr con los compuestos de la presente solicitud.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, en base al nuevo capítulo reivindicatorio presentado y a los argumentos anteriores ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de claridad y además los de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.SJ.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Junio 7 de 2007

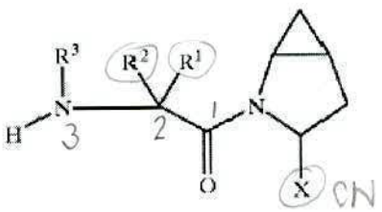
CH
anexos

532

532

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto inhibidor de DP4 que tiene la estructura



caracterizado porque:

n es 0;

X es CN;

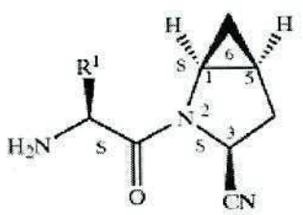
R^1 es H, alquilo, el cual contiene de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo hidroxibicicloalquilo, o hidroxitricicloalquilo, en donde el cicloalquilo tiene un anillo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, y el bicicloalquilo y el tricicloalquilo tienen un máximo de 10 átomos de carbono en los anillos;

R^2 es H o alquilo, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R^3 es H;

y una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, o un éster profármaco de los mismos, y todos los estereoisómeros de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura:

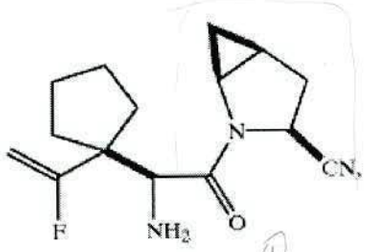


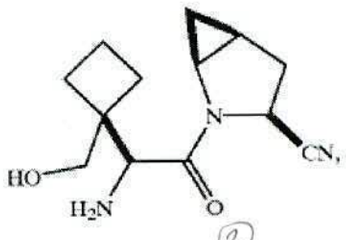
(1S,2(2S),3S,5S)

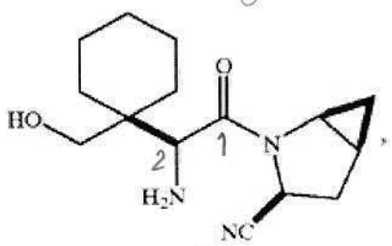
caracterizado porque R^1 es alquilo, el cual contiene de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo hidroxibicicloalquilo, o hidroxitricicloalquilo, en donde el cicloalquilo tiene un anillo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, y el bicicloalquilo y el tricicloalquilo tienen un máximo de 10 átomos de carbono en los anillos.

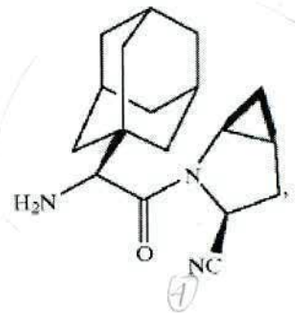
~~533~~
533

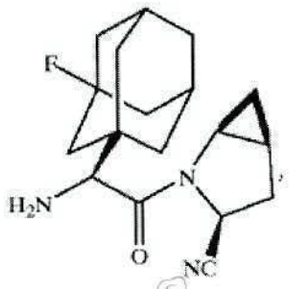
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:

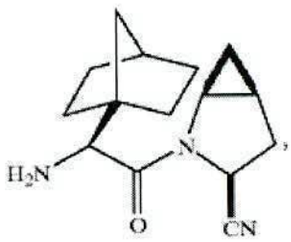


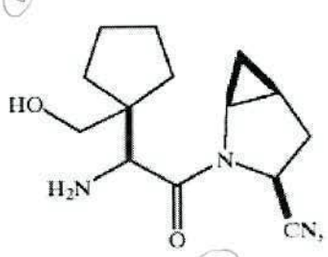






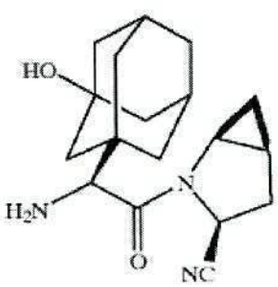






o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

534

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de clorhidrato o la sal del ácido trifluoroacético.

6. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor de DP4 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, un agente antidiabético diferente de un inhibidor de DP4, para el tratamiento de la diabetes y enfermedades relacionadas, un agente anti-obesidad y/o un agente modulador de lípidos.

8. La combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque comprende dicho compuesto inhibidor de DP4 y un agente antidiabético.

9. La combinación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el agente antidiabético es uno o más de un segundo ingrediente que es una biguanida, una sulfonilurea, y/o un sintetizador de insulina.

10. La combinación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el agente antidiabético es uno o más de un segundo ingrediente que es metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, pioglitazona, y/o rosiglitazona.

11. La combinación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el inhibidor de DP4 está presente en una proporción en peso al agente antidiabético dentro del rango de 0.01 a 100:1.

12. La combinación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el agente anti-obesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677,

L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, oxacina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, famoxina, y/o mazindol.

Synthesis of Novel Potent Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors with Enhanced Chemical Stability: Interplay between the N-Terminal Amino Acid Alkyl Side Chain and the Cyclopropyl Group of α-Aminoacyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile-Based Inhibitors

David R. Magnin,[†] Jeffrey A. Robl,*[,†] Richard B. Sulsky,[†] David J. Augeri,[†,⊥] Yanting Huang,[†] Ligaya M. Simpkins,[†] Prakash C. Taunk,[†] David A. Betebenner,[†,#] James G. Robertson,[‡] Benoni E. Abboa-Offei,[‡] Aiying Wang,[‡] Michael Cap,[‡] Li Xin,[‡] Li Tao,[◆] Doree F. Sitkoff,[~] Mary F. Malley,[○] Jack Z. Gougoutas,[○] Ashish Khanna,[§] Qi Huang,[‡] Song-Ping Han,[‡] Rex A. Parker,[‡] and Lawrence G. Hamann*[,†]

Departments of Discovery Chemistry, Metabolic Research, Exploratory Pharmaceutics, Computer-Assisted Drug Design, Solid State Chemistry, and Pharmaceutical Candidate Optimization, Bristol-Myers Squibb, Pharmaceutical Research Institute, P.O. Box 5400, Princeton, New Jersey 08543-5400

Received January 27, 2004

A series of methanoprolinenitrile-containing dipeptide mimetics were synthesized and assayed as inhibitors of the N-terminal sequence-specific serine protease dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). The catalytic action of DPP-IV is the principle means of degradation of glucagon-like peptide-1, a key mediator of glucose-stimulated insulin secretion, and DPP-IV inhibition shows clinical benefit as a novel mechanism for treatment of type 2 diabetes. However, many of the reversible inhibitors to date suffer from chemical instability stemming from an amine to nitrile intramolecular cyclization. Installation of a cyclopropyl moiety at either the 3,4- or 4,5-position of traditional 2-cyanopyrrolidide proline mimetics led to compounds with potent inhibitory activity against the enzyme. Additionally, *cis*-4,5-methanoprolinenitriles with β-branching in the N-terminal amino acid provided enhanced chemical stability and high inhibitory potency. This class of inhibitors also exhibited the ability to suppress prandial glucose elevations after an oral glucose challenge in male Zucker rats.

Introduction

With the spread of Western lifestyles, the prevalence of type 2 diabetes in the world's population is rising.[1] Current treatment strategies include reducing insulin resistance using glitazones,[2] supplementing insulin supplies with exogenous insulin,[3] increasing insulin secretion with sulfonylureas,[4] reducing hepatic glucose output with biguanides,[5] and limiting glucose absorption with glucosidase inhibitors.[6] Promising new targets for drug development are also emerging. Of particular interest is the pharmacology surrounding the incretin hormone glucagon-like peptide 1 (GLP-1).[7] GLP-1 is known to function as a mediator of glucose-stimulated insulin secretion, and several clinical studies have shown that administration of the peptide or its analogues results in antidiabetic action in subjects with type 2 diabetes.[8] Although GLP-1 is secreted as GLP-1 (7−36) amide from the small and large intestines in response to dietary signals, it is rapidly truncated to GLP-1 (9−36) by cleavage of the N-terminal dipeptide residues. The truncated metabolite has antagonist activity against the GLP-1 receptor both in vitro and in vivo.[9] The principle enzyme responsible for the cleavage of GLP-1 (7−36) amide to GLP-1 (9−36) amide is dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV, EC 3.4.14.5), a nonclassical, sequence-specific serine protease that catalyzes the cleavage of dipeptides from the N-terminus of proteins with the sequence H-X-Pro-Y or H-X-Ala-Y (where X, Y = any amino acid; Y ≠ Pro).[10] Inhibition of DPP-IV has been shown to be effective at sustaining circulating levels of GLP-1 (7−36) and therefore offers a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes.[11]

Early reports of DPP-IV inhibitors included proline-based dipeptide mimics bearing boronic acid[12] (**1**) or diphenyl phosphonate substituents (**2**).[13] These compounds were irreversible inhibitors of DPP-IV or were slow to dissociate from the enzyme. Several first-generation dipeptide surrogates have been disclosed as reversible inhibitors of DPP-IV, including both C-substituted (**3**) and N-substituted (**4**) glycinylprolinenitrile dipeptide analogues.[14,15] These compound classes include many potent inhibitors of the enzyme, but all suffer from chemical instability whereby the N-terminal amine intramolecularly cyclizes onto the nitrile, forming inactive cyclic imidates and/or their diketopiperazine hydrolysis products. However, more recent publications have disclosed a series of more hindered *N*-alkylamines (**5**) that have much greater chemical stability.[16] Thia-

* To whom correspondence should be addressed. For J.A.R.: telephone, 609-818-5048; fax, 609-818-3550; e-mail, jeffrey.robl@bms.com. For L.G.H.: telephone, 609-818-5526; fax, 609-818-3550; e-mail: lawrence.hamann@bms.com.

† Department of Discovery Chemistry.

⊥ Present address: Lexicon Pharmaceuticals, 350 Carter Road, Princeton, NJ 08540.

Present address: Pharmaceutical Discovery Division, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064.

◆ Department of Exploratory Pharmaceutics.

~ Department of Computer-Assisted Drug Design.

○ Department of Solid State Chemistry.

§ Department of Pharmaceutical Candidate Optimization.

‡ Department of Metabolic Research.

10.1021/jm049924d CCC: $27.50 © 2004 American Chemical Society
Published on Web 04/13/2004

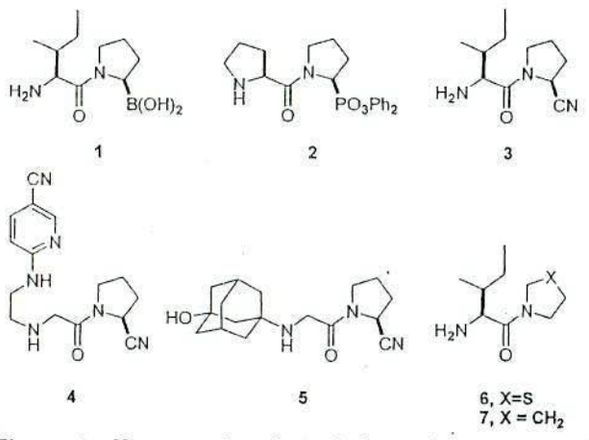


Figure 1. Known proline-derived dipeptidyl peptidase IV inhibitors.

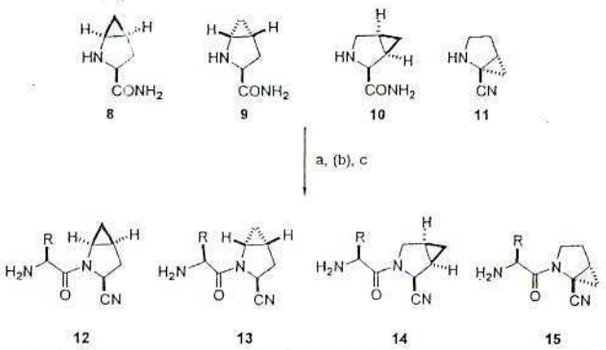
zolidide (**6**) and pyrrolidide (**7**) based inhibitors have also been disclosed that lack the nitrile moiety and thus possess greater stability, though at the cost of reduced potency[17a−c] with a few very recent notable exceptions.[17d−f] These compounds are shown in Figure 1.

We endeavored to synthesize novel dipeptide surrogates containing a proline mimic linked to an N-terminal amino acid that would act as reversible inhibitors of DPP-IV with maximum potency and enhanced solution stability. Hanessian has reported that installation of a 4,5-methano moiety into a proline residue has the effect of flattening the five-membered ring,[18] and one might extend a similar conformational argument to other cyclopropanated prolines as well. By inference, the cyclopropane bridge may occupy the space-filling region that would normally be given to the methylene group in the puckered or "envelope" conformation of a typical five-member ring. With this precedent we sought to establish whether a methanoproline derivative could serve as a viable proline surrogate in a DPP-IV inhibitor. Our strategy was to prepare dipeptide surrogates containing a cyclopropanated prolinenitrile derived from L-proline. The regio- and stereochemical disposition of the cyclopropane bridge was varied in order to identify a compound with maximal stability and potency. Herein, we report the discovery of L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile dipeptides as potent inhibitors of DPP-IV with increased chemical stability and high potency. In addition, we also present data demonstrating that these novel DPP-IV inhibitors effectively lower plasma glucose after a glucose challenge in rodent models.

Chemistry

Dipeptides (**12**−**15**) composed of N-terminal isoleucine appended to cyclopropylprolineamides or nitriles derived from L-proline (**8**−**11**) were targeted to probe the potential for this type of inhibitor scaffold. Isoleucine was selected as the N-terminal residue because it was the most potent natural amino acid reported in the 2-cyanopyrrolidide series.[14a] These inhibitors were expected to provide a dependable inhibitory benchmark for the differing methanoproline structures. The synthetic routes used to prepare the dipeptides derived from L-*cis*- and L-*trans*-4,5-methanoproline,[18b] L-*cis*-3,4-methanoproline,[19] and L-2,3-methanoproline[20] are shown in Scheme 1.

Scheme 1[a]



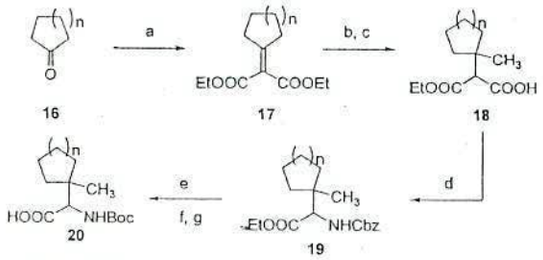
[a] (a) *N*-Boc-amino acid, EDAC, DMAP or PyBop, 50−90%; (b) (for intermediates **8**−**10**) $POCl_3$, pyridine, imidazole, 70−90%; (c) TFA, CH_2Cl_2, TFA or HCl in Et_2O or EtOAc, 70−90%.

Standard conditions were employed to couple the enantiomerically pure L-*cis*-4,5-cyclopropylprolineamide nucleus (**8**) to give the corresponding Boc-protected dipeptides in good to excellent yield.[21] Dehydration[14b,22] ($POCl_3$, pyridine, imidazole) of the amide and removal[23] of the N-terminal Boc protecting group (TFA or HCl) gave the proline dipeptide (**12**) in high yield. Similar protocols were used for the L-*cis*-3,4-methanoproline fragment **10** and the L-4,5-*trans*-methanoproline compound **9**. The known (−)-(2*S*,3*R*)-methanoprolinenitrile (**11**) was prepared according to the method of Hercout.[20a] In this instance, the dehydration reaction was performed prior to introduction of the isoleucine fragment.

Preparation of a library was undertaken to probe structure−activity relationships between the N-terminal amino acid residue and the *cis*-4,5-methanoprolinenitriles. These inhibitors were generated in a three-step sequence in parallel array format in a manner similar to that described in Scheme 1. Initial reaction of the Boc-protected amino acid with methanoprolineamide, EDAC, and DMAP in dichloromethane, and subsequent purification through an SCX ion exchange cartridge, gave good to excellent yields of coupled dipeptides. Dehydration and acid-promoted deprotection (TFA in dichloromethane) yielded the inhibitors as TFA salts. Further purification of the final products was easily accomplished by preparative reverse-phase HPLC or by trituration with Et_2O.

Holmberg has prepared *tert*-alkylmalonic acid derivatives through a $TiCl_4$-mediated Knoevenagel process and subsequent copper-assisted conjugate addition of a Grignard reagent or conjugate reduction. Following this method (Scheme 2), diesters can be converted to the protected amino acids in three steps.[24] This methodology provided an approach to the cycloalkylglycine amino acid derivatives **20**. First, the malonic acid diesters **17** were subjected to conjugate addition of a methyl group or hydride and then hydrolyzed to the corresponding monoacids **18**. Subsequent Curtius rearrangement of **18** by treatment with diphenylphosphoryl azide, followed by trapping of the intermediate isocyanate with benzyl alcohol, provided the Cbz adducts **19**. Finally, the esters were hydrolyzed to give the amino acids **20** in racemic form. The racemic Boc-protected acids **20** were then coupled to the L-*cis*-4,5-methanoprolineamide group.

Scheme 2[a]



[a] (a) $TiCl_4$, THF, CCl_4, diethyl malonate, 0 °C, then pyridine, 0 °C to room temp, 68%; (b) MeMgI, CuCl, Et_2O, 0 °C, 69%; (c) NaOH, THF, EtOH, 78%; (d) (i) diphenylphosphorylazide, NEt_3, PhH, reflux; (ii) BnOH, reflux, 18 h, 100%; (e) H_2, $Pd(OH)_2$, EtOAc, 100%; (f) $(Boc)_2O$, K_2CO_3, THF, H_2O, 92%, two steps; (g) NaOH, MeOH, THF, room temp, then aqueous HCl, 95%.

Processing as previously described (Scheme 1) gave a mixture of diastereomers that were separated at the nitrile stage by silica gel flash chromatography. The later-eluting isomer in each case was consistently identified as the desired L,L-dipeptide.[25]

Results and Discussion

All compounds were tested in vitro against purified porcine DPP-IV. Inhibition was determined against the substrate H-Ala-Pro-*p*NA. Production of *p*-nitroaniline (*p*NA) was measured at 405 nm over 15 min. A comparison of methanoproline-derived isoleucine N-terminal dipeptides shows that the enzyme inhibitory activity is critically dependent on both the position and the orientation of the methano bridge (Table 1). The presence of the methano bridge on the trans side of the prolinenitrile (e.g., **22**, **23**) resulted in a significant loss of activity relative to the unsubstituted prolinenitrile **21**. This result was consistent with early reports where insertion of a methyl group at the 2-postion of 2-cyanopyrrolidides resulted in a 2000-fold decrease in activity.[26] In contrast, when the methano bridge was oriented cis to the nitrile at either the 4,5- or 3,4-position, inhibitory activity was only slightly diminished. This is clearly illustrated with *cis*-4,5-methano inhibitors **24** and **26** and *cis*-3,4-methano inhibitors **25** and **27**, where inhibitory potency resides in the 20 nM range. A more complete exploration of N-terminal amino acids reveals that increasing the degree of β-branching to that of *tert*-Leu (e.g., **29**) further increases potency in the 4,5-methano series to that of the prolinenitrile version (**28**). Replacement of these alkyl substituents with aromatic residues such as Phe (**31**) or Trp (**32**) in the N-terminal position significantly eroded potency. Alkyl substitution on the terminal amine was generally ill-tolerated in this series (e.g., **33**−**35**), though it would appear that the relatively more accessible N-terminus found in proline derivative **34** is capable of restoring a modest degree of inhibitory activity. Replacement of Leu and *tert*-Leu side chains with medium-ring cycloalkyl and methylcycloalkyl (**37**−**42**) generally led to inhibitors with comparable or slightly improved activity, though potency dropped steadily with increasing larger ring size (data not shown). The Cp-Gly and Me-Cp-Gly derived analogues **38** and **41** were among the most potent compound prepared in this series, exhibiting K_i values of 4 and 7 nM, respectively.

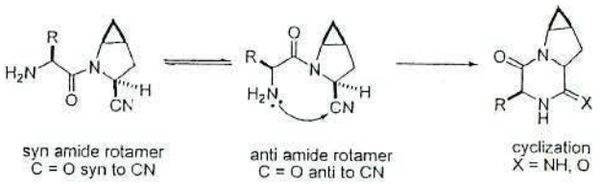
Table 1. In Vitro Inhibition Constants for Porcine DPP-IV and Solution Stability Half-Lives for Prolinenitrile DPP-4 Inhibitors



compd	N-terminal amino acid[a]	substituted prolinenitrile	K_i (nM)[b]	stability, $t_{1/2}$ (h)[c]
21	Ile	prolinenitrile	2 ± 0.5	5
22	Ile	*trans*-4,5-	1620 ± 80	
23	Ile	*trans*-2,3-	7500 ± 200	
24	Ile	*cis*-4,5-	25 ± 1	22
25	Ile	*cis*-3,4-	15 ± 1	4
26	Val	*cis*-4,5-	29 ± 1	28
27	Val	*cis*-3,4-	12 ± 1	2
28	*tert*-Leu	prolinenitrile	8 ± 0.5	27
29	*tert*-Leu	*cis*-4,5-	7 ± 0.5	42
30	*tert*-Leu	*cis*-3,4-	14 ± 1	4
31	Phe	*cis*-4,5-	65 ± 3	
32	Trp	*cis*-4,5-	230 ± 10	
33	*N*-Me-Val	*cis*-4,5-	1940 ± 80	
34	Pro	*cis*-4,5-	107 ± 5	
35	Pip	*cis*-4,5-	10000	
36	Met	*cis*-4,5-	135 ± 10	
37	Cb-Gly	*cis*-4,5-	12 ± 0.5	
38	Cp-Gly	*cis*-4,5-	4 ± 0.5	
39	Ch-Gly	*cis*-4,5-	15 ± 1	19
40	(1-Me-Cb-1-yl)-Gly	*cis*-4,5-	11 ± 0.5	
41	(1-Me-Cp-1-yl)-Gly	*cis*-4,5-	7 ± 0.5	24
42	(1-Me-Ch-1-yl)-Gly	*cis*-4,5-	8 ± 0.5	

[a] Cb = cyclobutyl; Cp = cyclopentyl; Ch = cyclohexyl. [b] Values represent the mean ± SEM and are at least triplicate determinations. [c] Solution stability data are measured at 39.5 °C and pH 7.2 in phosphate buffer.

Scheme 3



Solution Stability. After the discovery that the L-*cis*-4,5- and L-*cis*-3,4-methanoprolinenitriles were potent inhibitors of DPP-IV in vitro, a comparative study was initiated to investigate aqueous solution stability of these analogues. The N-terminal valine, isoleucine, and *tert*-leucine dipeptide nitriles were selected in order to make direct comparisons between methanoprolinenitrile and unsubstituted prolinenitrile compounds with respect to solution stability. Reaction rates were monitored by following the disappearance of starting material on reverse-phase HPLC at pH 7.2 and 39.5 °C in phosphate buffer. HPLC mass spectral analysis revealed that the two major products that formed during the stability experiments had either an identical mass or an M + 1 mass to the parent starting material. These data are consistent with the formation of intramolecular cyclization products, with the initial cyclic imidate (X = NH) surrendering to the diketopiperazine (X = O) upon hydrolysis (Scheme 3).

Two interesting aspects of the solution half-life data should be noted. The first is that there is increased solution stability associated with the *cis*-4,5-methanoprolinenitrile derivatives when compared to either the

cis-3,4-methanoprolinenitrile or the unadorned prolinenitrile compounds. For instance, in the case where the N-terminal amino acid is isoleucine, the isomeric 4,5-methano-substituted compound **24** has a solution half-life of 22 h, which is 5.5-fold longer than the analogous 3,4-methano-substituted compound **25** and approximately 4.5-fold longer than the unadorned prolinenitrile analogue **21**. The second feature is that there is a strong correlation between steric size at the β-position of the N-terminal amino acid and relative solution stability. Increasing the degree of branching at the β-position of the alkylglycine substituent increases solution stability. The most stable compounds within their respective prolinenitrile series have the *tert*-Leu N-terminal amino acid fragment in common. For example, unadorned prolinenitrile **28** ($t_{1/2}$ = 27 h) is more stable than its less branched isomer **21** ($t_{1/2}$ = 5 h). Similarly, *cis*-4,5-methanoprolinenitrile **29** ($t_{1/2}$ = 42 h) is more stable than the less branched dipeptidenitriles **24** and **39** ($t_{1/2}$ = 22 and 19 h, respectively), though the magnitude of the effect of increased β-branching in this series appears to be blunted by the inherent baseline stability imparted by the methano bridge. This observation is in agreement with data reported by Coutes[12a] and Snow[27] where the rates of cyclization for Xaa-boroproline dipeptides were shown to be Gly-BoroPro > Ala-BoroPro > Val-BoroPro.

Computational Analysis. Computational analysis was undertaken to more fully understand the relative stabilities of the methanoprolinenitriles. Ground-state conformations were generated for methanoprolinenitrile and prolinenitrile forms of the N-terminal *tert*-leucine dipeptide compounds. The calculated ground-state structure for the *tert*-leucine dipeptidenitrile is identical to the conformation observed through single-crystal X-ray structural analysis[28] of the TFA salt of **29** (rms = 0.1 Å for calculated and observed heavy atoms; see Figure 2, lower structure). Both have the same syn conformation around the amide bond, characterized by a small C(2)−N−C(8)=O torsional angle (−5° and +2° for the TFA structure). It is of additional interest that a similar conformation has been observed in several recently disclosed cocrystal structures of DPP-IV/inhibitor complexes.[29]

In addition to the syn conformation, there is a calculated local low-energy minimum where the reactive amine and nitrile are close to each other; in this anti conformation (Figure 2, upper structure), the C(2)−N−C(8)=O torsional angle is 180°. Moreover, the angle between the amine N and the C≡N group is 109° ± 1° and the distance between the these reactive partners is 2.95 Å. It is therefore reasonable to assume that the observed intramolecular cyclization is initiated from this conformation. The value of 109° between the amine group and the nitrile is in close agreement with the hypothetical angle of attack of at least 108° reported by Baxter and Connor.[30] It was envisioned that the relative energetic differences between the global minimum and the reactive local minimum would represent a means to evaluate the relative stabilities of compounds in solution.

The calculated conformations and their relative energies can be used to examine the basis for two aspects of the experimental compound stability: the increase in stability due to side chain bulk (specifically β-branching) and the increase in stability upon conversion from prolinenitrile to *cis*-4,5-methanoprolinenitrile. Calculated relative energies between the ground-state conformation and the local low-energy minimum conformation that brings the reactive amine and nitrile in proximity are presented in Table 2 for the methanoprolinenitrile and prolinenitrile forms of N-terminal *tert*-leucine and alanine dipeptidenitriles, as well as for the same prolinenitriles with a simple acetamide cap.

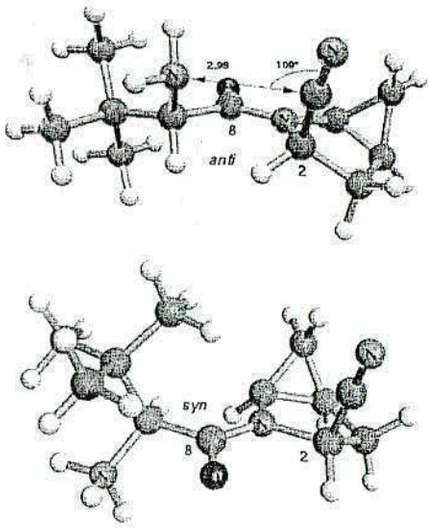


Figure 2. The upper structure depicts the local low-energy minimum for **29** where the reactive amine is close to the nitrile (anti conformation). The lower structure is the solid-state conformation observed in the X-ray crystallographic structure of the TFA salt of compound **29** (syn conformation). Two independent cations were observed in the crystal structure, though because these have identical conformations, only one is shown for purposes of clarity. Carbon atoms C(2) and C(8) are labeled.

Conformational Stability Due to Side Chain Bulk. The values in the first column of Table 2 compare the conformational energy differences between the ground state and the geometry where internal cyclization could occur for the unsubstituted prolinenitrile series. The ab initio (G98) results are expected to be considerably more accurate than the force field values and indicate that the energy required to assume the anti conformation increases with side chain bulk (e.g., 0.3, 1.9, 2.8 kcal/mol for no side chain, the alanine side chain, and the *tert*-leucine side chain, respectively). The force field energy results agree qualitatively with the ab initio values and suggest that the primary contribution is due to van der Waals interactions. Examination of the structures reveals extremely close contacts between two of the side chain methyl groups and the carbonyl oxygen in the anti conformation (approximately 3 Å each) that would increase the energy barrier for internal cyclization and thus lead to greater stability. A similar trend is observed for increasing side chain bulk in the methano-substituted series (column 2), and these values are in good agreement with the solution data where increased β-branching enhances stability.

Conformational Stability Due to Methano Substitution. As shown in the third column of Table 2, the ab initio (G98) energy calculations indicate that the

Table 2. Calculated Energy[a] Differences between the Calculated Ground State and the Local Low-Energy Minimum Required for Cyclization



28 A = *tert*-Leu
43 A = Ala
45 A = Ac

29 A = *tert*-Leu
44 A = Ala
46 A = Ac

28 (Prolinenitrile) and **29** (Methanoprolinenitrile) (A = *tert*-Leu)

method interaction	ΔH(**28**) [b]	ΔH(**29**) [b]	$\Delta\Delta H$(**29** − **28**)
G98 ab initio	2.8	3.4	0.6
Insight CFF force field			
total nonbond	3.5	4.2	0.7
van der Waals	3.3	3.9	0.6
electrostatic	0.2	0.3	0.1

43 (Prolinenitrile) and **44** (Methanoprolinenitrile) (A = Ala)

method interaction	ΔH(**43**) [b]	ΔH(**44**) [b]	$\Delta\Delta H$(**44** − **43**)
G98 ab initio	1.9	2.6	0.6
Insight CFF force field			
total nonbond	3.3	3.9	0.6
van der Waals	2.9	3.4	0.6
electrostatic	0.4	0.4	0.0

45 (Prolinenitrile) and **46** (Methanoprolinenitrile) (A = Ac)

method interaction	ΔH(**45**) [b]	ΔH(**46**) [b]	$\Delta\Delta H$(**46** − **45**)
G98 ab initio	0.3	0.9	0.6
Insight CFF force field			
total nonbond	−0.2	0.0	0.2
van der Waals	−0.4	−0.2	0.2
electrostatic	0.2	0.3	0.1

[a] Energies are for the *cis*-4,5-methanoprolinenitrile and prolinenitrile versions of the compounds and are given in kcal/mol. [b] Energies are for the anti conformation (Scheme 3 and Figure 2 upper structure) relative to the global minimum conformation, which corresponds to the syn geometry in Scheme 3 and Figure 2 lower structure.

addition of the methano bridge increases the energy barrier toward adopting the conformation required for cyclization by approximately 0.6 kcal/mol for the N-terminal *tert*-leucine dipeptide compound as well as for the alanine dipeptide and acetamide compounds. The lack of dependence on the nature of the side chain suggests that the observed increase in stability of the *cis*-4,5-methano compounds is due to a local interaction between the methano bridge and the N-terminal amino acid that favors the ground state relative to the anti conformation where cyclization is initiated. The force field energy analysis (Insight CFF) results also agree qualitatively, implying that van der Waals interactions are primarily responsible for the increase in energy. These conclusions are supported by the cyclization rate differences between the isomeric isoleucine derivatives **24** ($t_{1/2}$ = 22 h) and **21** ($t_{1/2}$ = 5 h), where a 4.5-fold increase in stability is observed for the methanoprolinenitrile. This increase in stability is in fair agreement with the calculated value of 0.6 kcal/mol. The calculated $\Delta\Delta H$ and observed solution half-life results support contributions to stability from both β-branching and the presence of the 4,5-methano bridge on the pyrrolidine ring.

In Vivo Activity. In vivo evaluation of DPP-IV inhibitors has supported the connection between DPP-IV inhibition, increases in plasma insulin levels, and an improvement in glucose tolerance.[31] Compounds **29** and **41** were potent inhibitors of DPP-IV in vitro and demonstrated excellent solution stability. As such, these inhibitors were selected to determine the effects of DPP-IV inhibition in vivo on glucose tolerance and insulin secretion in Zucker$^{fa/fa}$ rats. An oral glucose tolerance test (oGTT) in the Zucker$^{fa/fa}$ rat is a frequently used model of hyperglycemia in type 2 diabetes and obesity research. Zucker$^{fa/fa}$ rats are severely hyperphagic, extremely obese, markedly insulin-resistant, and mildly hyperglycemic because of a mutation and loss of function of the leptin receptor gene.[32,33] Fasted male Zucker$^{fa/fa}$ rats were dosed orally with water or with inhibitors **29** and **41** (3 μmol/kg), and an oGTT was conducted 0.5 h after the dosing. Plasma DPP-IV activity, glucose, and insulin levels were then monitored over a 2 h period. Figures 3−5 show the ex vivo plasma DPP-IV activity, insulin response, and glucose excursion curves in response to an oral glucose challenge (2 g/kg). Animals in the control group reached peak plasma glucose levels 60 min after glucose administration, at which point the drug-treated animals exhibited a 30−35% decrease in glucose levels compared to controls (control animals, 356 mg/dL; compound **29** treated animals, 226 mg/dL; compound **41** treated animals, 245 mg/dL). Glucose levels were significantly reduced in the drug-treated animals from 30 min onward, with maximal reductions in glucose observed at 90 min (−34% to −38%). Plasma DPP-IV activity was maximally suppressed (60%) 30 min after dosing (Figure 3), and the effects of these inhibitors were sustained throughout the course of the experiment (60−35%). The insulin response to oral glucose was also enhanced by treatment with DPP-IV inhibitors (Figure 4), demonstrating the link between the glucose-lowering effects and DPP-IV inhibition of these compounds.

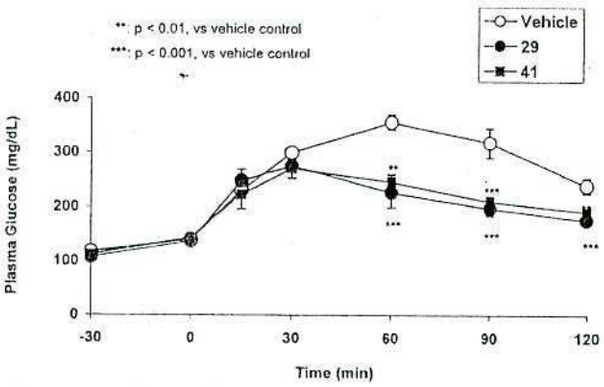


Figure 3. Effects of inhibitors **29** (●) and **41** (■) dosed at 3 μmol/kg po versus vehicle control (○) on plasma DPP-IV activity in Zucker$^{fa/fa}$ rats.

Interestingly, a significant decrease in plasma glucose levels occurred when DPP-IV activity in plasma was inhibited only by 35−60%. This finding suggests that it may not be necessary to completely suppress plasma DPP-IV activity in order to achieve antihyperglycemic efficacy in type 2 diabetics. However, differences may exist in the inhibition of the turnover of native substrates such as GLP-1 compared with that of the pseudosubstrate used in this assay, and potential assay

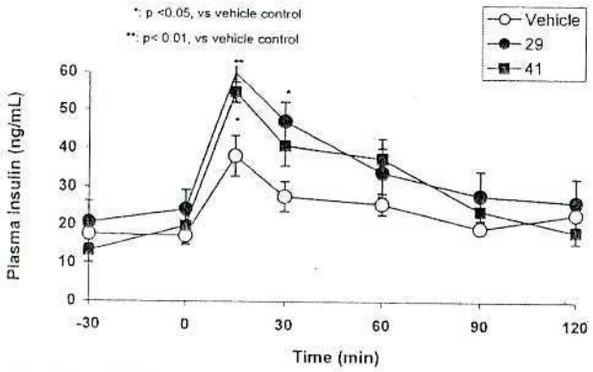


Figure 4. Effects of inhibitors **29** (●) and **41** (■) dosed at 3 μmol/kg po versus vehicle control (○) on plasma glucose after an oGTT in Zucker$^{fa/fa}$ rats.

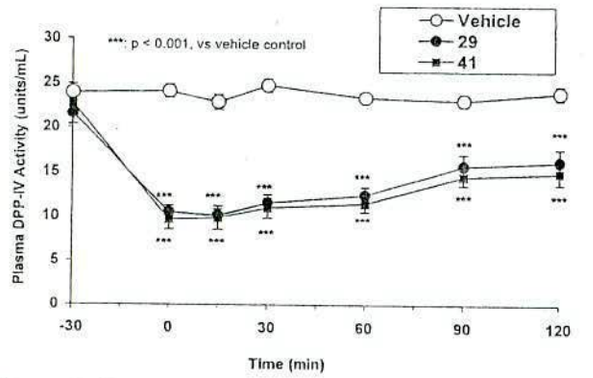


Figure 5. Effects of inhibitors **29** (●) and **41** (■) dosed at 3 μmol/kg po versus vehicle control (○) on plasma insulin after an oGTT in Zucker$^{fa/fa}$ rats.

artifacts relating to the kinetic aspects of certain inhibitors cannot be ruled out at present.

Conclusion

We have demonstrated that the prolinenitrile fragment of previously reported DPP-IV inhibitors can be replaced with either a *cis*-3,4-methano- or a *cis*-4,5-methanoprolinenitrile ring system to provide novel and highly potent DPP-IV inhibitors. Solution stability studies demonstrate that introduction of either a sterically bulky amino acid side chain on the N-terminal amino acid or a *cis*-4,5-methano bridge to the prolinenitrile moiety significantly enhances solution stability, minimizing a known intramolecular cyclization pathway. The greatest improvement in stability is observed when both of these structural features are present and at work in concert. This added stability has the potential to beneficially impact the chemical and formulation stability of cyanopyrrolidide-based pharmaceuticals. In many cases, the presence of a β-branched amino acid also provides increased inhibitory potency as well as solution stability. This class of inhibitors has been shown to be effective in suppression of prandial glucose elevations after an oral glucose challenge. These initial findings are being used as the basis for the development of DPP-IV inhibitors with even greater stability and in vivo efficacy for the treatment of diabetes and impaired glucose homeostasis through potentiation of meal-induced levels of GLP-1 (7−36) and insulin.

Experimental Section

General Chemical Procedures. All reactions were carried out using oven-dried or flame-dried round-bottomed (rb) flasks and glassware under a static atmosphere of argon or nitrogen, and the mixtures were stirred magnetically unless otherwise noted. All reagents used were of commercial quality and were obtained from Aldrich Chemical Co., Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., or Acros Chemical Co. All reactions were carried out using commercially available anhydrous solvents from Aldrich Chemical Co. or EM Science Chemical Co. unless otherwise noted. "Brine" refers to a saturated aqueous solution of NaCl. Unless otherwise specified, solutions of common inorganic salts used in workups are aqueous solutions. ^{1}H (500 MHz) and ^{13}C (125 MHz) NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-ECP500 spectrometer, and ^{1}H (400 MHz) and ^{13}C (100 MHz) spectra were recorded on a JEOL GSX400 spectrometer. Chemical shifts are given in parts per million (ppm) downfield from internal reference tetramethylsilane in δ units, and coupling constants (J values) are given in hertz (Hz). Selected data are reported in the following manner: chemical shift; multiplicity; coupling constants; assignment. Elemental analyses were performed by the Analytical Chemistry department at Bristol-Myers Squibb. Melting points were taken on a Hoover Uni-melt melting point apparatus and are uncorrected. Boiling points are reported uncorrected. Kügelrohr distillations were performed using a Büchi GKR-51 apparatus, and reported boiling points correspond to uncorrected oven air bath temperatures. Optical rotations were obtained on a Perkin-Elmer 241 polarimeter using a cell 1 dm in length and are reported as follows: $[\alpha]^{temp}_{wavelength}$ (concentration in g/100 mL, solvent). All flash chromatographic separations were performed using E. Merck silica gel (particle size, 0.040−0.063 mm). Reactions were monitored by TLC using 0.25 mm E. Merck silica gel plates (60 F_{254}) and were visualized using UV light and 5% phosphomolybdic acid in 95% EtOH, or by sequential treatment with 1 N HCl in CH_3OH followed by ninhydrin staining. LC/MS data were recorded on a Shimadzu LC-10AT equipped with an SIL-10A injector, an SPD-10AV detector normally operating at 220 nm and interfaced to a Micromass ZMD mass spectrometer. LC/MS or HPLC retention times are reported using a Phenomenex Luna C-18 4.6 mm × 50 mm column, with elution with a 4 min gradient of 0−100% solvent B, where solvent A is 10:90:0.1 CH_3OH−H_2O−TFA and solvent B is 90:10:0.1 CH_3OH−H_2O−TFA (HPLC, method 1). Other HPLC methods include the following: method 2, YMC S-5 C-18 4.6 mm × 50 mm, 0−100% B, elution with a 4 min gradient of 0−100% solvent B, where solvent A is 10:90:0.1 CH_3CN−H_2O−TFA and solvent B is 90:10:0.1 CH_3CN−H_2O−TFA; method 3, Zorbax SB C-18 4.6 mm × 75 mm column, elution with an 8 min gradient of 0−100% solvent B, where solvent A is 10:90:0.1 CH_3OH−H_2O−H_3PO_4 and solvent B is 90:10:0.1 CH_3OH−H_2O−H_3PO_4. All solvents were removed by rotary evaporation under vacuum using a standard rotary evaporator equipped with a dry ice condenser. All filtrations were performed using vacuum unless otherwise noted.

Representative Example of Preparation: General Method A. *N*-Boc-L-*cis*-4,5-methanoprolineamide. To a solution of *N*-Boc-4,5-methanoproline[18b] (1.20 g, 5.28 mmol) in THF (20 mL) at −15 °C was added 4-methylmorpholine (0.71 mL, 6.50 mmol) and then isobutyl chloroformate (0.78 mL, 6.00 mmol) over 5 min. The reaction mixture was stirred at −15 °C for 30 min, cooled to −30 °C, and then treated with a solution of NH_3 in dioxane (50 mL, 25 mmol). The reaction mixture was stirred at −30 °C for 0.5 h, warmed to room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with citric acid solution (pH 4) and extracted with Et_2O (3 × 50 mL). The combined organic fractions were washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with EtOAc to give 1.00 g (84%) of the title compound. ^{1}H NMR and ^{13}C NMR signals were very broad and poorly defined as a result of carbamate rotamers. Anal. ($C_{11}H_{18}N_2O\cdot0.4H_2O$) C, H, N.

L-*cis*-4,5-Methanoprolineamide TFA Salt (8). To a solution of *N*-Boc-4,5-methanoprolineamide (0.90 g, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C was added TFA (3 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 18 h and concentrated under reduced pressure to give 0.98 g (100%) of the title compound as an oil that solidified upon prolonged standing. Alternatively, the protected material can be treated with HCl(g) in EtOAc to give a white powder. Data for HCl salt: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.78 (m, 1H), 0.95 (q, J = 8.0, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 14.1, 3.0, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 11.1, 3.0, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 10.7, 18.8, 33.3, 38.3, 62.2, 170.3. Anal. ($C_6H_{10}N_2O\cdot1.03HCl\cdot0.10H_2O$) C, H, N, Cl.

Amides Prepared from Known Carboxylic Acids by Method A. 1-*trans*-4,5-Methanoprolineamide TFA Salt (9). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.89 (q, J = 6.0, 1H), 0.95 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.18 (td, J = 5.0, 11.4, 1H), 2.59 (dd, J = 8.1, 13.2, 1H), 3.47 (td, J = 2.5, 6.6, 1H), 4.01 (dd, J = 8.1, 10.8, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 7.1, 17.0, 32.0, 36.1, 58.3, 118.6 (q, J = 263.5), 163.0 (q, J = 35.4), 172.0. Anal. ($C_6H_{10}N_2O\cdot1.00TFA$) C, H, N, F.

L-*cis*-3,4-Methanoprolineamide TFA Salt (10). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.60 (m, 1H), 0.75 (q, J = 7.5, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.45 (d, J = 10.9, 1H), 3.49 (dd, J = 11.0, 3.5, 1H), 4.44 (d, J = 4.3, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 5.3, 17.5, 20.4, 62.5, 170.4 (TFA not observed). Anal. ($C_6H_{10}N_2O\cdot1.30TFA$) C, H, N, F.

L-2,3-Methanoprolinenitrile HCl Salt (11). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 1.55 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.15 (m, 1H).

Representative Example of Preparation: General Method B. 1-*tert*-Leucinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (29). An oven-dried 15 mL test tube was charged with the L-*cis*-4,5-methanoprolineamide TFA salt (56 mg, 0.22 mmol), *N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-*tert*-leucine (53 mg, 0.23 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (0.11 g, 0.88 mmol), and CH_2Cl_2 (4 mL). The mixture was treated with 1-[(3-(dimethyl)amino)propyl]-3-ethylcarbodiimide (84 mg, 0.44 mmol), and the tube was sealed under a nitrogen atmosphere. The tube was placed in a shaker and shaken overnight. The product was purified by solid-phase extraction using a United Technology SCX column (2 g of sorbent in a 6 mL column) by loading the material on an SCX ion exchange column and successively washing with CH_2Cl_2 (5 mL), 1:3 $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (5 mL), 1:2 $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (5 mL), and 1:1 $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (10 mL). The product-containing fractions were concentrated under reduced pressure to give the desired amide. Further purification by reverse-phase preparative HPLC on a YMC S5 ODS 20 mm × 250 mm column gave the desired amide (50 mg, 68% yield). Purification conditions were the following: gradient elution from 30:70:0.1 CH_3OH-H_2O-TFA to 90:10:0.1 CH_3OH-H_2O-TFA over 15 min; flow rate, 20 mL/min; detection wavelength, 220 nm; retention time, 14 min. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.87 (m, 1H), 1.08 (s + m, 10H), 1.44 (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 2.01 (dd, J = 13.7, 3.5, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.77 (dd, J = 11.8, 3.2, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 14.6, 18.4, 27.1, 28.7, 31.4, 36.4, 39.9, 60.4, 62.7, 80.7, 157.9, 172.4, 176.7.

An oven-dried 15 mL test tube was charged with the *N*-Boc-*tert*-leucine-*cis*-4,5-methanoprolineamide (50 mg, 0.15 mmol), imidazole (31 mg, 0.46 mmol), and pyridine (1 mL). The tube was sealed under nitrogen atmosphere and cooled to −30 °C. Slow addition of $POCl_3$ (141 mg, 88 μL, 0.92 mmol) gave after mixing a thick slurry. The tube was mixed at −30 °C for 1 h, and the volatiles were evaporated. The product was purified by solid-phase extraction using a United Technology silica extraction column (2 g of sorbent in a 6 mL column) by loading the material on a silica column and successively washing with CH_2Cl_2 (5 mL), 5:95 $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (5 mL), 7:93 $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (5 mL), and 12:88 $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (10 mL). The product-containing fractions were pooled and concentrated under reduced pressure to give the *N*-Boc-protected nitrile compound (46 mg, 96%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.88 (m, 1H), 1.08 (s + m, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.94 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.5, 2.5, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 11.2, 2.2, 1H).

An oven-dried 15 mL test tube was charged with the *N*-Boc-*tert*-leucine-4,5-methanoprolinenitrile (45 mg, 0.14 mmol), CH_2Cl_2 (1 mL), and TFA (1 mL). The reaction mixture was vortexed for 40 min at room temperature, diluted with toluene (4 mL), and concentrated under reduced pressure to a thick oil. The product was purified by reverse-phase preparative HPLC on a YMC S5 ODS 20 mm × 250 mm column to give 14 mg (35%) of the title compound. Purification conditions were the following: gradient elution from 10:90:0.1 CH_3OH-H_2O-TFA to 90:10:0.1 CH_3OH-H_2O-TFA over 18 min; flow rate, 20 mL/min; detection wavelength, 220 nm; retention time, 10 min. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73 (m, 1H), 1.05 (s + m, 10H), 1.99 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 13.5, 2.2, 1H), 2.50 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 5.26 (dd, J = 10.5, 2.2, 1H), 8.20 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 12.7, 17.3, 25.9, 29.8, 34.2, 37.6, 45.0, 57.6, 118.0 (q, J = 280), 119.5, 157.5 (q, J = 38), 166.7.

L-*tert*-Leucinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile HCl Salt (29). An oven-dried 15 mL test tube was charged with *N*-Boc-*tert*-leucine-4,5-methanoprolinenitrile (0.45 mg, 0.14 mmol) and Et_2O (1 mL) and was treated with a 2 N HCl solution in Et_2O (1 mL). The reaction mixture was vortexed for 15 min at room temperature and concentrated under reduced pressure to a white powder. The product was purified by trituration with Et_2O, collected, and dried under vacuum to give the title compound (25 mg, 85%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.91 (m, 1H), 1.13 (s + m, 10H), 2.00 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 14.0, 2.2, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 5.26 (dd, J = 10.5, 2.2, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 14.1, 19.1, 26.7, 31.4, 35.7, 39.4, 46.9, 60.1, 120.4, 168.1. Anal. ($C_{12}H_{20}ClN_3O\cdot0.25H_2O$) C, H, N.

Dipeptide Nitriles Prepared by General Method B. L-Isoleucine-L-prolinenitrile HCl Salt (21). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.99 (t, J = 7.2, 3H), 1.10 (d, J = 6.6, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.90−2.45 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.81 (d, J = 8.0, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 11.7, 15.3, 25.1, 26.4, 30.9, 37.8, 48.0, 57.4, 119.2, 169.1. Anal. ($C_{11}H_{19}N_3O\cdot1.00HCl\cdot0.5H_2O$) C, H, N.

L-Isoleucinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (24). ^{1}H NMR (D_2O, 500 MHz) δ 0.90 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.3, 3H), 1.12 (d, J = 7.3, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 13.8, 2.8, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.73 (td, J = 6.4, 2.8, 1H), 4.46 (d, J = 9.1, 1H), 5.32 (dd, J = 11, 2.8, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 125 MHz) δ 10.9, 13.7, 14.9, 18.5, 23.6, 30.1, 35.5, 38.0, 47.0, 56.9, 116.6 (q, J = 290), 119.8, 163.2 (q, J = 35), 165.4. HPLC: method 3; t_R = 2.49 3.03 min. HRMS (FAB) m/z: [M + H]$^+$ calcd for $C_{12}H_{20}N_3O$, 222.1606; found, 222.1606.

L-Valinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (26). ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.93 (m, 1H), 1.07 (d, J = 7.1, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.1, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 13.8, 3.0, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.82 (td, J = 6.0, 2.5, 1H), 4.39 (d, J = 5.0, 1H), 5.16 (dd, J = 11.0, 2.2, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 14.3, 17.4, 19.4, 30.9, 31.8, 38.7, 47.6, 58.5, 120.8, 168.9. HPLC: method 2; t_R = 0.89 min. HRMS (FAB) m/z: [M + H]$^+$ calcd for $C_{11}H_{17}N_3O$, 208.1450; found, 208.1447.

L-*tert*-Leucinyl-L-prolinenitrile TFA Salt (28). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 1.13 (s, 9H), 1.90−2.45 (m, 4H), 3.72 (t, J = 6.3, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.81 (d, J = 8.0, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) 26.7, 26.8, 31.2, 35.9, 48.2, 60.5, 119.4 (q, J = 248), 119.5, 163.2 (q, J = 46), 169.1. Anal. ($C_{11}H_{19}N_3O\cdot1.00TFA$) C, H, N, F.

L-Phenylalaninyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (31). ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.31 (m, 1H), 0.66 (dd, J = 8.5, 6.5, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 13.8, 2.5, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.73 (t, J = 6.6, 1H), 5.10 (dd, J = 10.2, 2.2, 1H), 7.32 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 13.7, 18.7, 31.9, 38.4, 38.7, 47.6, 54.3, 118.0 (q, J = 280), 120.0, 129.4, 130.7, 131.3, 135.1, 164.0 (q, J = 43), 168.0. HPLC: method 2; t_R = 1.33 min. HRMS (FAB) m/z: [M + H]$^+$ calcd for $C_{15}H_{17}N_3O$, 256.1450; found, 256.1445.

L-Tryptophanyl-L-*cis*-4',5-methanoprolinenitrile TFA Salt (32). ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.00 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 13.8, 2.2 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 4.71 (t, J = 6.6, 1H), 5.00 (dd, J = 10.5, 2.2, 1H), 7.00 (t, J = 7.2, 1H), 7.07 (t, J = 7.7, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.2, 1H), 7.56 (d, J = 7.7, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 13.4, 18.6, 28.8, 31.8, 38.9, 47.4, 53.4, 107.7, 113.1, 119.2, 120.5, 120.9, 123.3, 126.2, 128.9, 138.9, 169.5. HPLC: method 2; t_R = 1.39 min. HRMS (FAB) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{17}H_{18}N_4O$, 295.1559; found, 295.1558.

L-*N*-Methylvalinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (33). ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.94 (m, 1H), 1.11 (m + d, J = 7.2, 4H), 1.18 (d, J = 7.2, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 13.8, 2.3, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.85 (td, J = 6.0, 2.7, 1H), 4.42 (d, J = 5.0, 1H), 5.20 (dd, J = 10.5, 2.2, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 14.4, 18.3, 19.0, 19.5, 31.4, 31.8, 33.8, 38.8, 47.6, 66.8, 120.7, 167.5. HPLC: method 2; t_R = 0.87 min. HRMS (FAB) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{19}N_3O$, 222.1606; found, 222.1604.

L-Prolinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (34). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.93 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 2.38 (dd, J = 13.8, 2.2, 1H), 2.66 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.75 (td, J = 6.0, 2.7, 1H), 4.85 (t, J = 8.8, 1H), 5.11 (dd, J = 12.6, 2.2, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 14.1, 19.2, 25.4, 29.8, 30.0, 32.0, 38.3, 47.8, 61.1, 120.7, 168.4. HPLC: method 2; t_R = 0.48 min. HRMS (FAB) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{11}H_{15}N_3O$, 206.1296; found, 206.1293.

L-Pipecolinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (35). ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.93 (m, 1H), 1.12 (q, J = 6.5, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.60–2.10 (m, 3H), 2.35 (dd, J = 14.0, 2.5, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.45 (d, J = 11.0, 1H), 3.56 (t, J = 5.0, 1H), 3.68 (t, J = 4.5, 1H), 3.76 (m,-1H), 4.48 (dd, J = 12.5, 3.5, 1H), 5.06 (dd, J = 10.5, 2.5, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 13.5, 16.5, 21.0, 21.7, 25.5, 29.1, 34.2, 40.5, 47.8, 61.4, 118.5 (q, J = 289), 120.7, 166.3 (q, J = 36), 171.1. HPLC: method 1; t_R = 0.85 min. MS m/z 220 $[M + H]^+$.

L-Methioninyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (36). ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.93 (m, 1H), 1.13 (q, J = 7.1, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.36 (dd, J = 13.8, 2.0, 1H), 2.66 (m, 3H), 3.79 (td, J = 6.0, 3.0, 1H), 4.68 (dd, J = 7.0, 4.5, 1H), 5.15 (dd, J = 10.5, 2.0, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 13.9, 15.2, 19.0, 29.6, 30.3, 31.4, 38.1, 47.4, 52.4, 120.4, 168.4. HPLC: method 1; t_R = 1.18 min. MS m/z 240 $[M + H]^+$.

(*S*)-Cyclobutylglycinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (37). ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 0.85 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.92 (m, 7H), 2.30 (dd, J = 14.1, 2.2, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.45 (d, J = 8.4, 1H), 5.06 (dd, J = 10.8, 2.4, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 400 MHz) δ 13.8, 17.8, 18.3, 24.5, 24.7, 30.1, 38.0, 46.8, 55.1, 119.9, 168.3. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{17}N_3O$, 220.145; found, 220.144. HPLC: method 1: t_R = 1.26 min. Anal. ($C_{12}H_{17}N_3O$·1.00TFA·0.67H_2O) C, H, N, F.

(*S*)-Cyclopentylglycinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (38). ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 0.86 (m, 1H), 1.04 (q, J = 7.1, 1H), 1.25–1.80 (m, 8H), 1.93 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.5, 2.6, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.70 (td, J = 6.1, 2.6, 1H), 4.43 (d, J = 7.5, 1H), 5.09 (dd, J = 11.0, 2.6, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 100 MHz) δ 13.5, 18.2, 24.3, 24.7, 27.9, 28.4, 30.2, 37.9, 41.3, 46.8, 55.1, 119.6, 169.1. HRMS (FAB) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{19}N_3O$, 234.1602; found, 234.1606. Anal. ($C_{13}H_{19}N_3O$·1.23TFA) C, H, N.

(*S*)-Cyclohexylglycinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (39). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.90 (m, 1H), 1.05–1.35 (m, 6H), 1.70–1.90 (m, 5H), 2.00 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 13.6, 1.8, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.7, 1H), 5.17 (dd, J = 10.6, 2.2, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 100 MHz) δ 13.9, 19.1, 26.7, 26.9, 27.1, 28.5, 30.0, 31.4, 38.4, 40.3, 47.1, 57.2, 120.5, 168.5. HRMS (FAB) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{14}H_{21}N_3O$, 248.1768; found, 248.1763. Anal. ($C_{14}H_{21}N_3O$·1.00TFA) C, H, N.

(*S*)-1-Methylcyclobut-1-ylglycinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (40). ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 0.99 (m, 1H), 1.19 (q, J = 8.8, 6.6, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.89 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 13.6, 2.6, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.27 (dd, J = 10.8, 2.4, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 400 MHz) δ 14.1, 15.1, 18.5, 21.1, 30.0, 30.9, 31.0, 38.6, 40.1, 46.8, 59.0, 120.0, 167.8. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{19}N_3O$, 234.1607; found, 234.1592. HPLC: method 3; t_R = 3.55 min. Anal. ($C_{13}H_{19}N_3O$·1.00TFA) C, H, N, F.

(*S*)-1-Methylcyclopent-1-ylglycinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (41). ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 0.82 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 1.00 (q, J = 7.1, 1H), 1.25–1.75 (m, 8H), 1.90 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 14.0, 2.7, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.70 (td, J = 6.1, 3.1, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 8.5, 2.6, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 100 MHz) δ 13.8, 14.5, 21.3, 23.2, 23.4, 30.0, 36.2, 36.7, 45.7, 46.7, 58.8, 119.8, 168.2. HRMS (FAB) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{14}H_{20}N_3O$, 248.1756; found, 248.1749. Anal. ($C_{14}H_{21}N_3O$·1.00TFA·0.89H_2O) C, H, N.

(*S*)-1-Methylcyclohex-1-ylglycinyl-L-*cis*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (42). ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 0.86 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.07 (m, 2H), 1.39 (m, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 13.6, 2.6, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 11, 2.6, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 400 MHz) δ 13.8, 18.2, 18.5, 20.9, 21.0, 25.3, 30.0, 33.5, 34.1, 37.9, 38.9, 46.7, 60.0, 119.8, 168.0. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ calcd for $C_{15}H_{23}N_3O$, 262.1920; found, 262.1904. HPLC: method 3; t_R = 4.77 min. Anal. ($C_{15}H_{23}N_3O$·1.00TFA·0.50H_2O) C, H, N, F.

Representative Example of Preparation: General Method C. L-*tert*-Leucinyl-L-*cis*-3,4-methanoprolinenitrile TFA Salt (30). An oven-dried rb flask was charged with *cis*-3,4-methanoprolineamide TFA salt (50 mg, 0.21 mmol), *N*-*tert*-butyloxycarbonyl-L-*tert*-leucine (48 mg, 0.21 mmol), benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (164 mg, 0.32 mmol), 4-methylmorpholine (70 μL, 0.63 mmol), and CH_2Cl_2 (4 mL). The flask was sealed under nitrogen atmosphere and stirred overnight. The product was purified by solid-phase extraction using a United Technology silica extraction column (2 g of sorbent in a 6 mL column) by loading the material on a silica column and successively washing with CH_2Cl_2 (5 mL), 5:95 CH_3OH–CH_2Cl_2 (5 mL), 7:93 CH_3OH–CH_2Cl_2 (5 mL), and 12:88 CH_3OH–CH_2Cl_2 (10 mL). The product-containing fractions were pooled and concentrated under reduced pressure to give the desired amide compound (64 mg, 90%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.69 (m, 1H), 0.78 (q, J = 4.7, 1H), 1.00 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.74 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 3.82 (d, J = 9.2, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.61 (d, J = 5.2, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 8.9, 17.7, 21.0, 26.8, 28.7, 36.1, 52.5, 60.2, 62.5, 80.7, 156.0, 174.0, 175.0. MS m/z 340 $[M + H]^+$.

An oven-dried flask was charged with *N*-Boc-*tert*-leucinyl-*cis*-4,5-methanoprolineamide (65 mg, 0.19 mmol), imidazole (31 mg, 0.46 mmol), and pyridine (2 mL). The flask was sealed under nitrogen atmosphere and cooled to −30 °C. Slow addition of $POCl_3$ (132 mg, 81 μL, 0.86 mmol) gave, after mixing, a thick slurry that was mixed at −30 °C for 1 h and concentrated. The product was purified by silica gel column chromatography using 1:5 EtOAc–CH_2Cl_2. The product-containing fractions were pooled and concentrated under reduced pressure to give the desired *N*-Boc-protected title compound (56 mg, 80%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.65 (q, J = 4.7, 1H), 0.99 (s, 9H), 1.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.89 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.80 (d, J = 9.2, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.15 (d, J = 9.2, 1H), 4.72 (d, J = 4.9, 1H), 5.18 (d, J = 9.6, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 11.1, 18.5, 19.1, 26.2, 28.3, 35.3, 50.0, 50.7, 58.6, 79.9, 116.9, 156.0, 173.0. MS m/z 322 $[M + H]^+$.

An oven-dried flask was charged with *N*-Boc-*tert*-leucinyl-3,4-methanoprolinenitrile (0.45 mg, 0.14 mmol), CH_2Cl_2 (1 mL), and TFA (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, diluted with toluene (4 mL) and concentrated under reduced pressure. The product was purified by reverse-phase preparative HPLC on a YMC S5 ODS 20 mm × 250 mm column to give the title compound (20 mg, 45%). Purification conditions were the following: gradient

elution from 10:90:0.1 CH_3OH-H_2O-TFA to 90:10:0.1 CH_3OH-H_2O-TFA over 18 min; flow rate, 20 mL/min; detection wavelength, 220 nm; t_R, 10 min. ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.55 (q, J = 5.7, 1H), 1.10 (s + m, 10H), 1.95 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 4.84 (d, J = 5.0, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 11.3, 19.7, 20.1, 26.8, 35.8, 52.1, 52.3, 60.5, 117.3 (q, J = 289), 119.2, 161.6 (q, J = 38), 170.5. Anal. ($C_{12}H_{19}N_3O$·1.00TFA) C, H, N, F.

Dipeptide Nitriles Prepared by General Method C.

l-Isoleucinyl-L-*trans*-4,5-methanoprolinenitrile TFA Salt (22). ^1H NMR (D_2O, 500 MHz) δ 0.72 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.3, 3H), 1.07 (d+m, J = 7.3, 4H), 1.25 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.39 (d, J = 5.5, 1H), 4.82 (q, J = 9.1, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 125 MHz) δ 10.7, 14.6, 18.2, 18.8, 23.7, 31.6, 36.4, 37.1, 50.9, 56.6, 116.6 (q, J = 290), 118.5, 163.2 (q, J = 35), 170.2; HPLC: method 3; t_R = 2.89 min. HRMS (FAB) m/z: [M + H]$^+$ calcd for $C_{12}H_{19}N_3O$, 222.1606; found, 222.1601.

L-Isoleucinyl-L-*trans*-2,3-methanoprolinenitrile TFA Salt (23). ^1H NMR (D_2O, 500 MHz) δ 0.84 (t, J = 7.3, 3H), 1.05 (d, J = 7.3, 3H), 1.14−1.30 (m 2H), 1.64 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.30 (d, J = 2.3, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 125 MHz) δ 11.5, 15.0, 22.4, 23.6, 24.0, 28.1, 36.5, 42.0, 44.8, 60.7, 116.6 (q, J = 290), 117.7, 163.2 (q, J = 35), 165.6. HPLC: method 3; t_R = 2.49 min. HRMS (FAB) m/z: [M + H]$^+$ calcd for $C_{12}H_{19}N_3O$, 222.1606; found, 222.1611.

L-Isoleucinyl-L-*cis*-3,4-methanoprolinenitrile TFA Salt (25). ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 0.53 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.3, 3H), 1.00 (d, J = 6.9, 3H), 1.08 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.10 (d, J = 5.5, 1H), 4.89 (d, J = 5.0, 1H); ^{13}C NMR (D_2O, 125 MHz) δ 10.1, 10.8, 14.6, 18.5, 23.8, 36.4, 50.7, 51.2, 56.4, 116.6 (q, J = 290), 118.1, 163.2 (q, J = 35), 170.4. HPLC: method 3; t_R = 3.15 min. HRMS (FAB) m/z: [M + H]$^+$ calcd for $C_{12}H_{19}N_3O$, 222.1606; found, 222.1605.

L-Valinyl-L-*cis*-3,4-methanoprolinenitrile TFA Salt (27). ^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 0.55 (q, J = 5.7, 1H), 1.03 (d, J = 6.5, 3H), 1.08 (d + m, J = 7.0, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.80 (d, J = 9.5, 1H), 3.86 (dd, J = 9.5, 4.8, 1H), 4.00 (d, J = 5.7, 1H), 4.84 (d, J = 4.8, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 11.5, 17.8, 19.2, 19.8, 20.2, 31.7, 51.6, 52.1, 58.2, 118.4, 118.8 (q, J = 289), 162.0 (q, J = 37), 171.0. Anal. ($C_{11}H_{27}N_3O$·1.30TFA) C, H, N, F.

Representative Example of Preparation of Intermediates 19 and 20: General Method D. 2-Cyclopentylidenemalonic Acid Diethyl Ester (17b). A mixture of dry THF (200 mL) and dry CCl_4 (25 mL) was cooled to 0 °C and treated with $TiCl_4$ (11.0 mL, 0.1 mol). The resulting yellow suspension was stirred at 0 °C for 5 min, treated sequentially with cyclopentanone (4.4 mL, 0.05 mol) and freshly distilled diethyl malonate (7.6 mL, 0.05 mol), and then stirred at 0 °C for 0.5 h. The reaction mixture was then treated with a solution of dry pyridine (16 mL, 0.20 mol) in dry THF (30 mL) and stirred at 0 °C for 1.0 h and then at room temperature for 72 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with Et_2O (2 × 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine and saturated $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), and concentrated under reduced pressure. The residue (12.1 g) was purified by flash column chromatography (EtOAc−hexanes, 5:95) to give the title compound (5.25 g, 46%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.30 (m, 6H), 1.73 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 4.24 (m, 4H). LC/MS m/z: 227 [M + H]$^+$.

2-(1-Methylcyclopent-1-yl)malonic Acid Monoethyl Ester (18b). A mixture of 3.0 M methylmagnesium iodide (3.1 mL, 9.4 mmol) and cuprous chloride (10.6 mg) was stirred at 0 °C, treated with a solution of 2-cyclopentylidenemalonic acid diethyl ester (**17b**) (1.41 g, 6.24 mmol) in dry Et_2O (2 mL) over 5 min, and stirred at 0 °C for 1 h and then at room temperature for 1 h. The reaction was then quenched by the dropwise addition of ice−water (15 mL) followed by 3 M HCl (3.7 mL). The mixture was then extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with 1% $Na_2S_2O_3$ and brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated (1.57 g). The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (5:95 Et_2O−hexanes) to give the diethyl ester compound (1.09 g, 68.7%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.15 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.0, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.55−1.70 (m, 6H), 3.34 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.0, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.1, 23.7, 24.0, 38.6, 43.9, 60.7, 60.8, 168.7. LC/MS m/z: 243 [M + H]$^+$. A solution of 2-(1-methylcyclopentyl)malonic acid diethyl ester (736 mg, 3.04 mmol) in a mixture of EtOH (12 mL) and THF (6 mL) was treated with 1.0 M NaOH (3.04 mL, 3.04 mmol) and stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was evaporated to a syrup, dissolved in water (10 mL), and extracted with Et_2O (15 mL). The aqueous phase was acidified with 1 M HCl to pH 2.0 and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to give the title compound (0.87 g, 95%). R_f = 0.56 ($CH_2Cl_2-CH_3OH$, 9:1; PMA). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.15 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.0, 3H), 1.55−1.70 (m, 8H), 3.75 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.0, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.0, 23.2, 23.9, 38.5, 44.5, 60.4, 61.4, 169.7, 173.5. LC/MS m/z: 215 [M + H]$^+$.

Benzyloxycarbonylamino(1-methylcyclopent-1-yl)acetic Acid Ethyl Ester (19b). A solution of 2-(1-methylcyclopentyl)malonic acid monoethyl ester (0.48 g, 2.26 mmol) in dry benzene (2.85 mL) was treated with triethylamine (0.3 mL, 2.26 mmol) and diphenylphosphoryl azide (0.5 mL, 2.26 mmol), refluxed for 1 h, and cooled to room temperature. The solution was treated with benzyl alcohol (0.35 mL, 3.39 mmol), refluxed for 17 h, cooled, then partitioned between aqueous 10% citric acid solution (3.8 mL) and EtOAc (2 × 25 mL). The combined organic extracts were washed with 5% $NaHCO_3$ solution, dried ($MgSO_4$), and evaporated. The remainder was purified by flash column chromatography (1:9 EtOAc−hexanes) to give the title compound (1.20 g, 100%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.92 (s + t, J = 7.0, 6H), 1.20−1.80 (m, 8H), 4.20 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 7.30−7.50 (m, 5H). LC/MS m/z: 342 [M + Na]$^+$.

***tert*-Butyloxycarbonylamino(1-methylcyclopent-1-yl)acetic Acid (20b).** A solution of benzyloxycarbonylamino(1-methylcyclopentyl)acetic acid ethyl ester (0.798 g, 2.26 mmol) in EtOAc (35 mL) was treated with 10% palladium hydroxide on carbon (190 mg) under an atmosphere of H_2 at room temperature for 20 h. The mixture was diluted with EtOAc and filtered through a Celite pad, washing the pad well with EtOAc (2 × 35 mL). The filtrate was evaporated to dryness to give the crude amine (0.42 g, 100%). The crude amine (0.42 g, 2.26 mmol) in a mixture of THF (9 mL) and water (9 mL) was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (0.73 g, 3.35 mmol) and K_2CO_3 (0.68 g, 4.54 mmol) and stirred at room temperature for 36 h. The reaction mixture was partitioned between water and Et_2O. The aqueous fraction was then extracted with Et_2O (3 × 30 mL), and the combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated. The remainder was purified by flash column chromatography (1:9 EtOAc−hexane) to give the desired *N*-Boc-protected ester (0.57 g, 92%). ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.95 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.0, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.55−1.80 (m, 6H), 4.20 (q, J = 7.0, 2H), 5.11 (d, J = 6.0, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 14.2, 22.5, 23.9, 24.3, 28.3, 36.8, 45.8, 60.8, 80.0, 155.7, 172.5. LC/MS m/z: 286 [M + H]$^+$. A solution of *tert*-butyloxycarbonylamino(1-methylcyclopentyl)acetic acid ethyl ester (0.55 g, 1.97 mmol) in MeOH (6.9 mL) and THF (6.9 mL) was treated with 1.0 M NaOH (2.9 mL, 2.9 mmol) and stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was evaporated, dissolved in water (10 mL), and extracted with Et_2O. The aqueous phase was acidified to pH 2 with 1.0 M HCl (2.9 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated to give the title compound (0.81 g, 96%): mp = 151−152 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.98 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.44 (s + m, 11H), 1.55−1.80 (m, 6H), 4.20 (d, J = 7.0, 2H), 5.11 (d, J = 7.0, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 22.5, 23.9, 24.3, 28.3, 36.9, 45.6, 60.8, 80.0, 155.7, 176.8. LC/MS m/z: 258 [M + H]$^+$.

The amino acids prepared according to this method were converted to the corresponding dipeptide nitriles using general method B.

Computational Assessment Methods. Conformations were generated for both methanoprolinenitrile and prolinenitrile forms of the N-terminal *tert*-leucine dipeptide and alanine dipeptides using Macromodel with OPLSAA parameters and GB/SA solvation model.[34] Two conformations were selected for energetic comparisons: the global minimum, which has the syn amide rotamer (Figure 2, lower structure), and an anti conformation, which brings the reactive amine and nitrile close to each other (Figure 2, upper structure). These conformations were reminimized using ab initio quantum mechanics with the B3LYP DFT method and the 6-31+G** basis set in Gaussian 98.0.[35] To approximate van der Waals and electrostatic contributions, relative energies of the conformations were also calculated using Insight's CFF force field.[36] Ab initio energetic minimizations and force field calculations were also performed on the proline and methanoproline compounds with a simple acetamide cap in both conformations.

In Vitro Assays. All compounds were tested in vitro against purified porcine DPP-IV as previously published.[37] Inhibition was determined using the substrate H-Gly-Pro-PNA. Production of *p*-nitroaniline was measured at 405 nm at 9 s intervals over 15 min. Reactions were initiated by addition of the enzyme, and data collection was started immediately. The reactions were run at 11 substrate concentrations (ranging from 60 to 3000 μM) and 7 inhibitor concentrations (ranging from 1 to 1000 nM). Enzyme reactions contained a final volume of 100 μL, ATE buffer (100 mM Aces, 52 mM Tris, 52 mM ethanolamine, pH 7.4), 4.5 nM porcine DPP-IV, and 1% DMSO.

In Vivo Assay Methods. Male Zucker$^{fa/fa}$ rats (Harlan) weighing between 400 and 450 g were housed in a room that was maintained on a 12 h light−dark cycle and were allowed free access to normal rodent chow and tap water. The day before the experiment, the rats were weighed and divided into control and treated groups of six. Rats were fasted 17 h prior to the start of the study. On the day of the experiment, animals were dosed orally with vehicle (water) or DPP-IV inhibitors (3 μmol/kg) at −30 min. Two blood samples were collected at −30 and 0 min by tail bleed. Glucose (2 g/kg) was administered orally at 0 min. Additional blood samples were collected at 15, 30, 60, 90, and 120 min. Blood samples were collected into EDTA containing tubes from Starstedt. Plasma glucose was determined by Cobas Mira (Roche Diagnostics) by the glucose oxidation method.

Rat plasma insulin was assayed using an ELISA kit from Crystal Chem Inc. Properly diluted plasma samples were added to the ELISA microplate. Insulin was then detected using guinea pig anti-insulin serum. DPP-IV activity in rat plasma was assayed ex vivo using Ala-Pro-AFC·TFA, a fluorescence-generating substrate from Enzyme Systems Products. A 20 μL plasma sample was mixed with 200 μL of reaction buffer, 50 mM Hepes, and 140 mM NaCl. The buffer contained 0.1 mM Ala-Pro-AFC·TFA. Fluorescence was then read for 20 min on a Perseptive Biosystem Cytofluor-II at 360 nm excitation wavelength and 530 nm emission wavelength. The initial rate of DPP-IV enzyme activity was calculated over the first 20 min of the reaction, with units/mL defined as the rate of increase of fluorescence intensity (arbitrary units) per milliliter of plasma. All in vivo data presented are the mean ± SE (n = 6). Data analysis was performed using ANOVA followed by Fisher Post-hoc.

Acknowledgment. The authors thank Dr. Robert Zahler for helpful comments in the editing of this manuscript.

Supporting Information Available: Crystallographic data and atomic coordinate information for **29**. This material is available free of charge via the Internet at http://pubs.acs.org.

References

(1) (a) King, H.; Aubert, R. E.; Herman, W. H. Global Burden of Diabetes, 1995−2025: Prevalence, Numerical Estimates and Projections. *Diabetes Care* **1998**, *21*, 1414−1431. (b) Wagman, A. S.; Nuss, J. M. Current Therapies and Emerging Targets for the Treatment of Diabetes. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 417−450. (c) Harris, M. I.; Hadden, W. C.; Knowler, W. C.; Bennet, P. H.; Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance and Plasma Glucose Levels in U.S. Population Aged 20−74 yr. *Diabetes* **1987**, *36*, 523−534.

(2) (a) Saltiel, A. R.; Olefsky, J. M. Thiazolidinediones in the Treatment of Insulin Resistance and Type II Diabetes. *Diabetes* **1996**, *45*, 1661−1669. (b) Schoonjans, K.; Martin, G.; Staels, B.; Auwerx, J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, Orphans with Ligands and Functions. *Curr. Opin. Lipidol.* **1997**, *8*, 159−166. (c) Pittas, A. G.; Greenberg, A. S.; Thiazolidinediones in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 529−540. (d) Rami, H. K.; Smith, S. A.; Synthetic Ligands for PPARγ—Review of Patent Literature 1994−1999. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2000**, *10*, 623−634. (e) Van Gaal, L.; Scheen, A. J. Are All Glitazones the Same? *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2002**, *18*, S1−S4. (f) Hauner, H. The Mode of Action of Thiazolidinediones. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2002**, *18*, S10−S15.

(3) (a) Rosenstock, J.; Schwartz, S. L.; Clark, C. M., Jr.; Park, G. D.; Donley, D. W.; Edwards, M. B. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-Week Comparison of Insulin Glargine (HOE 901) and NPH Insulin. *Diabetes Care* **2001**, *24*, 631−636. (b) Barnett, A. H.; Owens, D. R. Insulin Analogues. *Lancet* **1997**, *349*, 47−51.

(4) (a) Anonymous. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13: Relative Efficacy of Randomly Allocated Diet, Sulphonylurea, Insulin, or Metformin in Patients with Newly Diagnosed Non-Insulin Dependent Diabetes Followed for Three Years. *Br. Med. J.* **1995**, *310*, 83−88. (b) U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 7: Response of Fasting Plasma Glucose to Diet Therapy in Newly Presenting Type II Diabetic Patients. *Metabolism* **1990**, *39*, 905−912. (c) Gerich, J. E. Oral Hypoglycemic Agents. *N. Engl. J. Med.* **1989**, *321*, 1231−1245.

(5) (a) Witters, L. The Blooming of the French Lilac. *J. Clin. Invest.* **2001**, *108*, 1105−1107. (b) Bailey, C. J.; Path, M. R. C.; Turner, R. C. Metformin *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 574−579.

(6) (a) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515−553. (b) Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. Synthesis and Biological Activity of Natural Aminocyclopentitol Glycosidase Inhibitors: Mannostatins, Trehazolin, Allosamidins, and Their Analogs. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779−844. (c) Jacob, G. S. Glycosylation Inhibitors in Biology and Medicine. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1995**, *5*, 605−611.

(7) (a) Holst, J. J. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) a Newly Discovered GI Hormone. *Gastroenterology* **1994**, *107*, 1048−1055. (b) Orskov, C. Glucagon-Like Peptide-1, a New Hormone of the Enteroinsular Axis. *Diabetologia* **1992**, *35*, 701−711. (c) Drucker, D. J. Glucagon-Like Peptides. *Diabetes* **1998**, *47*, 159−169.

(8) (a) Nauck, M. A.; Kleine, N.; Orskov, C.; Holst, J. J.; Willms, B.; Creutzfeldt, W. Normalization of Fasting Hyperglycaemia by Exogenous Glucagon-Like Peptide 1 (7−36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) Diabetic Patients. *Diabetologia* **1993**, *36*, 741−744. (b) Nauck, M. A.; Wollschlager, D.; Werner, J.; Holst, J. J.; Orskov, C.; Creutzfeldt, W.; Willms, B. Effects of Subcutaneous Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1 [7−36 amide] in Patients with NIDDM. *Diabetologia* **1996**, *39*, 1546−1553. (c) Toft-Nielsen, M. B.; Madsbad, S.; Holst, J. J. Continuous Subcutaneous Infusion of Glucagon-Like Peptide 1 (7−36) Amide Lowers Plasma Glucose and Reduces Appetite in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* **1999**, *22*, 1137−1143. (d) Juhl, C. B.; Hollingdal, M.; Sturis, J.; Jakobsen, G.; Agerso, H.; Veldhuis, J.; Porksen, N.; Schmitz, O. Bedtime Administration of NN2211, a Long-Acting GLP-1 Derivative, Substantially Reduces Fasting and Postprandial Glycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes* **2002**, *51*, 424−429. (e) Kolterman, O. G.; Buse, J. B.; Fineman, M. S.; Gaines, E.; Heintz, S.; Bicsak, T. A.; Taylor, K.; Kim, D.; Aisporna, M.; Wang, Y.; Baron, A. D. Synthetic Exendin-4 (Exenatide) Significantly Reduces Postprandial and Fasting Plasma Glucose in Subjects with Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 3082−3089.

(9) (a) Wettergren, A.; Wojdemann, M.; Holst, J. J. The Inhibitory Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (7−36) Amide on Antral Motility Is Antagonized by its N-Terminally Truncated Primary Metabolite GLP-1 (9−36) Amide. *Peptides* **1998**, *19* (5), 877−882. (b) Knudsen, L. B.; Pridal, L. Glucagon-Like Peptide-1 (9−

36) Amide Is a Major Metabolite of Glucagon-Like Peptide-1 (7−36) Amide after in Vivo administration to Dogs, and It Acts as an Antagonist on the Pancreatic Receptor. *European J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 429−435.

(10) (a) Hansen, L.; Deacon, C. F.; Orskov, C.; Holst, J. J. Glucagon-Like Peptide-1 (7−36) Amide Is Transformed to Glucagon-Like Peptide-1 (9−36) Amide by Dipeptidyl Peptidase IV in the Capillaries Supplying the L-Cells of the Porcine Intestine. *Endocrinology* **1999**, *140*, 5356−5363. (b) Kieffer, T. J.; McIntosh, C. H. S.; Pederson, R. A. Degradation of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Truncated Glucagon-Like Peptide-1 in Vitro and in Vivo by Dipeptidyl Peptidase IV. *Endocrinology* **1995**, *136*, 3585−3597.

(11) (a) Drucker, D. J. Therapeutic Potential of Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 87−96. (b) Augustyns, K.; Van der Veken, P.; Senten, K.; Haemers, A. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors as New Therapeutic Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2003**, *13*, 499−510. (c) Zhang, B. B.; Moller, D. E. New Approaches in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 461−467. (d) Holst, J. J.; Deacon, C. F. Perspectives in Diabetes: Inhibition of the Activity of Dipeptidyl-Peptidase IV as a Treatment for Type 2 Diabetes. *Diabetes* **1998**, *47*, 1663−1670. (e) Hildebrandt, M.; Reutter, W.; Arck, P.; Rose, M.; Klapp, B. F. A Guardian Angel: The Involvement of Dipeptidyl Peptidase IV in Psychoneuroendocrine Function, Nutrition and Immune Defence. *Clin. Sci.* **2000**, *99*, 93−104. Additional studies in DPP-IV knockout animals have supported these findings: (f) Marguet, D.; Baggio, L.; Kobayashi, T.; Bernard, A.-M.; Pierres, M.; Nielsen, P. F.; Ribel, U.; Watanabe, T.; Drucker, D. J.; Wagtmann, N. Enhanced Insulin Secretion and Improved Glucose Tolerance in Mice Lacking CD26. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 6864−6879. (g) Nagakura, T.; Yasuda, N.; Yamazaki, K.; Ikuta, H.; Yoshikawa, S.; Asano, O.; Tanaka, I. Improved Glucose Tolerance via Enhanced Glucose-Dependent Insulin Secretion in Dipeptidyl Peptidase IV-Deficient Fischer Rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *284*, 501−506.

(12) (a) Coutts, S. J.; Kelly, T. A.; Snow, R. J.; Kennedy, C. A.; Barton, R. W.; Adams, J.; Krolikowski, D. A.; Freeman, D. M.; Campbell, S. J.; Ksiazek, J. F.; Bachovchin, W. W. Structure−Activity Relationships of Boronic Acid Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. 1. Variation of the P2 Position of Xaa-boroPro Dipeptides. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2087−2094. (b) Wallner, B. Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV) for Regulation of Substrate Activity and Therapeutic Use. PCT Int. Appl. . WO 0010549 A1, 2000 (38 pages). (c) Huber, B. T.; Schmitz, T. Underwood, R. Potentiation of the Immune Response through Delivery of Compounds Binding a Cytoplasmic Dipeptidase. PCT Int. Appl. WO 9850066 A1, 1998 (26 pages).

(13) (a) Senten, K.; Van der Veken, P.; Bal, G.; Haemers, A.; Augustyns, K. Polymer-Assisted Solution-Phase Parallel Synthesis of Dipeptide *p*-Nitroanilides and Dipeptide Diphenylphosphonates. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9135−9138. (b) Belyaev, A.; Borloo, M.; Augustyns, K.; Lambeir, A.-M.; De Meester, I.; Scharpe, S.; Blaton, N.; Peeters, O. M.; De Ranter, C.; Haemers, A. A New Synthetic Method for Proline Diphenylphosphonates. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3755−3758.

(14) (a) Ashworth, D. M.; Atrash, B.; Baker, G. R.; Baxter, A. J.; Jenkins, P. D.; Jones, D. M.; Szelke, M. 2-Cyanopyrrolidides as Potent, Stable Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **1996**, *6*, 1163−1166. (b) Jenkins, P. D.; Jones, D. M.; Szelke, M. Preparation of Peptide Analog DP-IV Serine Protease Inhibitors. PCT Int. Appl. WO 9515309 A1, 1995 (55 pages).

(15) (a) Villhauer, E. B. Preparation of 1-Glycyl-2-cyanopyrrolidines as Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors. U.S. 6011155 A, 2000 (20 pages). (b) Hughes, T. E.; Mone, M. D.; Russell, M. E.; Weldon, S. C.; Villhauer, E. B. NVP-DPP728 (1-[[[2-[(5-Cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(*S*)-pyrrolidine), a Slow-Binding Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV. *Biochemistry* **1999**, *38*, 11597−11603. (c) Villhauer, E. B.; Brinkman, J. A.; Naderi, G. B.; Dunning, B. E.; Mangold, B. L.; Mone, M. D., Russell, M. E.; Weldon, S. C.; Hughes, T. E. 1-[2-[(5-Cycanopyridine-2-yl)-amino]ethylamino]acetyl-2-(*S*)-pyrrolidine-carbonitrile: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2362−2365.

(16) Villhauer, E. B.; Brinkman, J. A.; Naderi, G. B.; Burkey, B. F.; Dunning, B. E.; Prasad, K.; Mangold, B. L.; Russell, M. E.; Hughes, T. E. 1-[[3-Hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(*S*)-pyrrolidine: A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor with Antihyperglycemic Properties. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2774−2789.

(17) (a) Sorbera, L. A.; Revel, L.; Castaner, J. P32/98: Antidiabetic Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitor. *Drugs Future* **2001**, *26*, 859−864. (b) Pauly, R. P.; Demuth, H.-U.; Rosche, F.; Schmidt, J.; White, H. A.; Lynn, F.; McIntosh, C. H. S.; Pederson, R. A. Improved Glucose Tolerance in Rats Treated with the Dipeptidyl Peptidase IV (CD26) Inhibitor Ile-thiazolidide. *Metab., Clin. Exp.* **1999**, *48*, 385−389. (c) Pederson, R. A.; White, H. A.; Schlenzig, D.; Pauly, R. P.; McIntosh, C. H. S.; Demuth, H.-U. Improved Glucose Tolerance in Zucker Fatty Rats by Oral Administration of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Isoleucine Thiazolidide. *Diabetes* **1998**, *47*, 1253−1258. Some very recent notable exceptions to this trend of reduced potency in dipeptide-based inhibitors lacking a nitrile moiety can be found in the following references from the Merck group: (d) Parmee, E. R.; He, J.; Mastracchio, A.; Edmondson, S. D.; Colwell, L.; Eiermann, G.; Feeney, W. P.; Habulihaz, B.; He, H.; Kilburn, R.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Di Salvo, J.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. 4-Aminocyclohexylglycine Analogues as Potent Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 43−46. (e) Ashton, W. T.; Dong, H.; Sisco, R. M.; Doss, G. A.; Leiting, B.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Marsilio, F.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. Diastereoselective Synthesis and Configuration-Dependent Activity of (3-Substitutedcycloalkyl)glycine Pyrrolidides and Thiazolidides as Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 859−863. (f) Caldwell, C. G.; Chen, P.; He, J.; Parmee, E. R.; Leiting, B.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Eiermann, G. J.; Petrov, A.; He, H.; Lyons, K. A.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. Fluoropyrrolidine Amides as Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1265−1268.

(18) (a) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Saulnier, M.; Claridge, S. Probing the Importance of Spatial and Conformational Domains in Captopril Analogs for Angiotensin Converting Enzyme Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2123−2128. (b) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. The Synthesis of Enantiopure ω-Methanoprolines and ω-Methanopipecolic Acids by a Novel Cyclopropanation Reaction: The "Flattening" of Proline. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1881−1884.

(19) (a) Sasaki, N. A.; Sagnard, I.; Ciaroni, A.; Riche, C.; Potier, P. Enantioselective Synthesis of Cyclopropane α-Amino Acids: Synthesis of *N*-Boc-*cis*-(2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-Methanoproline and *N*-Boc-(2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-Methanoglutamic Acid. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3149−3152. (b) Sasaki, N. A.; Sagnard, I. A Novel Method for Chirospecific Synthesis of 2,5-Disubstituted Pyrrolides. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7093−7108. (c) Tverezovsky, V. V.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G. Synthesis of (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-Methanoproline and Analogues by Cyclopropylidene Insertion. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14773−14792.

(20) (a) Hercouet, A.; Bessieres, B.; Le Corre, M. First Asymmetric Synthesis of (−)-(2*S*,3*R*)-Methanoproline. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1267−1268. (b) Stammer, C. H.; Switzer, F. L.; Van Halbeek, H.; Holt, E. M. Synthesis of (±)-2,3-Methanoproline: A Novel Inhibitor of Ethylene Biosynthesis. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6091−6100.

(21) (a) Grayson, I. Water-Soluble Carbodiimide—An Efficient Coupling Agent for Synthesis. *Spec. Chem.* **2000**, *20*, 86−88. (b) Benoiton, N. L.; Kuroda, K. Studies on Racemization During Couplings Using a Series of Model Tripeptides Involving Activated Residues with Unfunctionalized Side Chains. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1981**, *17*, 197−204. (c) Hoeg-Jensen, T.; Havsteen J. M.; Holm, A. A New Method for Rapid Solution Synthesis of Shorter Peptides by Use of (Benzotriazolyloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (Py BOP). *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6387−6390. (d) Frerot, E.; Coste, J.; Pantaloni, A.; Dufour, M., N.; Jouin, P. PyBOP and PyBroP: Two Reagents for the Difficult Coupling of the α,α-Dialklylamino Acid, AIB. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 259−270.

(22) Stuber, W.; Kosina, H.; Heimburger, N. Synthesis of a Tripeptide with a C-Terminal Nitrile Moiety and the Inhibition of Proteinases. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1988**, *31*, 63−70.

(23) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1991; pp 315−347.

(24) (a) Lehnert W. Knovenagel-Kondensation Mit $TiCl_4$/Base-III. Umsetzen Von Ketonen und α-Halogenketonen Mit Malonester (Conversion from Ketones and α-Halogen Ketones with Malonic Ester). *Tetrahedron* **1973**, *29*, 635−638. (b) Holmberg, C. Synthese und Eigenschafter einiger *tert*-Alkylmalonsaurederivate (Synthesis of *tert*-Alkylmalonic Acid Derivatives). *Leibigs Ann. Chem.* **1981**, 748−760. (c) Yamada, S.-I.; Ninomiya, K.; Shioiri, T. Transfer of the Azido Function from Diphenylphophoryl Azide to Malonic Acid Half Esters. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *26*, 2343−2346.

(25) In cases where racemic Boc-protected amino acids were coupled to the enantiomerically pure 4,5-methanoproline nitriles, the latter-eluting isomer on silica gel chromatography (10−40% EtOAc−hexanes) consistently provided the L,L-diastereomer. The stereochemistry was established in several cases through single-crystal X-ray crystallography, though because this stereochemistry has correlated with inhibitory activity against DPP-IV (in

this series and in prolinenitrile inhibitors published by others), the latter was typically used as confirmation of stereochemistry.

(26) Ashworth, D. M.; Atrash, B.; Baker, G. R.; Baxter, A. J.; Jenkins, P. D.; Jones, M. D.; Szelke, M. 4-Cyanothiazolidides as Very Potent, Stable Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2745−2748.

(27) Snow, R. J.; Bachovchin, W. W.; Barton, R. W.; Campbell, S. J.; Coutts, S. J.; Freeman, D. M.; Gutheil, W. G.; Kelly, T. A.; Kennedy, C. A.; Krolikowski, D. A.; Leonard, S. F.; Pargellis, C. A.; Tong, L.; Adams, J. Studies on Proline Boronic Acid Dipeptide Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV: Identification of a Cyclic Species Containing a B−N Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10860−10869.

(28) Crystallographic data (excluding structure factors) for the TFA salt of **29** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (or from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K.; fax, +44 1223 336033; e-mail, deposit@ccdc.cam.ac.uk).

(29) (a) Rasmussen, H. B.; Branner, S.; Wiberg, F. C.; Wagtmann, N. Crystal Structure of Human Dipeptidyl Peptidase IV/CD26 in Complex with a Substrate Analog. *Nat. Struct. Biol.* **2003**, *10*, 19−25. (b) Engel, M.; Torsten, H.; Wagner, L.; Wermann, M.; Heiser, U.; Kiefersauer, R.; Huber, R.; Bode, W.; Demuth, H.-U.; Brandstetter, H. The Crystal Structure of Dipeptidyl Peptidase IV (CD26) Reveals Its Functional Regulation and Enzymatic Mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 5063−5068. (c) Thoma, R.; Löffler, B.; Stihle, M.; Huber, W.; Ruf, A.; Hennig, M. Structural Basis of Proline-Specific Exopeptidase Activity as Observed in Human Dipeptidyl Peptidase-IV. *Structure* **2003**, *11*, 947−959. (d) Oefner, C.; D'Arcy, A.; MacSweeney, A.; Pireau, S.; Gardiner, R.; Dale, G. E. High Resolution Structure of Human Apo Dipeptidyl Peptidase IV/CD26 and Its Complex with 1-[({2-[(5-Iodopyridin-2-yl)amino]ethyl}amino)-acetyl]-2-cyano-(*S*)-pyrrolidine. *Acta Crystallogr.* **2003**, *D59*, 1206−1212. (e) Hiramatsu, H.; Kyono, K.; Higashiyama, Y.; Fukushima, C.; Shima, H.; Sugiyama, S.; Inaka, K.; Yamamoto, A.; Shimizu, R. The Structure and Function of Human Dipeptidyl Peptidase IV, Possessing a Unique Eight-Bladed Beta-Propeller Fold. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *302*, 849−854.

(30) Baxter, P. N. W.; Connor, J. A.; Povey, D. C.; Wallis, J. D. A Model for the Attack of a Nucleophile on a Nitrile Group: The X-ray Crystal Structure of 2,2′-Bipyridine-3,3′-dicarbonitrile. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *16*, 1135−1137. This angle is obtained from X-ray crystal structure data that advocate the favored direction of approach of a nucleophile to an sp carbon of a nitrile making an angle of at least 108°. Additionally, Aray and Murgich have reported a similar value of 103° based on analysis of charge density from ab initio calculations on CH_3-CN: Aray, Y.; Murgich, J. Nucleophilic Attack on the Cyano Group: A Description in Terms of the Laplacian of the Molecular Charge Density. *THEOCHEM* **1993**, *106*, 229−233.

(31) (a) Holst, J. J.; Deacon, C. F. Inhibition of the Activity of Dipeptidyl-Peptidase IV as a Treatment for Type 2 Diabetes. *Diabetes* **1998**, *47*, 1663−1670. (b) Balkan, B.; Kwansnik, L.; Miserendino, R.; Holst, J. J.; Li, X. Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV with NVP-DPP728 Increases Plasma GLP-1 (7−36) Amide Concentrations and Improves Oral Glucose Tolerance in Obese Zucker Rats. *Diabetologia* **1999**, *42* (11), 1324−1331. (c) Rothenberg, P.; Kalbag, J.; Smith, H. T.; Gingerich, R.; Nedelman, J.; Villhauer, E.; McLeod, J.; Hughes, T. Treatment with a DPP-IV Inhibitor, NVP-DPP728, Increases Prandial Intact GLP-1 Levels and Reduces Glucose Exposure in Humans. *Diabetes* **2000**, *49* (1), A39.

(32) Truett, G.; Bahary, N.; Friedman, J. M.; Leibel, R. L. The Zucker Rat Obesity Gene Fatty (fa) Maps to Chromosome 5 and Is a Homologue of the Mouse Diabetes (db) Gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 7806−7809.

(33) Pederson, R. A.; White, H. A.; Schlenzig, D.; Pauly, R. P.; McIntosh, C. H.; Demuth, H. U. Improved Glucose Tolerance in Zucker Fatty Rats by Oral Administration of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Isoleucine Thiazolidide. *Diabetes* **1998**, *47*, 1253−1258.

(34) *Maestro*, version 4.1.012, and *Mmshare*, version 1.0.067; Schrodinger, Inc.: Portland, OR, 1999−2001.

(35) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, revision A.6; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

(36) *Insight II*, version 2000; Molecular Simulations Inc.: San Diego, CA, 2000.

(37) Wang, A.; Huang, Y.; Taunk, P.; Magnin, D. R.; Ghosh, K.; Robertson, J. G. Application of Robotics to Steady State Enzyme Kinetics: Analysis of Tight-Binding Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV. *Anal. Biochem.* **2003**, *321*, 157−166.

JM049924D

548

461 456

598

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctor **Oficio Nº** 06966
Juan Pablo Cadena Sarmiento
Apoderado
BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	**Radicación**	**01 18857**
	Trámite	**002**
	Evento	**001**
	Actuación	**430**
	Folios	**002**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención Nº 01 18857, realizado según el artículo 46 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

El art. 46 de la Decisión 486 establece que "*La Oficina Nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial. De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más documentos relativos a una o más solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina: ...b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera...Si el solicitante no presentara los documentos requeridos dentro del plazo señalado en el presente artículo la oficina nacional competente denegará la patente*"

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente solicitud, se determinó que existe en el estado de la técnica los siguientes documentos que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

1) HANESSIAN S ET AL: **"Probing the importante of spacial and conformational domains in captopril analogs for angiotensin converting enzyme activity"** BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 16, 18 August 1998 (1998-08-18), pages 2123-2128, XP004137231. ISSN: 0960-894X.

2) TVEREZOVSKY V V ET AL: **"Synthesis of (2S,3R, 4S)-3,4-methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion"** TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 43, 27 october 1997 (1997-10-27), pages 14773-14792, XP004106307. ISSN: 0040-4020.

549

457

462

549

3) SAGNARD I ET AL: **"Enantioselective synthesys of cyclopropane alpha-amino acids: Synthesis of N-Boc-cis-(2S,3R,4S)-3,4-methanoproline and N-Boc-(2S,3R,4S)-3,4-methanoproline and N-Boc-(2S,3R,4S)-3,4-methanoglutamic acid"** TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 18, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 3149-3152, XP004028212. ISSN: 0040-4039.

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud **WO 0168603**, equivalente a la solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dicho artículo por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el art. 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione la publicación completa, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

28 MAYO 2009

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

CONCEPTO TÉCNICO Número 0385	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código 202044

BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

550
550

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00011-0000
Fecha: 2009-06-18 16:35:11 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 601 PRESENTAPODER Folios: 1

Señora
Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia: Expediente No. 01.018.857
Solicitud de Patente de Invención titulada: "Inhibidores a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidil peptidasa IV y método"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

CAMBIO DE APODERADO

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.143.366 expedida en Bogotá, abogado inscrito con tarjeta profesional número 20.281 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, presento poder otorgado por Bristol-Myers Squibb Company, el cual se encuentra radicado bajo el No. 08.129.339 del 04 de diciembre de 2008.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

COMPARECENCIA PERSON Y AUTENTICACION DE FIRMA

El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá, D.C. da fé que el anterior escrito dirigido a: _____

fué presentado personalmente por: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

quien exhibió la C.C. Nº. 79142366 de USAQUEN

y T.P. Nº. 20281 y manifestó que la firma y huella que aparece en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo

FIRMA

Eduardo Duran Gomez

NOTARIO 38 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

17 JUN 2005

HUELLA

BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

551

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00012-0000
Fecha: 2009-06-26 15:56:25 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 329 CTOINFORMACION Folios: 1

Señora
Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia: Expediente No. 01.018.857

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Inhibidores a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidil peptidasa IV y método

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

CAMBIO DE APODERADO

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.143.366 expedida en Bogotá, abogado inscrito con tarjeta profesional número 20.281 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, presento poder otorgado por Bristol-Myers Squibb Company, el cual se encuentra radicado bajo el No. 08.129.339 del 04 de diciembre de 2008.

Atentamente,

ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

NOTARIA 38

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACIÓN DE FIRMA Y HUELLA

La Notaria Treinta y Ocho (38)(E) del Círculo de Bogotá D.C. da fe que en el anterior escrito dirigido a: _____

fue presentado personalmente por: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

quien exhibió la C.C. No. 79143366 de USAQUEN y T.P. No. 70281

y manifestó que la firma y la huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.

FIRMA

25 JUN 2009

MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
NOTARIA TREINTA Y OCHO (38)(E)

ÍNDICE DERECHO DEL ROGADO

BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

552
552

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00013-0000
Fecha: 2009-07-28 16:39:29 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 36

Señora
Alix Carmenza Céspedes de Verge
Jefe de División de Nuevas Creacio...
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia: Expediente No. 01.018.857
Solicitud de Patente de Invención: "Inhibidores a base de Pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidil peptidasa IV, proceso para su preparación y su uso"

Solicitante: Bristol Myers Squibb Company

RESPUESTA AL OFICIO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA DEL 28 DE MAYO DE 2009, OFICIO NO. 0666 (ART 46 BUSQUEDA DE ANTERIORIDADES)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al oficio emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. **Presentación de los documentos requeridos de conformidad al artículo 46 de la Decisión 486**

Presento copia completa de las siguientes publicaciones:

1) HANESSIAN S ET AL: "Probing the importance of spacial and conformational domains in captopril analogs for angiotensin converting enzyme activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol 8, no.16,18 August 1998 (1998-08-18), pages 2123-2128, XP004137231. ISSN:0960-894X

2

553
553

2) TVEROZOVSKY V V ET AL: "Synthesis of (2S, 3R, 4S)-3,4-methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion" TETHRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no.43, 27 october 1997 (1997-10-27), pages 14773-14792, XP004106307.ISSN:0040-4020

3) SAGNARD I ET AL: "Enantioselective synthesis of cyclopropane alpha-amino acids: Synthesis of N-Boc-cis-(2S, 3R, 4S)-3,4-methanoproline and N-Boc-(2S,3R, 4S)-3,4-methanoproline and N-Boc-(2S, 3R, 4R, 4S)-3,4-methanoglutamic acid" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol 36, no 18, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 3149-3152, XP004028212.ISSN:0040-4039.

2. Informo a su Despacho que las anteriores publicaciones corresponden a la categoría A, según se observa del informe de la búsqueda internacional (Copia adjunta). Es decir, los documentos solicitados por su Despacho se definen como el estado del arte general, y por lo tanto no se consideran que tengan relevancia en particular.

En virtud de lo anterior, solicito que se proceda con el análisis de patentabilidad para la invención que se tramita en este expediente.

Atentamente,

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Copia del informe de la Búsqueda Internacional
Copia de la publicación HANSSIAN S ETA AL
Copia de la publicación TVEREZOVSKY V V ET AL
Copia de la publicación SAGNARD I ET AL

MGT/BOGDMS-#185859-V1-P2001_018857-0720.DOC

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr nal Application No
PCT/US 01/07151

3

554
554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/52 A61K31/403 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 011 155 A (VILLHAUER EDWIN BERNARD) 4 January 2000 (2000-01-04) abstract; claims; examples ---	1-7,11, 23,24
Y	WO 99 47545 A (WANNAMAKER MARION W; BEMIS GUY W (US); MURCKO MARK A (US); VERTEX) 23 September 1999 (1999-09-23) page 9, formula I; page 26, especially lines 18-22; page 97, compounds 23d, 23h claims 1,6,18,19,23 ---	1-7,11, 23,24
A	WO 99 67279 A (SCHMIDT JOERN; GLUND KONRAD (DE); DEMUTH HANS ULRICH (DE); HOFFMAN) 29 December 1999 (1999-12-29) page 11 -page 17; claims 1,2,8-13 --- -/--	1,11-13, 22-24

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 October 2001	23/10/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hass, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 September 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/68603 A3

(51) International Patent Classification[7]: C07D 209/52, A61K 31/403, A61P 3/04, 3/06, 3/10

(21) International Application Number: PCT/US01/07151

(22) International Filing Date: 5 March 2001 (05.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/188,555 10 March 2000 (10.03.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.** [US/US]; P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ROBL, Jeffrey, A.** [US/US]; 7 Tulip Drive, Newtown, PA 18940 (US). **SULSKY, Richard, B.** [US/US]; 2 Coventry Square, West Trenton, NJ 08628 (US). **AUGERI, David, J.** [US/US]; 107 Carter Road, Princeton, NJ 08540 (US). **MAGNIN, David, R.** [US/US]; 40 Cottage Court, Hamilton, NJ 08690 (US). **HAMANN, Lawrence, G.** [US/US]; 24 East Riding Drive, Cherry Hill, NJ 08003 (US). **BETEBENNER, David, A.** [US/US]; 3 Easton Court, Lawrenceville, NJ 08648 (US).

(74) Agents: **ALGIERI, Aldo, A.** et al.; Bristol-Myers Squibb Co., P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ 08543 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

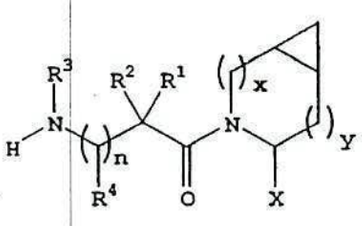
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
14 February 2002

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: CYCLOPROPYL-FUSED PYRROLIDINE-BASED INHIBITORS OF DIPEPTIDYL IV, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND THEIR USE



(I)

(57) Abstract: Dipeptidyl peptidase IV (DP 4) inhibiting compounds are provided having the formula (I) where x is 0 or 1 and y is 0 or 1 (provided that x = 1 when y = 0 and x = 0 when y = 1); n is 0 or 1; X is H or CN; and wherein R^1, R^2, R^3 and R^4 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.

WO 01/68603 A3

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 379 785 A (WEYER RUDI ET AL) 12 April 1983 (1983-04-12) cited in the application claims 1,5,6	1,11,23, 24
A	EP 0 219 782 A (HOECHST AG) 29 April 1987 (1987-04-29) page 1, formula (I); page 3, substructure K; page 16, line 33 to page 17, line 6 claims 1,2	1,11,23
A	DE 33 24 263 A (HOECHST AG) 17 January 1985 (1985-01-17) claims 1,19,20	1,11
A	DE 39 26 606 A (HOECHST AG) 14 February 1991 (1991-02-14) page 2, formula (I); page 3, substructure (K); page 6, lines 62-66	1
A	US 4 254 057 A (DAY JANET A ET AL) 3 March 1981 (1981-03-03) column 2, line 26 - line 38	1
A	EP 0 007 652 A (SHELL INT RESEARCH) 6 February 1980 (1980-02-06) claim 1	1
A	HANESSIAN S ET AL: "Probing the Importance of Spacial and Conformational Domains in Captopril Analogs for Angiotensin Converting Enzyme Activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 16, 18 August 1998 (1998-08-18), pages 2123-2128, XP004137231 ISSN: 0960-894X the whole document	1
A	TVEREZOVSKY V V ET AL: "Synthesis of (2S, 3R, 4S)-3,4-Methanoproline and Analogues by Cyclopropylidene Insertion" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 43, 27 October 1997 (1997-10-27), pages 14773-14792, XP004106307 ISSN: 0040-4020 the whole document	1

-/--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAGNARD I ET AL: "Enantioselective Synthesis of Cyclopropane alpha-Amino Acids: Synthesis of N-Boc-cis-(2S,3R,4S)-3,4-Methanoproline and N-Boc-(2S,3R,4S)-3,4-Methanoglutamic Acid" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 18, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 3149-3152, XP004028212 ISSN: 0040-4039 the whole document ---	1
A	WO 99 26659 A (HOOVER DENNIS JAY; TREADWAY JUDITH LEE (US); HULIN BERNARD (US); P) 3 June 1999 (1999-06-03) cited in the application claims 1,6,7 ---	12-14, 22-24
A	US 5 998 463 A (HULIN BERNARD ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) cited in the application claims 1,22,23 -----	12-14, 22,23

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6011155 A	04-01-2000	US 6124305 A	26-09-2000
WO 9947545 A	23-09-1999	AU 3098699 A	11-10-1999
		BG 104863 A	30-04-2001
		BR 9909660 A	21-11-2000
		EP 1064298 A2	03-01-2001
		NO 20004546 A	09-11-2000
		PL 343611 A1	27-08-2001
		WO 9947545 A2	23-09-1999
WO 9967279 A	29-12-1999	DE 19828114 A1	27-01-2000
		AU 4777299 A	10-01-2000
		BR 9911415 A	20-03-2001
		CN 1306541 T	01-08-2001
		WO 9967279 A1	29-12-1999
		EP 1090030 A1	11-04-2001
		NO 20006483 A	19-12-2000
		US 2001020006 A1	06-09-2001
US 4379785 A	12-04-1983	DE 2951135 A1	25-06-1981
		AR 231131 A1	28-09-1984
		AR 230989 A1	31-08-1984
		AR 240922 A1	27-03-1991
		AT 6934 T	15-04-1984
		AU 538129 B2	02-08-1984
		AU 6552380 A	25-06-1981
		CA 1167033 A1	08-05-1984
		DE 3067390 D1	10-05-1984
		DK 540280 A ,B,	20-06-1981
		EP 0031058 A1	01-07-1981
		ES 497661 D0	01-11-1981
		ES 8200665 A1	01-02-1982
		ES 498224 D0	01-02-1982
		ES 8202541 A1	01-05-1982
		ES 498225 D0	01-03-1982
		ES 8202798 A1	16-05-1982
		ES 498226 D0	01-03-1982
		ES 8202799 A1	16-05-1982
		ES 498227 D0	01-02-1982
		ES 8202542 A1	01-05-1982
		ES 498228 D0	01-02-1982
		ES 8202543 A1	01-05-1982
		FI 803937 A ,B,	20-06-1981
		GR 72534 A1	17-11-1983
		HU 184943 B	28-11-1984
		IE 50635 B1	28-05-1986
		IL 61733 A	31-05-1985
		JP 1039424 B	21-08-1989
		JP 1554161 C	04-04-1990
		JP 56108762 A	28-08-1981
		LU 90244 A9	20-07-1998
		MX 8254 A	01-04-1993
		MX 174496 B	19-05-1994
		MX 8352 A	01-11-1993
		MX 6926 E	01-12-1986
		NO 803855 A ,B,	22-06-1981
		PT 72226 A ,B	01-01-1981
		ZA 8007911 A	30-12-1981

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr ional Application No
PCT/US 01/07151

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0219782	A	29-04-1987	DE	3536687 A1	16-04-1987
			AT	95064 T	15-10-1993
			AU	594711 B2	15-03-1990
			AU	6389086 A	16-04-1987
			CA	1320904 A1	03-08-1993
			DE	3689099 D1	04-11-1993
			DK	490486 A	16-04-1987
			EP	0219782 A2	29-04-1987
			ES	2059301 T3	16-11-1994
			IE	60767 B	10-08-1994
			JP	62087524 A	22-04-1987
			KR	9308094 B1	25-08-1993
			PT	83535 A ,B	01-11-1986
			US	5231080 A	27-07-1993
			ZA	8607771 A	27-05-1987
DE 3324263	A	17-01-1985	DE	3324263 A1	17-01-1985
			AT	53203 T	15-06-1990
			AU	573227 B2	02-06-1988
			AU	3029884 A	10-01-1985
			CA	1263000 A1	14-11-1989
			CA	1267902 A2	17-04-1990
			DE	3482385 D1	05-07-1990
			DK	330284 A	07-01-1985
			EP	0131226 A2	16-01-1985
			ES	534001 D0	16-04-1985
			ES	8504705 A1	16-07-1985
			ES	535452 D0	16-05-1985
			ES	8505341 A1	01-09-1985
			ES	535453 D0	16-05-1985
			ES	8505342 A1	01-09-1985
			FI	842691 A	07-01-1985
			GR	82242 A1	13-12-1984
			HU	209413 B	30-05-1994
			HU	39160 A2	28-08-1986
			JP	1985439 C	25-10-1995
			JP	7010879 B	08-02-1995
			JP	60051199 A	22-03-1985
			KR	9107884 B1	04-10-1991
			PT	78848 A ,B	01-08-1984
			US	4591598 A	27-05-1986
			ZA	8405160 A	27-02-1985
DE 3926606	A	14-02-1991	DE	3926606 A1	14-02-1991
			AT	94409 T	15-10-1993
			AU	631914 B2	10-12-1992
			AU	6092090 A	14-02-1991
			CA	2023089 A1	12-02-1991
			CS	9003958 A3	12-08-1992
			DD	297063 A5	02-01-1992
			DE	59002721 D1	21-10-1993
			DK	417473 T3	13-12-1993
			EP	0417473 A1	20-03-1991
			ES	2059931 T3	16-11-1994
			HU	54504 A2	28-03-1991
			IE	902910 A1	27-02-1991
			IL	95327 A	31-10-1995
			JP	3083957 A	09-04-1991

6
557
557

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3926606 A		KR 185969 B1	01-05-1999
		NO 903532 A	12-02-1991
		NZ 234836 A	26-05-1997
		PL 286442 A1	09-03-1992
		PT 94957 A ,B	22-05-1991
		US 5231083 A	27-07-1993
		ZA 9006327 A	29-05-1991
US 4254057 A	03-03-1981	AU 522785 B2	24-06-1982
		AU 4835079 A	03-01-1980
		BR 7903987 A	11-03-1980
		CA 1117127 A1	26-01-1982
		DE 2962088 D1	18-03-1982
		DK 266679 A	28-12-1979
		EP 0007652 A1	06-02-1980
		ES 481872 A1	01-03-1980
		JP 55007278 A	19-01-1980
		US 4255334 A	10-03-1981
		US 4279821 A	21-07-1981
		ZA 7903152 A	25-06-1980
EP 0007652 A	06-02-1980	AU 522785 B2	24-06-1982
		AU 4835079 A	03-01-1980
		BR 7903987 A	11-03-1980
		CA 1117127 A1	26-01-1982
		DE 2962088 D1	18-03-1982
		DK 266679 A	28-12-1979
		EP 0007652 A1	06-02-1980
		ES 481872 A1	01-03-1980
		JP 55007278 A	19-01-1980
		US 4255334 A	10-03-1981
		US 4254057 A	03-03-1981
		US 4279821 A	21-07-1981
		ZA 7903152 A	25-06-1980
WO 9926659 A	03-06-1999	AP 911 A	07-12-2000
		AT 205403 T	15-09-2001
		AU 733304 B2	10-05-2001
		AU 9555898 A	15-06-1999
		BG 104435 A	31-01-2001
		BR 9814698 A	03-10-2000
		CN 1279617 T	10-01-2001
		EP 1032424 A1	06-09-2000
		HR 20000327 A1	28-02-2001
		HU 0100272 A2	28-06-2001
		WO 9926659 A1	03-06-1999
		NO 20002164 A	19-07-2000
		PL 340643 A1	12-02-2001
US 5998463 A	07-12-1999	NONE	

Pergamon

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 2123–2128

BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS

PROBING THE IMPORTANCE OF SPACIAL AND CONFORMATIONAL DOMAINS IN CAPTOPRIL ANALOGS FOR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME ACTIVITY

Stephen Hanessian,* Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, and Stephen Claridge

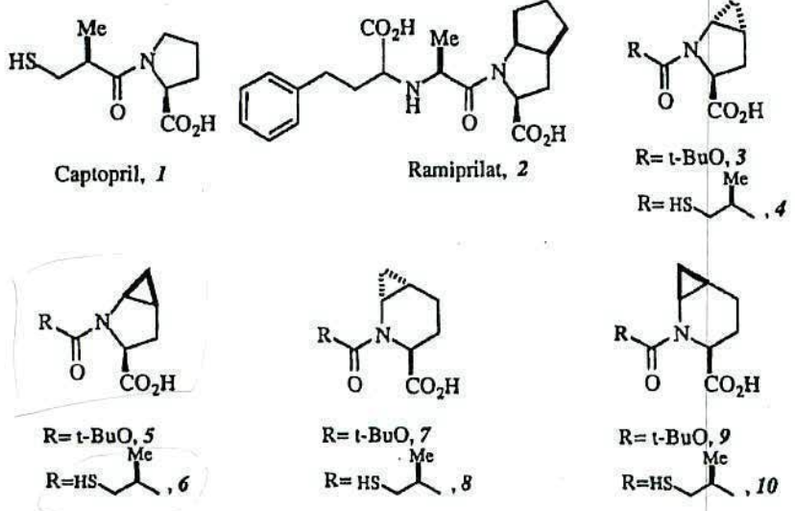
Department of Chemistry, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec, CANADA, H3C 3J7

Received 29 April 1998; accepted 9 July 1998

Abstract: A new synthesis of 4,5-methano-L-prolines and the enzymatic activity of the corresponding N-(3-mercapto-2-*R*-methyl-propionyl) analogs as inhibitors of angiotensin converting enzyme are described.
© 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Target and chemistry-driven drug design based on molecular interactions with enzymes has emerged in recent years as a stimulating area of research endeavor.[1] Although there are a multitude of small-molecule enzyme inhibitors, even at nM concentrations in vitro, the process of their development into a marketable drug is arduous to say the least. One of the remarkably successful attempts at drug design based on molecular interactions with an enzyme is exemplified in captopril,[2] an inhibitor of angiotensin converting enzyme, and used for the treatment of hypertension (Figure 1).

Figure 1. Captopril, Ramiprilat and new constrained analogs



The discovery of captopril, an exquisitely simple molecule by today's standards of increasing molecular complexity, is a classic example of design based on a knowledge of possible interactions between the drug and

0960-894X/98/$ - see front matter © 1998 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.
PII: S0960-894X(98)00377-1

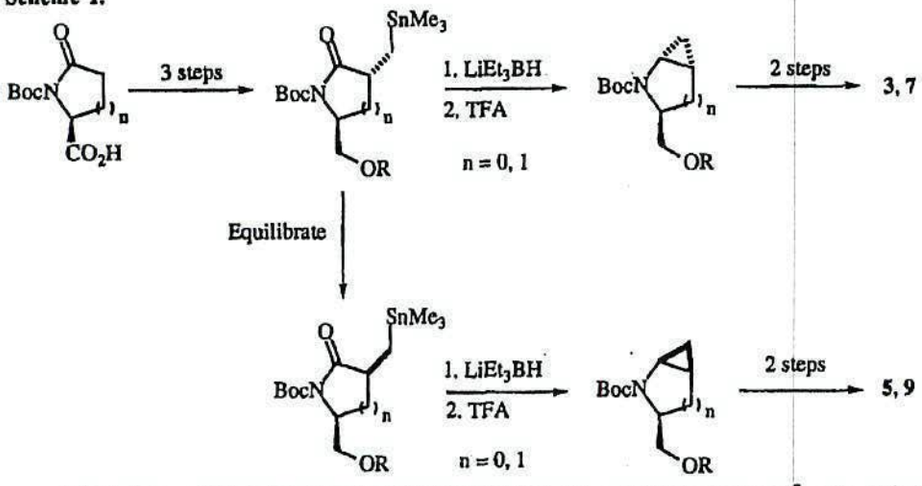
the active site of the enzyme. This was also aided by extensive analog synthesis of proline peptides, which led to the conclusion that captopril appears to offer effective interactions with the functional groups on the surface of the enzyme that involve charge, H-bonding and hydrophobic contact.[3]

The importance of such multiple interactions has been discussed in detail,[2] and was the basis of an intense effort directed at the discovery of analogs of captopril,[2a,b] such as enalapril,[2c] and of 2. Since the *cis*-orientation of the cyclopentane ring in ramiprilat is important for biological activity,[4] the relevance of the hydrophobic interaction of that region of the proline moiety with the enzyme can be appreciated.

Our interest in the synthesis of conformationally constrained heterocycles, coupled with the desire to further probe the role of substituents on the enzymatic activity of captopril, instigated the research work reported in this paper.

Previous work in our laboratory[5,6] (Scheme 1) has described methods for the synthesis of Boc derivatives of *trans*-4,5-methano-L-proline **3**, *cis*-4,5-methano-L-proline **5**, *trans*-5,6-methano-L-pipecolic acid, **7**, and *cis*-5,6-methano-L-pipecolic acid, **9**. It was further observed that the proline ring in the N-Boc derivative **3** was virtually flattened (rms, 0.003 Å) compared to **5** (rms, 0.013 Å) and Boc-L-proline (rms, 0.018 Å).[5] While the reasons for this structural effect were not evident, we anticipated that such constrained proline derivatives should be explored further as surrogates for L-proline in a selected group of medicinally relevant compounds. We thus set out to prepare the (2*R*)-methyl-3-mercapto N-propionyl amides of the above mentioned ω-methano-L-prolines and L-pipecolic acids as constrained analogs of captopril, and to study their inhibitory activity on ACE (angiotensin converting enzyme).

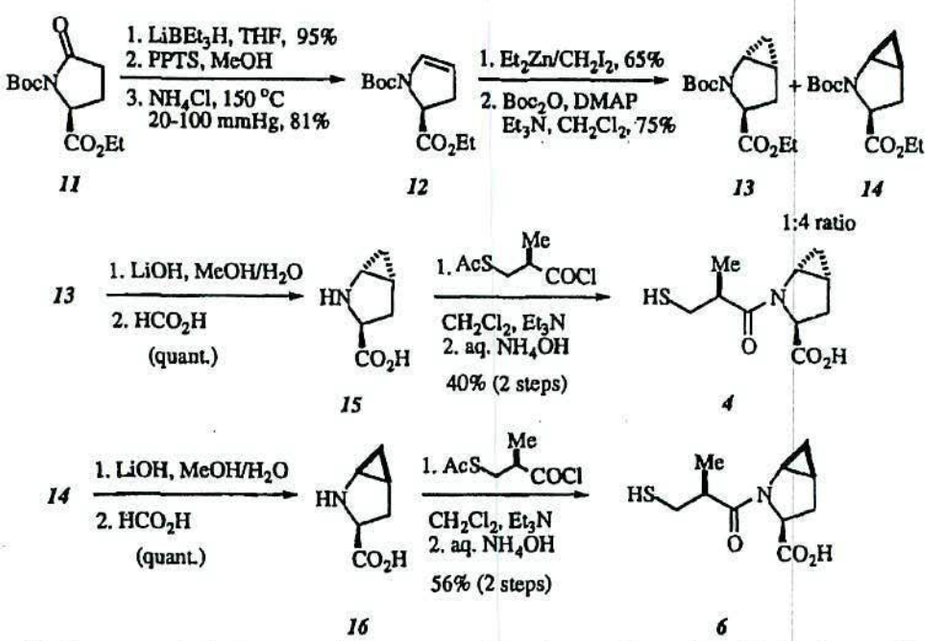
Scheme 1.



2,3-Methano-prolines have been previously reported by a number of groups.[7] *cis*- and *trans*-3,4-Methano-prolines were described by Witkop and coworkers[8] in 1971. We were aware of one synthesis of racemic 4,5-methano-proline amides[9] which was based on a Beckmann rearrangement of *cis*-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one to a δ-lactam followed by chlorination and ring contraction.

Our synthesis of the analogs **3**, **5**, **7**, and **9**, relied on the intramolecular cyclopropanation of α-trimethylstannylmethyl lactams, via the corresponding iminium salts.[5,6] The *cis*- or *trans*-orientation of the cyclopropane ring could be controlled by the β- or α-disposition of the trimethylstannylmethyl group respectively vis-à-vis the stereocontrolling substituent in the corresponding derivatives (Scheme 1).

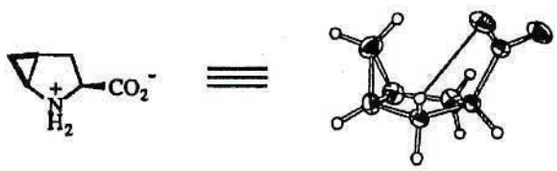
Scheme 2.



We have now devised an expedient route to 4,5-methano-prolines that affords the enantiopure derivatives **3** and **5** in essentially eight steps from commercially available L-pyroglutamic acid (Scheme 2). Thus reduction of the lactam carbonyl in **11** with lithium triethylborohydride followed by transformation to the methoxy hemiaminal carbamate and elimination of methanol in the presence of ammonium chloride[10] led to the enecarbamate analog **12** in good yield.[11] Originally, we had used other published methods[12] to effect the dehydration, but in our hands, yields were modest and reproducibility depended on the scale of the reaction. Application of the modified Simmons–Smith cyclopropanation[13] reaction to the enecarbamate **12** followed by protection of the amine with Boc anhydride, led to a mixture of the *trans*-4,5-methano-L-proline analog **13** and the corresponding *cis*-4,5-isomer **14** in a ratio of 1:4 in a combined yield of 75%.[14] This expedient method based on a well-known reaction,[13] proceeds in good overall yield and it is 3 steps shorter than our previous synthesis[5] which utilized an organotin reagent. It has allowed us to prepare gram quantities of both 4,5-methano-L-prolines which were easily separable by column chromatography as their N-Boc derivatives **13** and **14**. Hydrolysis with LiOH in aq. methanol gave the known respective 4,5-methano-N-Boc-L-prolines[5] as crystalline solids. Treatment of **13** with aq. base followed by formic acid gave the free acid **15** as a white solid in quantitative yield. Analogous hydrolysis of **14** gave the isomeric free acid **16** as a crystalline solid. The

X-ray structure and solid state conformational characteristics of **16** revealed considerable flattening of the pyrrolidine ring (rms 0.09 Å) compared to L-proline (rms 0.181 Å). A H-bond was evident between the protonated amine and the carboxylate group. (Figure 2).

Figure 2.



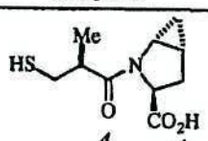
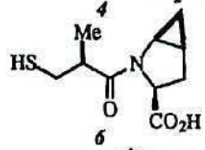
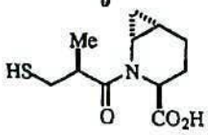
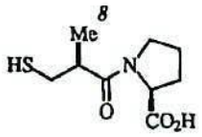
The predominance of the *cis*-4,5-methano isomer **14** in the cyclopropanation reaction is of interest, since the tin-mediated iminium ion cyclization protocol[5] (Scheme 1) favored the formation of the *trans*-isomer due to steric factors imposed by a bulky resident group. Most probably, the *cis*-cyclopropanation is the result of an anchoring effect of the zinc species with the ester group in **12**, thus delivering the nucleophile from the same side to give **14**.[15]

Acylation of the free amino acids with the readily available S-acetyl-2-(*R*)-methyl propionyl chloride and saponification afforded the captopril analogs **4** and **6**. The L-pipecolic acid analog **8** was similarly prepared from the precursor amino acid.[5]

Inhibition of ACE obtained from rabbit lung and partially purified, was studied using hippuryl-His-Leu as a substrate following the procedure of Cushman and Cheung.[16] The results shown in Table 1 indicate that the *cis*- and *trans*-5-methano analogs of L-proline **4,6**, and the *trans*-L-pipecolic acid analog **8** are highly potent inhibitors, even surpassing captopril. The *cis*-4,5-carbocyclic analog of captopril, ramiprilat **2**, is much more active than the corresponding *trans*-isomer. In this respect it is of interest that the *cis*-analog **6** is equally as active as the *trans*-analog **4**. Clearly, this study has shown that small rings can be tolerated at the 4,5-position of captopril with *cis*- or *trans*-orientations. It also appears that the degree of ring flattening in these derivatives relative to captopril is not having an adverse effect on enzyme inhibitory activity, and it could even be an advantage.

Analogs **4**, **6**, and **8**, were inactive against neutral endopeptidase 24.11 enzyme at 10 μM as well as against endothelin converting enzyme at 1 μM. The selectivity described herein exhibited by captopril and the methano analogs **4**, **6**, and **8** towards ACE is obviously of interest. Future work will focus on the incorporation of 4,5-methano prolines and 5,6-methano pipecolic acids into strategic positions as replacements of the corresponding natural amino acids in pharmacologically relevant molecules.

Table 1 Inhibition Tests on Angiotensin Converting Enzyme (ACE)[a]

Compound	IC_{50}
 **4**	7.6 (± 0.7 nM)
 **6**	6.6 (± 0.3 nM)
 **8**	5.3 (± 0.2 nM)
 **1**, Captopril	13.0 (± 1.0 nM)

a. For assay method, see ref 16

Acknowledgements. We gratefully acknowledge financial assistance from NSERC under the Medicinal Chemistry Chair program. We are indebted to Dr. Arco Y. Jeng (Novartis, Summit, N.J.) for the enzymatic assays. We thank Dr. Michel Simard of the X-ray crystallography laboratory at the Université de Montréal for structure determinations.

References and Notes.

1. For excellent summaries, see Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Wiley-Interscience, N. Y., 1995. Muscate, A.; Kenyon, G. L., p 739; Cannon, J. G., p 783.
2. (a) Ondetti, M. A.; Cushman, D. W. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 355; (b) Cushman, D. W.; Ondetti, M. A. *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 41. (c) Patchett, A. A.; Harris, E.; Tristram, E. W.; Wyvratt, M. J.; Wu, M. T.; Taub, D.; Peterson, E. R.; Ikeler, T. J.; ten Broeke, J.; Payne, L. G.; Ondeyka, D. L.; Thorsett, E. D.; Greenlee, W. J.; Lohr, N. S.; Hoffsommer, R. D.; Joshua, H.; Ruyle, W. V.; Rothrock, J. W.; Aster, S. D.; Maycock, A. L.; Robinson, F. M.; Hirschmann, R.; Sweet, C. S.; Ulm, E. H.; Gross, D. M.; Vassil, T. C.; Stone, C. A. *Nature* **1980**, *288*, 280.
3. Ondetti, M. A.; Rubin, B.; Cushman, D. W. *Science* **1977**, *196*, 441; Cushman, D. W.; Cheung, H. S.; Sabo, F. C.; Ondetti, M. A. *Biochemistry* **1977**, *16*, 5484.
4. Urbach, H.; Henning, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1839; Henning, R.; Urbach, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5339; Teetz, V.; Geiger, R.; Henning, R.; Urbach, H. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **1984**, *34*, 1399.

5. Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1881.
6. Hanessian, S.; Reinhold, U.; Ninkovic, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8967; 8971.
7. For the synthesis of racemic and enantiopure 2,3-methano proline, see (a) Hercouet, A.; Bessières, B.; Le Corre, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1267. (b) Switzer, F. L.; van Halbeek, H.; Holt, E. M.; Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6091. For recent accounts on 2,3-methano amino acids, see: Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231; Burgess, K.; Ho, K. K.; Moyl-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575; Burgess, K.; Ke, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8627. Jiménez, J. M.; Ortuno, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3203, and references cited therein.
8. For the synthesis of *cis*- and *trans*- 3,4-methano prolines, see (a) Fujimoto, Y.; Irrevere, F.; Karle, J. M.; Karle, I. L.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3471; for a recent discussion of cyclopropyl pyrrolidines, see Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2268; Brighty, K. E.; Castaldi, M. J. *Synlett* **1996**, 1097.
9. For the synthesis of racemic 4,5-methano proline amides, see a) H. Urbach, R. Henning, R. Becker, Ger. Offen. DE 3,324,263 (Cl. C07D209/2); *Chem. Abstr.* **1985**, 103: P 54461q; for a related example involving mixtures of diastereomers, see also R. Pellicciari, L. Arenare, P. De Caprariis, B. Natalin, M. Marinozzi, A.Galli, *J. Chem. Soc. Perkin I.* **1995**, 1251.
10. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S. I.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697.
11. Typical procedure: A mixture containing N-Boc-5-methoxy-(2*S*)-pyrrolidine-1-carboxylic acid ethyl ester (1.2 g, 4.4 mmol) and ammonium chloride (0.044 g, 0.15 equiv) was heated under reduced pressure (20–100 mm Hg) in a flask equipped with a reflux condenser. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, and the resultant oil was purified by flash chromatography on silica gel (hexanes-ethyl acetate, 9:1) to afford the product **12** (0.854 g, 81%) as a colorless oil.
12. Dieter, R.K.; Sharma, R.R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4180; Cossy, J.; Cases, M.; Pardo, D.G. *Syn. Commun.* **1997**, *27*, 2769.
13. Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 53.
14. Typical procedure: To a cooled solution of **12** (0.5708 g, 2.366 mmol) in dry 1,2-dichloroethane under nitrogen was added dropwise 1.1 equiv of diethyl zinc (Et_2Zn, 1.0M solution in hexane, 2.603 mmol, 2.6 mL) and 1.5 equiv. of diiodomethane (3.55 mmol, 0.29 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C then 6 h at room temperature and quenched with dilute $NaHCO_3$ (7 mL). Water was added (40 mL), and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (4 x 50 mL) and processed as usual. The residue after evaporation was purified by flash chromatography (methanol-hexanes-ethyl acetate, 1:5:13) to afford the isomeric mixture of products (0.332 g, 65%) as a pale-yellow oil that was transformed into the N-Boc derivatives (Boc_2O, DMAP, Et_3N, CH_2Cl_2), and separated by chromatograhy to give **13** and **14** (75% yield, 1:4 ratio).
15. For related examples of directed cyclopropanations see, Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197; For examples of proximity effects, see Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 356.
16. Cushman, D. W.; Cheung, H. S. *Biochem. Pharmacol.* **1971**, *20*, 1637.

Pergamon

Tetrahedron, Vol. 53, No. 43, pp. 14773-14792, 1997
© 1997 Elsevier Science Ltd
All rights reserved. Printed in Great Britain
0040-4020/97 $17.00 + 0.00

PII: S0040-4020(97)00988-5

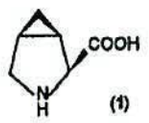
Synthesis of (2S, 3R, 4S)-3,4-Methanoproline and Analogues by Cyclopropylidene Insertion

Viacheslav V. Tverezovsky[b], Mark S. Baird[a*] and Ivan G. Bolesov[b]

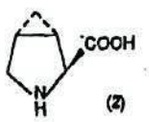
[a] Department of Chemistry, University of Wales, Bangor
[b] Department of Chemistry, State University of Moscow, Moscow

Abstract: Intramolecular insertion of single enantiomers of cyclopropylidenes into 5,6-related C-H bonds adjacent to nitrogen has been used to obtain enantiomerically pure methanoproline and a number of analogues with a high degree of one- or two-fold asymmetric induction. © 1997 Elsevier Science Ltd.

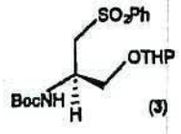
Although methanoproline (1) was isolated some years ago from the American horse chesnut, *Aesculus parviflora*,[1] it is still attracting considerable attention.[2,3] It was shown to be a potent inhibitor of proline metabolism;[4] as such it was targeted as a potential chemical control agent in the production of hybrid wheats.[5] In addition, methanoproline inhibits the proline transport system of *Escherichia coli*,[6] while amide derivatives of methanoproline are inhibitors of angiotensin converting enzyme.[7] Although a number of routes to racemic methanoproline have been reported,[8] only one synthesis of enantiomerically pure (1)[9] and one synthesis of the N-Boc derivative have appeared.[10] The first involves the cyclopropanation of dehydroproline in a reaction which is not very diastereoselective and from which the major product is the trans-isomer (2).



(1)

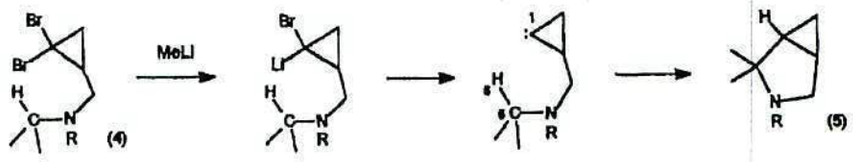


(2)



(3)

The second involves the coupling of two chiral starting materials, (3) and (2R)-glycidyl triflate, followed by cyclisation and functional group interconvertion to give N-Boc protected (1) in seven steps with overall yield of less then 25 %. We reported some years ago that 2-dialkylaminomethyl-1,1-dibromocyclopropanes such as (4) react with methyllithium to give 3-azabicyclo[3.1.0]hexanes (5) by a formal insertion of the derived cyclopropylidene or a related carbenoid into the CH-bond adjacent to nitrogen and 5,6-related to the carbene centre:[11]

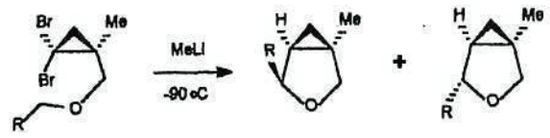


(4) (5)

It has also been shown that a similar insertion of cyclopropylidenes derived from the ethers (6a) and (6b)

14
565
565

by reaction with methyllithium leads to the 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanes (**7a**) and (**7b**) with a moderate to high diastereoselectivity for the endo-R isomer.[12]



(6a-(±), R = Vinyl) (7a, R = Vinyl, 73 %, endo/exo = 17:1)

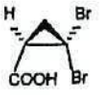
(6b-(±), R = t-PhCH=CH) (7b, R = t-PhCH=CH, 41 %, endo/exo = 7:1)

We now report the application of the insertion reaction to the synthesis of methanoproline and of a number of related compounds each as a single enantiomer. The method has the advantage that, although involving a number of steps, the starting materials are cheap and readily available on a large scale and the reactions involved are generally extremely high yielding; moreover it may be varied to produce in principle any required stereoisomer and a range of analogues.

Reaction of methyl methacrylate with bromoform and base leads very readily to 2,2-dibromo-1-methylcyclopropane carboxylic acid;[13] this is simply resolved using dehydroabietylamine in methanol to give (**8**, R) and its enantiomer, and the absolute stereochemistry of the amide of (**8**, R) has been established by X-ray crystallography.[14] The corresponding non-methylated acid (**9**, R) and its enantiomer were readily obtained on a multi-gram scale by oxidation of 1,1-dibromo-2-vinylcyclopropane with potassium permanganate to give 2,2-dibromocyclopropane carboxylic acid followed by resolution of this with dehydroabietylamine.[14]



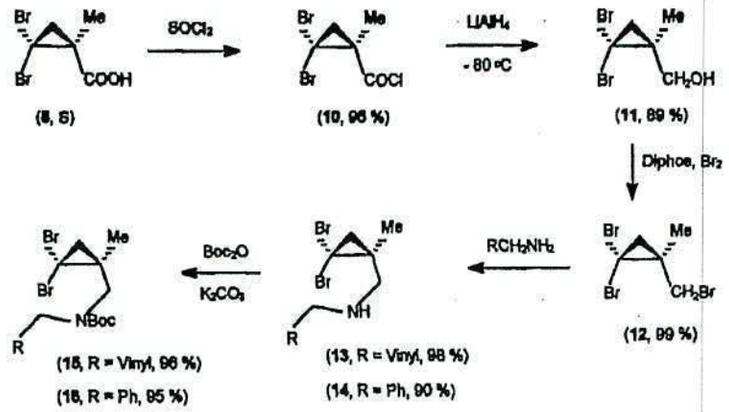
(**8**, R)



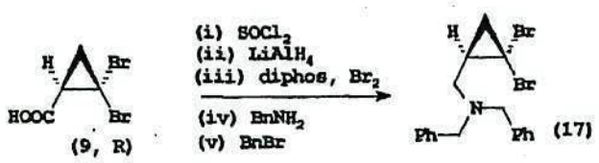
(**9**, R)

The acid (**8**, S) (>99% e.e.) was converted into the corresponding acid chloride by reaction with thionyl chloride, and this was reduced to the alcohol (**11**) by reaction with lithium aluminium hydride. This route was chosen in order to avoid competing reduction of the dibromocyclopropane to the corresponding isomeric monobromides. It was necessary to add a solution of the acid chloride in ether to lithium aluminium hydride in ether at - 80 °C, as addition of the hydride to the acid chloride led to up to 30 % of an ester derived by reaction of the product alcohol with the acid chloride. At higher temperatures monobromides were formed in addition to dibromides. The alcohol (**11**) was converted into the corresponding bromide (**12**) by reaction with 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane and bromine, and reaction of this with either allylamine or benzylamine gave the amines (**13**) and (**14**).*

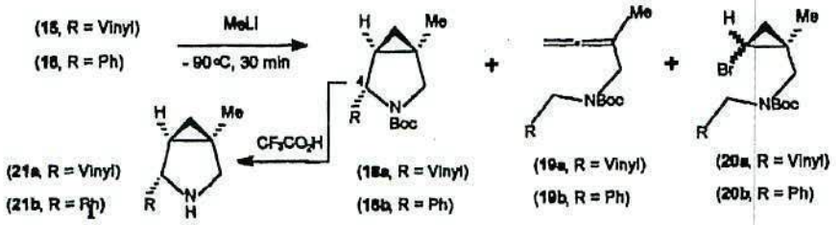
* Attempted direct reduction of amides of acid (**8**, S) to amines with LAH, $NaBH_4$ or $BH_3{\cdot}SMe_2$ led to mixtures of products. Attempts to make the tosylate from the alcohol (**11**) led to only a moderate yield.



By a similar sequence of reactions, the acid (9, R) (93 % e.e.) was converted into the dibenzylamine (17) in an overall yield of 86 %. Attempts to prepare (17) from 1,1-dibromo-2-bromomethylcyclopropane derived from (9, R) directly by reaction with dibenzylamine led to only 80 % yield of (17) after 4 days at 50 °C.



The amines (13) and (14) were protected as their Boc derivatives (15) and (16); reaction of these with methyl lithium led to a mixture of products, the major component of which was the azabicyclo[3.1.0]hexane (18a) or (18b) respectively. The yields of each of the products were highly dependent on the reaction conditions (Table 1). The stereochemistry of the allyl and phenyl groups in (18a) or (18b) was assigned on the basis of the fact that the signal for H-4 in the proton NMR spectrum in each case appeared as a singlet rather than the doublet expected for the epimer.[12,15] Moreover, in each case these compounds showed the signals for two rotamers about the amide bond by ^{1}H and ^{13}C NMR; deprotection gave the amines (21a) and (21b) which showed only the expected number of signals in ^{1}H and ^{13}C NMR.

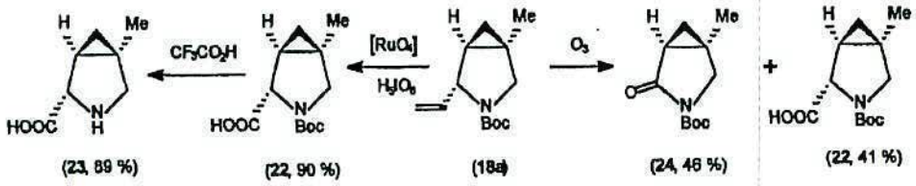


Reactions of (15) and (16) with methyl lithium

Starting material	Temperature during reaction, °C [a]	Compounds determined by NMR in reaction mixture, yields, % [b]				
		(18)	(19)	(20) [c]	unknown substance [e]	starting material
(15)	20	40	45	9	2	-
	-30	50	19	17	7	3
	-60	61	8	16	2	1
	-90	49	8	29	8	1
(16)	20	40 [d]	27	7	1	11
	-90	25 [d]	8	17	3	24

a) Addition time was 5 min; stirring time was 30 min; b) these data were confirmed by glc; c) stereochemistry of monobromides was not determined; d) isolated yield; e) this might be the diastereomer of monobromide c.

Although the purified yield of (18a) obtained in this way was only 47 %, it could readily be converted into the methanoproline analogue (23) by oxidation with ruthenium tetroxide, generated *in situ* from $RuCl_3$, followed by deprotection. Attempted ozonolysis also led to (22) but in this case a second product was the lactam (24).



The amine (14) was benzylated by reaction with benzyl bromide to give (25). In contrast to (16), the dibenzylamine (25) reacted with methyllithium to give the endo-phenyl isomer (26) as the major product (Table 2):

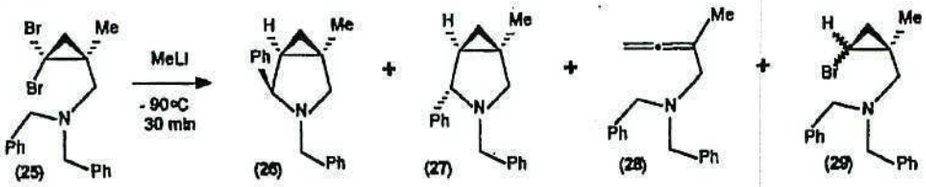


Table 2. Reaction of compound (25) with methyl lithium.

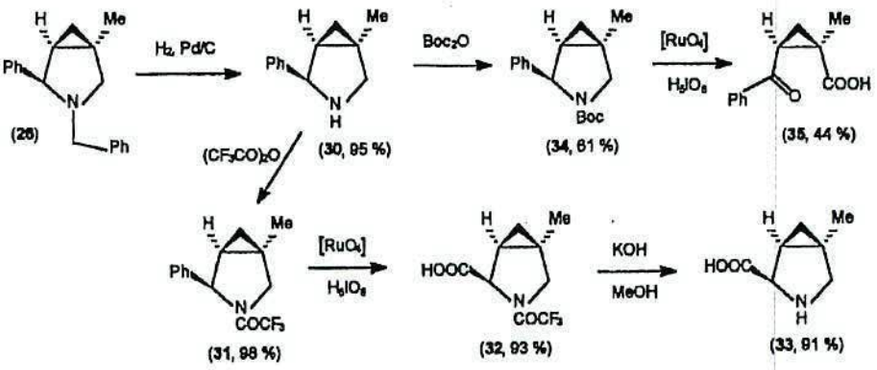
Temperature during reaction, °C [a]	Compounds determined by NMR in reaction mixture, yields, % [b]			
	(26)	(27)	(28)	(29) [c,f]
20	56	5 [d]	33	-
-90	90	1.8 [d]	2	6

a, b, c, d see Table 1; f) structure assigned on the basis of cyclopropane signals in the ^1H NMR of the mixture of (26), (28) and (29).

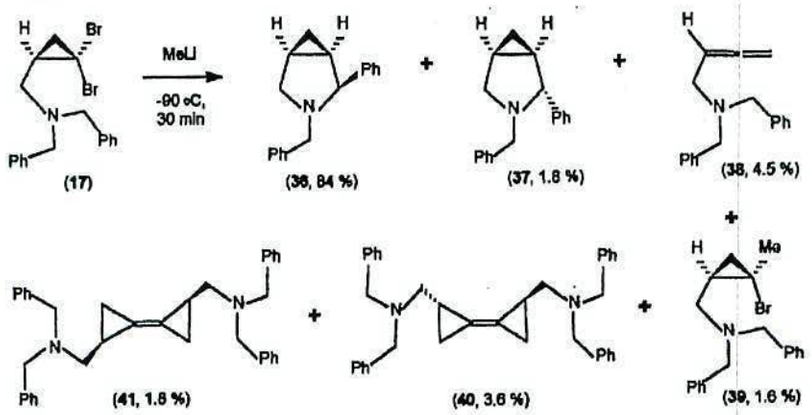
The amine (26) could be separated from its bicyclic isomer (27) by chromatography (96 %, >90 % pure).

It could be obtained pure by removal of the impurities (**28**) and (**29**) by selective debenzylation with hydrogen and a catalyst (5 % Pd/C, 0.01 mol.eq., 1 h) followed by flash chromatography.

The crude amine (**26**) was debenzylated to (**30**) under more vigorous conditions (0.05 mol.eq. of the same catalyst, 15 h). Protection by trifluoroacetylation, then oxidation of the phenyl group by reaction with ruthenium tetroxide at 80 °C for 3 h gave (**32**), and then deprotection gave the aminoacid (**33**), a second methylated analogue of methanoproline. It is interesting to note the remarkable stability of CH and CH_2 groups near nitrogen to oxidation under these conditions. It is well known that ethers RCH_2OMe (R=Ph or Alk) can readily be oxidised to esters with ruthenium tetroxide even at room temperature.[16] Attempts to oxidise (**31**) with ruthenium tetroxide at 20 °C even using more catalyst and for 1 day were unsuccessful. In the case of the Boc - protected amine (**34**), ruthenium tetroxide oxidation at room temperature led to ring opening, to give (**35**).



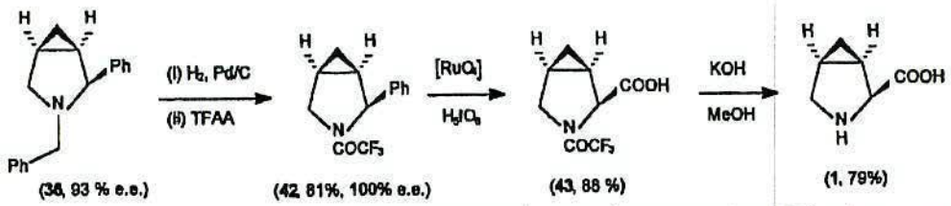
Reaction of (**17**) with methyl lithium gave one major product (**36**) together with a number of minor products with structures typical of those usually obtained in similar reactions of non-functionalised dihalocyclopropanes.[17]



The stereochemistry of the bicyclopropylidenes (40) and (41) is not certain, while that of (39) is assigned on the basis of NOE studies. The use of modified reaction conditions to increase the yields of the novel optically active bicyclopropylidenes is being examined.

The reason for the reversal in the stereochemistry of the major azabicycles (26) and (36) compared to that of (18a) and (18b) is not yet clear, but may reflect the increased steric demand of the Boc group compared to benzyl, or more probably the steric and electronic effect of the N-CO bond of the intermediates leading to (18a) and (18b) compared to the N-CH_2 bond of those leading to (26) and (36). Indeed, the NMR spectra of the products (18a) and (18b) are characterised by the presence of two rotamers about this bond.

Debenzylation of (36) (93 % e.e.) followed by protection as a trifluoroacetate gave crystalline (42) (81 % yield, 100% e.e. by chiral g.l.c., with baseline resolution, see acknowledgement). Oxidation as before and deprotection gave the final aminoacid (1) with an NMR spectrum which was identical to that in the literature.[9] The $[\alpha]_D^{20}$ (- 141.8°) was also in good agreement with the literature value ($[\alpha]_D^{20}$ - 144°).[9] The overall yield of (1) from (9, R) was 41 %.



The reactions described above indicate that the insertion of cyclopropylidenes into C-H bonds can occur in a highly stereocontrolled manner and may offer a valuable route to a number of optically active mono- and polycyclic systems.

Acknowledgement: This work was carried out in Bangor with the support of the INTAS programme. We thank Dr. Nikolay S. Ikonnikov, Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, 117813, 28 Vavilov, Moscow, for kindly supplying a chiral g.l.c. column which provided excellent resolution.

Experimental Section

Reagents were obtained from commercial suppliers and were used without further purification unless stated. Dichloromethane was distilled over calcium hydride. Diethyl ether and tetrahydrofuran were distilled over sodium wire. Petroleum was either of boiling point 40 - 60 °C or 60 - 80° C and was distilled. Reactions requiring anhydrous conditions were performed using oven dried glassware (250 °C) that was cooled under either dry nitrogen or argon and the experiments were conducted under a positive atmosphere of one of these gases. Organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate, and, unless stated, were evaporated at 14 mmHg. Yields quoted are for the purified compounds unless stated.

All new compounds were homogeneous by tlc or by glc. Glc was conducted using a Perkin-Elmer Model F17 F.I.D. on a capillary column (30 m x 0.32 mm id Phase, DB5 split ratio of 50:1) using nitrogen as carrier gas.

Chiral glc was conducted using a 2,6-diamyl-3-trifluoroacetyl-K-cyclodextrin fused silica column (40 m x 0.23 mm ID, film 0.12 mm), using helium as a carrier gas at 2 bar pressure (see acknowledgement). Tlc was performed using Aldrich silica gel 60 plates (F254). Compounds were visualised either by examination under an ultraviolet source or by exposure to iodine vapour. Column chromatography was conducted with Merck 7736 silica gel under medium pressure.

Melting points are uncorrected. Infrared spectra were obtained on a Perkin-Elmer 1600 FTIR spectrometer as liquid films unless otherwise stated. Low resolution mass spectra were obtained using a Finnigan Mat 1020 spectrometer. Mass measurements refer to ^{79}Br and ^{35}Cl isotopes unless stated and were obtained from the Swansea Mass Spectrometry Service. Microanalyses were performed with a Carlo-Erba Model 1106 CHN analyser. NMR spectra were recorded in $CDCl_3$ unless otherwise stated on a Bruker AC250 at 250 MHz for protons and 62.9 MHz for carbons and in the latter case were broad-band decoupled. In most cases DEPT spectra were also run and the signs of signals (+ for CH, CH_3; - for CH_2) are indicated on the data for the broad-band decoupled spectrum. Those signals with no sign in such a spectrum are quaternary.

(S)-(+)-2,2-Dibromo-1-methylcyclopropanecarbonyl chloride.

Thionyl chloride (25 ml, 0.34 mole) was added to (S)-(-)-2,2-dibromo-1-methylcyclopropane carboxylic acid (**4**, S), $[\alpha]_D^{20}$ -55.1° (c 1.015, $CHCl_3$), >99% e.e.[14] (26.4 g, 102.4 mmole) and the mixture was refluxed for 2 h. The excess of thionyl chloride was removed by distillation and the residue was distilled at 39 - 40 °C (0.8 mmHg) to give *(S)-(+)-2,2-dibromo-1-methylcyclopropanecarbonyl chloride* (**10**) (27.2 g, 98.4 mmole, 96 %) (for racemate see ref. 18), $[\alpha]_D^{20}$ +0.3° (c 1.104, $CHCl_3$), m.p. -15 °C, which showed δ_H: 1.77 (3H, s), 1.78 (1H, d, J 8.0 Hz), 2.52 (1H, d, J 8.0 Hz); δ_C: 21.76+, 27.61, 34.37-, 42.97, 156.35; ν_{max}: 1783 s, 1451 m, 1421 m, 1384 m, 1297 m, 1240 m, 1088 m, 1056 m, 1029 m, 951 s, 931 m, 790 s, 721 m, 655 m, 626 m cm^{-1}.

(S)-(+)-2,2-Dibromo-1-hydroxymethyl-1-methylcyclopropane.

A solution of (S)-(+)-2,2-dibromo-1-methylcyclopropanecarbonyl chloride (24.7 g, 89.4 mmole) in dry ether (20 ml) was added with stirring to lithium aluminium hydride (3.66 g, 89.4 mmole) in dry ether (400 ml) at -85 °C under nitrogen over 20 min. After 10 min at -85 °C, ethyl acetate (40 ml) was slowly added and the mixture was warmed to 0 °C and sat.aq. ammonium chloride (100 ml) was added. The aqueous layer was extracted with ether (100 ml). The combined organic layers were dried and solvent was removed to give crude product (21.7 g), which was sublimed at 5 mmHg and 70 °C to yield *(S)-(+)-2,2-dibromo-1-hydroxymethyl-1-methylcyclopropane* (**11**) (19.5 g, 80.0 mmole, 89 %) (Found: C 24.41, H 3.50. Calculated for $C_4H_4Br_2O$: C 24.62, H 3.31), m.p. 53 - 54 °C, $[\alpha]_D^{20}$ +18.8° (c 1.050, $CHCl_3$) (for racemate see ref.19) which showed δ_H: 1.47 (1H, d, J 7.6), 1.51 (3H, s), 1.62 (1H, d, J 7.6), 1.89 (1H, dd, J 8.3, 3.9), 3.70 (1H, dd, J 11.9, 3.9), 3.86 (1H, dd, J 11.9, 8.3); δ_C: 20.52+, 31.39, 32.55-, 35.75, 69.84-; ν_{max}: 3258 br.s, 2931 m, 1453 m, 1050 s, 1037 s, 1023 s, 787 s, 763 s, 691 s cm^{-1}.

(S)-(+)-2,2-Dibromo-1-bromomethyl-1-methylcyclopropane.

A solution of bromine (0.55 ml, 16.5 mmole) in dichloromethane (2 ml) was slowly added to diphos (3.44 g, 8.63 mmole) in dichloromethane (25 ml) at 0 °C. (S)-(+)-2,2-Dibromo-1-hydroxymethyl-1-methylcyclopropane (3.66 g, 15.0 mmole) in dichloromethane (15 ml) was then added at 0 °C and the mixture was stirred for 3 h. Ether

(50 ml) was added, the solution was filtered and solvent was removed to give crude product which was purified by short column chromatography over silica eluting with petrol and ether (4:1) to yield *(S)-(+)-2,2-dibromo-1-bromomethyl-1-methylcyclopropane* (**12**) (4.54 g, 14.8 mmole, 99 %), $[\alpha]_D^{20}$ +26.4 ° (c 0.884, $CHCl_3$) (for racemate see ref.20) which showed δ_H: 1.57 (3H, s), 1.66 (1H, d, J 7.8 Hz), 1.70 (1H, d, J 7.8 Hz), 3.55 (1H, d, J 10.5 Hz), 3.73 (1H, d, J 10.5 Hz); δ_C: 22.21+, 30.31, 35.68-, 36.68, 41.97-; ν_{max}: 2994 s, 2965 s, 2929 s, 2868 m, 1451 s, 1427 s, 1381 s, 1320 m, 1270 m, 1227 s, 1150 m, 1078 s, 1048 s, 1026 s, 959 s, 900 m, 866 m, 839 m, 703 s, 642 s cm^{-1}.

(S)-(-)-N-Allyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine.

(S)-(+)-2,2-Dibromo-1-bromomethyl-1-methylcyclopropane (1.53 g, 5.0 mmole) was added to allylamine (3.8 ml, 50 mmole) in benzene (5 ml) and refluxed for 15 h, then extracted with 5 % aq. sodium hydroxide (5 ml, 6 mmole) and washed with brine (5 ml). The organic layer was dried and the solvent was removed to give *(S)-(-)-N-allyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine* (**13**) (1.38 g, 4.88 mmole, 98 %), $[\alpha]_D^{20}$ -15.4° (c 0.968, $CHCl_3$) which showed δ_H: 1.40 (1H, s), 1.43 (1H, d, J 7.4 Hz), 1.48 (3H, s), 1.53 (1H, d, J 7.4 Hz), 2.75 (1H, d, J 12.4 Hz), 2.86 (1H, d, J 12.4 Hz), 3.28 (1H, ddd, J 6.0, 1.6, 1.0 Hz), 5.11 (1H, ddt, J 10.2, 1.6, 1.0 Hz), 5.20 (1H, ddt, J 17.1, 1.6, 1.6 Hz), 5.91 (1H, ddt, J 17.1, 10.2, 6.0 Hz); δ_C: 21.78+, 29.90, 33.55-, 37.31, 52.39-, 57.13-, 116.04-, 136.77+; ν_{max}: 3076 m, 2967 s, 2927 s, 2849 s, 2820 s, 1643 m, 1455 s, 1428 m, 1381 m, 1148 m, 1114 s, 1071 s, 1040 s, 1020 s, 993 s, 919 s, 759 m, 690 s cm^{-1}.

(S)-(-)-N-Benzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine.

A solution of (S)-(+)-2,2-dibromo-1-bromomethyl-1-methylcyclopropane (1.84 g, 6.0 mmole) in DMSO (5 ml) was added to benzylamine (1.93 g, 18.0 mmole) in DMSO (10 ml) and stirred for 20 h. It was diluted with water (60 ml) and extracted with ether (3 x 25 ml) and the organic layers were combined and dried. After removing the solvent, the crude product was purified by column chromatography over silica to give starting material (0.14 g, 0.5 mmole) and *(S)-(-)-N-benzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine* (**14**) (1.80 g, 5.41 mmole, 98 %, based on starting material consumed), $[\alpha]_D^{20}$ -8.0° (c 0.934, $CHCl_3$) which showed δ_H: 1.41 (1H, d, J 7.5 Hz), 1.48 (3H, s), 1.49 (1H, d, J 7.5 Hz), 1.58 (1H, s), 2.72 (1H, d, J 12.4 Hz), 2.86 (1H, d, J 12.4 Hz), 3.81 (2H, s), 7.20-7.37 (5H, m); δ_C: 21.87+, 30.05, 33.53-, 37.45, 53.93-, 57.31-, 127.03+, 128.11+, 128.41+, 140.29; ν_{max}: 3026 m, 2989 m, 2927 m, 2890 m, 2842 m, 1494 m, 1453 s, 1113 m, 1071 m, 1042 m, 1027 m, 739 s, 698 s cm^{-1}.

(S)-(+)-N-t-Butoxycarbonyl-N-allyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine.

Potassium carbonate (0.74 g, 7.0 mmole) was added to (S)-(-)-N-allyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine (0.99 g, 3.50 mmole) and t-butoxycarbonylanhydride (0.96 g, 4.38 mmole) in THF (10 ml). The mixture was vigorously stirred for 2 h, then filtered and THF was evaporated. A solution of sodium hydroxide (0.12 g, 3 mmole) in ethanol (10 ml) was added to the residue and the mixture was stirred for 1 h. The solvent was removed and the crude product was purified by short column chromatography over silica eluting with petrol and ether (3:1) to yield *(S)-(+)-N-t-butoxycarbonyl-N-allyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine* (**15**) (1.29 g, 3.37 mmole, 96 %), $[\alpha]_D^{20}$ +22.6° (c 1.116, $CHCl_3$) which showed δ_H: 1.36 (3H, s), 1.49 (10H, s), 1.54 (1H, d, J 8.5 Hz), 3.30-3.90 (3H, br.m), 3.99 (1H, dd, J 10.2, 5.5 Hz), 5.11-5.19 (2H, m), 5.82 (1H, ddt, J 17.0, 10.4, 5.5 Hz); δ_C: 21.00+, 28.38+, (33.24, 33.80)-, 37.27, 48.98-, (51.90, 52.37)-, 79.86, 116.25-, 133.63+; ν_{max}: 2975 s, 2931 m, 1698 s, 1455 s, 1408 s, 1365 s, 1319 m, 1245 s, 1172 s, 1148 s, 955 m, 923 m, 873 m, 774 m, 694 m cm^{-1}.

(S)-(+)-N-t-Butoxycarbonyl-N-benzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine.

Potassium bicarbonate (0.34 g, 4.0 mmole) was added to (S)-(-)-N-benzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine (0.27 g, 0.81 mmole) and t-butoxycarbonylanhydride (0.22 g, 1.01 mmole) in THF (5 ml). The mixture was vigorously stirred for 18 h, then filtered and THF was evaporated. Work up as above and short column chromatography over silica eluting with petrol and ether (2:1) gave *(S)-(+)-N-t-butoxycarbonyl-N-benzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine* (**16**) (0.33 g, 0.77 mmole, 95 %), $[\alpha]_D^{20}$ +16.0° (c 1.373, $CHCl_3$) which showed δ_H: 1.34 - 1.50 (14H, m), 3.20 - 3.70 (2H, br.m), 4.43 (1H, br.d, J 15.8 Hz), 4.57 (1H, d, J 15.8 Hz), 7.18 - 7.58 (5H, m); δ_C: 21.07+, 28.40+, (33.46, 33.90)-, 36.02, (49.85, 49.98)-, 52.38-, 80.29, 127.11+, 127.22+, 128.48+, 138.37, (156.06, 156.36); ν_{max}: 3064 m, 3030 m, 2969 s, 2929 s, 1700 br.s, 1496 m, 1454 s, 1416 s, 1366 s, 1309 s, 1250 s, 1180 s, 1122 s, 1082 m, 1066 m, 1028 m, 960 m, 902 m, 879 m, 768 m, 698 s cm^{-1}.

(R)-(+)-2,2-Dibromocyclopropanecarbonyl chloride.

Thionyl chloride (12 ml, 164 mmole) was added to (R)-(+)-2,2-dibromocyclopropanecarboxylic acid (**5**, R), ($[\alpha]_D^{20}$ +129.4° (c 1.036, $CHCl_3$), 92.5% e.e.[14]), (10.00 g, 41.0 mmole) and the mixture was refluxed for 2 h. The excess of thionyl chloride was removed by distillation to give *(R)-(+)-2,2-dibromocyclopropanecarbonyl chloride* (10.72 g, 40.9 mmole, 100 %), $[\alpha]_D^{20}$ +109.7° (c 1.068, $CHCl_3$) which showed δ_H: 2.18 (1H, dd, J 9.2, 7.9 Hz), 2.27 (1H, dd, J 7.9, 7.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J 9.2, 7.6 Hz); δ_C: 19.34, 31.18-, 42.63+, 168.06; ν_{max}: 1779 br. s, 1417 m, 1347 s, 1104 m, 1069 s, 1001 s, 940 m, 836 s, 741 m, 689 s cm^{-1}.

(R)-(+)-2,2-Dibromo-1-hydroxymethylcyclopropane.

A solution of (R)-(+)-2,2-dibromocyclopropylcarbonyl chloride (10.68 g, 40.7 mmole) in dry ether (20 ml) was added to a stirred solution of lithium aluminium hydride (1.64 g, 40 mmole) in dry ether (150 ml) at -85 °C under nitrogen over 30 min. After 10 min at -85 °C, work up as for (**6**) and removal of the solvent gave *(R)-(+)-2,2-dibromo-1-hydroxymethylcyclopropane* (9.02 g, 39.2 mmole, 96 %) as colourless oil, $[\alpha]_D^{20}$ +2.4° (c 1.234, $CHCl_3$) (for racemate see ref. 21) which showed δ_H: 1.43 (1H, dd, J 7.5, 7.3 Hz), 1.82 (1H, dd, J 10.4, 7.3 Hz), 1.97 (1H, dddd, J 10.4, 8.5, 7.5, 5.1 Hz), 2.33 (1H, s), 3.62 (1H, dd, J 12.2, 8.5 Hz), 3.91 (1H, dd, J 12.2, 5.1 Hz); δ_C: 26.01, 26.45-, 32.33+, 64.84-; ν_{max} : 3346 br. s, 2934 m, 2879 m, 1462 m, 1432 m, 1390 m, 1240 m, 1103 s, 1042 s, 682 s cm^{-1}.

(R)-(-)-2,2-Dibromo-1-bromomethylcyclopropane.

A solution of bromine (2.21 ml, 42.9 mmole) in dichloromethane (5 ml) was slowly added to a solution of diphos (8.93 g, 22.4 mmole) in dichloromethane (150 ml) at 0 °C. (R)-(+)-2,2-Dibromo-1-hydroxymethylcyclopropane (8.99 g, 39.1 mmole) in dichloromethane (30 ml) was then added at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 3 h. The solution was evaporated to a volume of 100 ml and ether (100 ml) was added, and the solution was separated from a solid. The solid was dissolved in dichloromethane (50 ml) and ether (100 ml) was added. The solution was separated from precipitate and the last procedure was repeated 4 times, until there was no product in the organic layer by glc. All solutions were combined and the solvent was removed to give a crude product which was purified by short column chromatography over silica eluting with petrol and ether (4:1) to yield *(R)-(-)-2,2-dibromo-1-bromomethylcyclopropane* (11.08 g, 37.8 mmole, 97 %), $[\alpha]_D^{20}$ -15.9° (c 0.962, $CHCl_3$) (for racemate see refs. 20, 22) which showed δ_H: 1.46 (1H, dd, J 7.7, 7.4 Hz), 1.95 (1H, dd, J 10.1, 7.4 Hz), 2.10

(1H, ddt, J 10.1, 7.7, 7.5 Hz), 3.48 (2H, d, J 7.5 Hz); δ_C: 20.62, 23.58-, 25.61+, 26.84-; ν_{max}: 1430 s, 1366 s, 1230 m, 1215 s, 1191 m, 1106 s, 1047 m, 1011 m, 937 m, 690 s, 621 m cm^{-1}.

(R)-(+)-N-Benzyl-2,2-dibromocyclopropylmethylamine.

A solution of (R)-(-)-2,2-dibromo-1-bromomethylcyclopropane (5.86 g, 20.0 mmole) in DMSO (20 ml) was added to benzylamine (6.43 g, 60.0 mmole) in DMSO (20 ml). The mixture was stirred for 4 h at 60 °C, diluted with water (100 ml), and 5 % aq. of sodium hydroxide (20 ml, 25 mmole) was added and the mixture was extracted with ether (3 x 100 ml). The organic layers were combined and dried. After removing the solvent, the crude product was purified by chromatography over silica (petrol-ether, 1:1) to give *(R)-(+)-N-benzyl-2,2-dibromocyclopropylmethylamine* (6.01 g, 18.8 mmole, 94 %), (Found: M^+, 318.9394. Calculated for $C_{11}H_{13}N^{79}Br^{81}Br$: 318.9394), $[\alpha]_D^{20}$ +1.5° (c 1.348, $CHCl_3$) which showed δ_H: 1.34 (1H, dd, J 7.1, 6.8 Hz), 1.75 (1H, s), 1.78 (1H, dd, J 10.4, 6.8 Hz), 1.86 (1H, dddd, J 10.4, 8.0, 7.1, 5.2 Hz), 2.72 (1H, dd, J 12.8, 8.0 Hz), 2.89 (1H, dd, J 12.8, 5.2 Hz), 3.87 (1H, d, J 13.1 Hz), 3.89 (1H, d, J 13.1 Hz), 7.26 - 7.38 (5H,m) ; δ_C: 15.34, 27.29-, 30.94+, 52.00-, 53.67-, 127.13+, 128.16+, 128.50+, 139.92; ν_{max}: 3061 m, 3026 s, 2891 m, 2830 s, 1494 m, 1454 s, 1358 m, 1108 s, 1044 m, 1028 m, 734 s, 698 s, 679 s cm^{-1}; (m\z, %): 321, 2; 320, 2; 319, 3; 318, 3; 317, 2 (M^+); 316, 2; 255, 2; 146, 20; 100, 24; 91, 100.

(R)-(+)-N,N-Dibenzyl-2,2-dibromocyclopropylmethylamine.

Sodium carbonate (3.71 g, 35.0 mmole) in water (20 ml) was added to (R)-(+)-N-benzyl-2,2-dibromocyclopropylmethylamine (5.42 g, 17.0 mmole) and benzylbromide (6.0 g, 35 mmole) in dichloromethane (20 ml) and the mixture was refluxed and stirred for 15 h.The water layer was extracted with dichloromethane (2 x 5 ml). The organic layers were combined, dried and the solvent was removed. Most of the benzylbromide was evaporated *in vacuo* (100 °C, 1 mmHg). The residue was purified by chromatography over silica (petrol - ether, 2:98) to give *(R)-(+)-N,N-dibenzyl-2,2-dibromocyclopropylmethylamine* (17) (6.80 g, 16.6 mmole, 98 %) as colourless, very viscous oil (Found: M^+, 408.9864. Calculated for $C_{18}H_{19}N^{79}Br^{81}Br$: 408.9864), $[\alpha]_D^{20}$ +17.0 ° (c 1.024, $CHCl_3$) which showed δ_H: 1.23 (1H, dd, J 7.2, 5.8 Hz), 1.81 (1H, dd, J 10.6, 5.8 Hz), 1.83 (1H, dddd, J 10.6, 7.2, 6.4, 5.1 Hz), 2.66 (1H, dd, J 13.7, 5.1 Hz), 2.81 (1H, dd, J 13.7, 6.4 Hz), 3.65 (2H, d, J 13.6 Hz), 3.80 (2H, d, J 13.6 Hz), 7.25 - 7.45 (10H, m); δ_C: 27.60 -, 28.43, 29.09 +, 55.77 -, 58.30 -, 127.03 +, 128.30 +, 128.80 +, 139.41; ν_{max}: 3084 m, 3061 m, 3026 s, 2925 m, 2801 s, 1494 s, 1453 s, 1368 s, 1247 m, 1110 s, 1074 m, 1028 s, 973 m, 746 s, 698 s, 678 s, cm^{-1}; (m\z, %): 411, 3; 410, 3; 409, 4; 408, 4; 407, 3 (M^+); 406, 1; 210, 30; 149, 4; 92, 12; 91, 100.

(1R, 4S, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

A 1.5 M solution of methyllithium in ether (3.03 ml, 4.55 mmole) was added to (S)-(+)-N-t-butoxycarbonyl-N-allyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine (1.66 g, 4.33 mmole) in dry ether (50 ml) under nitrogen at - 60 °C over 5 min. The solution was stirred for 30 min then sat. aq. ammonium chloride (20 ml) was added. The water layer was extracted with ether (50 ml). The combined organic layers were evaporated and purified by chromatography over silica (ether-petrol, 1:9) to give *(1R, 4S, 5S)-N-t-butoxycarbonyl-1-methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**18a**), (453 mg, 2.03 mmole, 47 %) as mixture of two rotamers in ratio 1.5:1, $[\alpha]_D^{20}$ -38.2° (c 0.976, $CHCl_3$) which showed ν_{max}: 2976 m, 1699 s, 1449 m, 1405 s, 1388 s, 1366 m, 1176 m, 1123 m,



883 m cm^{-1}; (m/z, %): 213, 9; 212, 10 (M^+); 198, 12; 197, 14; 169, 44; 168, 59; 167, 38; 142, 27; 141, 38; 140, 13; 108, 20; 96, 24; major rotamer, δ_H: 0.39 (1H, m), 0.54 (1H, m), 1.07 (1H, m), 1.25 (3H, s), 1.41 (9H, s), 3.16 (1H, d, J 10.6 Hz), 3.61 (1H, d, J 10.6 Hz), 4.17 (1H, d, J 6.5 Hz), 5.03-5.18 (2H, m), 5.69-5.88 (1H, m); δ_C: 15.39-, 18.64+, 22.07, 27.51+, 28.49+, 51.78-, 62.20+, 79.21, 114.22-, 138.00+, 154.73; minor rotamer, δ_H: 0.39 (1H, m), 0.54 (1H, m), 1.07 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.43 (9H, s), 3.17 (1H, d, J 10.6 Hz), 3.55 (1H, d, J 10.6 Hz), 4.32 (1H, d, J 5.9 Hz), 5.03-5.18 (2H, m), 5.69-5.88 (1H, m); δ_C: 15.31-, 18.55+, 22.78, 26.91+, 28.43+, 52.41-, 61.51+, 79.21, 114.31-, 137.53+, 154.51.

Also were isolated *N-allyl-N-t-butoxycarbonyl-N-2-methylbuta-2,3-dienylamine* (**19a**) (58 mg, 0.26 mmole, 6 %) (which showed δ_H: 1.48 s (9H), 1.68 (3H, t, J 3.1), 3.72 (4H, br. s), 4.65 (2H, m), 5.12 (2H, m), 5.75 (1H, m); δ_C: 15.91+, 28.34+, 48.74-, 75.23-, 79.53, 95.62, 116.20-, 116.63-, 133.76+, 155.52, 206.44; ν_{max}: 2978 m, 2929 m, 1698 s, 1456 m, 1407 s, 1366 m, 1244 s, 1167 s cm^{-1}; *N-allyl-N-t-butoxycarbonyl-N-(2-bromo-1-methylcyclopropylmethyl)amine* (**20a**) (188 mg, 0.62 mmole, 14 %) which showed δ_H: 0.69 (1H, dd, J 6.4, 4.5 Hz), 0.87 (1H, dd, J 7.4, 6.4 Hz), 1.25 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.95 (1H, br. s), 3.30 - 4.00 (4H, br. m), 5.07 - 5.17 (2H, m), 5.74 (1H, ddt, J 17.0, 10.5, 5.6 Hz); ν_{max}: 3079 w, 2977 m, 2930 m, 1694 s, 1456 m, 1410 m, 1366 m, 1246 m, 1172 s cm^{-1}.

(1R, 4S, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

A 1.5 M solution of methyllithium in ether (0.44 ml, 0.66 mmole) was added to (S)-(+)-N-t-butoxycarbonyl-N-benzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine (260 mg, 0.60 mmole) in dry ether (10 ml) under nitrogen at 20 °C over 5 min. The solution was stirred 30 min then sat.aq. ammonium chloride (5 ml) was added. The water layer was extracted with ether (10 ml). Evaporation of the combined organic layers and chromatography over silica (ether-petrol, 3:17) gave *(1R, 4S, 5S)-N-t-butoxycarbonyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexane* (**18b**), (65 mg, 0.24 mmole, 40 %) as a mixture of two rotamers in ratio 2:1, $[\alpha]_D^{20}$ -98.2° (c 0.708, $CHCl_3$) which showed ν_{max}: 2978 m, 2929 m, 2868 m, 2250 m, 1684 s, 1478 m, 1455 m, 1408 s, 1390 s, 1367 m, 1172 s, 1127 s, 908 s, 879 m, 731 s, 699 m, 649 m cm^{-1}; major rotamer, δ_H: 0.52 (1H, m), 0.69 (1H, m), 1.25 (1H, m), 1.27 (9H, s), 1.35 (3H, s), 3.44 (1H, d, J 10.7 Hz), 3.75 (1H, d, J 10.7 Hz), 4.69 (1H, s), 7.19 - 7.36 (5H, m); δ_C: 16.80-, 18.77+, 22.91, 28.28+, 30.14+, 53.26-, 64.32+, 79.38, 126.54+, 128.28+, 143.85, 154.56; minor rotamer, δ_H: 0.52 (1H, m), 0.69 (1H, m), 1.25 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.41 (9H, s), 3.37 (1H, d, J 10.8 Hz), 3.69 (1H, d, J 10.8 Hz), 4.89 (1H, s), 7.19 - 7.36 (5H, m); δ_C: 16.35-, 18.56+, 23.49, 28.28+, 29.19+, 53.46-, 63.45+, 79.38, 126.97+, 128.47+, 143.17, 154.33.

Also isolated was a mixture of (**19b**), (**20b**) and starting material (90 mg, 27:7:11 based on ^{1}H NMR of Boc-deprotected mixture) which showed ν_{max}: 3030 m, 2976 s, 2930 s, 1961 m, 1694 s, 1496 m, 1454 s, 1413 s, 1365 s, 1242 s, 1169 s, 1124 s, 877 m, 768 m, 699 s cm^{-1}; *N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl-N-2-methylbuta-2,3-dienylamine* (**19b**) showed (from this mixture) δ_H: 1.51 (9H, m), 1.68 (3H, m), 3.80 (2H, m), 4.45 (2H, m), 4.73 (2H, m), 7.21-7.39 (5H, m); δ_C: 15.95, 28.39, 48.62, 75.37, 95.41, 127.09, 128.36, 128.58, 137.53, 156.31, 206.83. This mixture (90 mg) was deprotected by reaction with trifluoroacetic acid to give 69 mg of amines which were separated by column chromatography to yield *N-benzyl-N-2-methylbuta-2,3-dienylamine* (31 mg, 0.18 mmole, 27 %) which showed δ_H: 1.70 (3H, t, J 3.1 Hz), 3.20 (2H, t, J 3.0 Hz), 3.27 (1H, br. s), 3.85 (2H, s), 4.76 (2H, qt, J 3.1, 3.0 Hz), 7.25 - 7.34 (5H, m); ν_{max}: 1960 s cm^{-1}; *N-benzyl-N-(2-bromo-1-methylcyclopropylmethyl)-amine* (11 mg, 0.045 mmole, 7 %) which showed δ_H: 0.68 (1H, dd, J 6.4, 4.3 Hz), 1.04 (1H, dd, J 8.1, 6.4 Hz), 1.33 (3H, s), 1.55 (1H, s), 2.46 (1H, d, J 12.3 Hz), 2.62 (1H, d, J 12.3 Hz), 2.89 (1H, dd, J 8.1, 4.3 Hz), 3.79 (2H,

s), 7-2*A* - 7.32 (5H, m); (m/z, %): 255, 5; 254, 7; 253, 5 (M^+); 252, 7; 174, 12; 160, 13; 120, 41; 91, 100; 65, 14.

(1R, 4S, 5S)-1-Methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

(1R, 4S, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (30.0 mg, 0.134 mmole) was dissolved in dichloromethane (0.5 ml) and trifluoroacetic acid (0.5 ml) was added and the solution was stirred for 30 min. The volatiles were removed in vacuo and 1 % aq. sodium hydroxide (2 ml, 0.5 mmole) was added and the product was extracted with chloroform (2 x 2 ml). The combined organic layers were washed with 1 % aq. sodium hydroxide (2 ml) and then dried. The solvent was removed to yield *(1R, 4S, 5S)-1-methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**21a**) (15.8 mg, 0.128 mmole, 96 %), (Found: M^+, 123.1050. Calculated for $C_8H_{13}N$: 123.1048), $[\alpha]_D^{20}$ -5.4° (c 0.67, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.42 - 0.50 (2H, m), 1.05 (1H, dd, J 7.3, 4.4 Hz), 1.26 (3H, s), 2.02 (1H, s), 2.81 (2H, s), 3.52 (1H, d, J 6.7 Hz), 5.02 (1H, ddd, J 10.3, 1.8, 1.0 Hz), 5.13 (1H, ddd, J 17.0, 1.8, 1.3), 5.87 (1H, ddd, J 17.0, 10.3, 6.7 Hz); δ_C: 13.60-, 18.39+, 24.35, 28.23+, 52.17-, 62.10+, 113.36-, 140.73+; ν_{max}: 3318 br. s, 3079 m, 2943 s, 2866 s, 1639 m, 1450 m, 1423 m, 1387 w, 1101 m, 1019 m, 916 s, 890 m cm^{-1}; (m/z, %): 124, 10; 123,48 (M^+); 122, 25; 108, 49; 96, 100; 94, 37; 80, 34.

(1R, 4S, 5S)-1-Methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

(1R, 4S, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (25 mg, 0.091 mmole) was dissolved in dichloromethane (0.5 ml) and trifluoroacetic acid (0.5 ml) was added and the solution was stirred for 30 min. The volatiles were removed in vacuo and 1 % aq. sodium hydroxide (2 ml, 0.5 mmole) was added and the product was extracted with chloroform (2 x 2 ml). The combined organic layers were washed with 1 % aq. sodium hydroxide (2 ml) and then dried. The solvent was removed to yield *(1R, 4S, 5S)-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**21b**) (14 mg, 0.081 mmole, 89 %), (Found: M^+, 173.1205. calculated for $C_8H_{13}N$: 173.1205), m.p. 34 - 35 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -10.6° (c 0.81, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.59 - 0.64 (2H, m), 1.28 (1H, dd, J 7.1, 4.9 Hz), 1.34 (3H, s), 2.81 (2H, s), 4.20 (1H, s), 4.32 (1H, br.s), 7.22 - 7.37 (5H, m); δ_C: 14.65-, 18.15+, 25.18, 29.30+, 51.77-, 64.09+, 126.96+, 127.28+, 128.65+, 143.46; ν_{max}: 3313 br. m, 3060 m, 3027 m, 2985 m, 2941 s, 2865 s, 1492 m, 1453 s, 1408 m, 1387 m, 1370 m, 1101 m, 1028 m, 880 m, 755 m, 700 s cm^{-1}; (m/z, %): 174, 44; 173, 58 (M^+); 172, 56; 158, 27; 149, 29; 117, 55; 91, 100; 83, 39; 57, 44.

(1R, 4S, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid.

(1R, 4S, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (200 mg, 0.896 mmole) was dissolved in carbon tetrachloride (2 ml) and acetonitrile (2 ml), water (3 ml), periodic acid (1.07 g, 4.7 mmole, 5.25 eq.) and ruthenium trichloride hydrate (4.0 mg, 0.02 eq.) were added. The reaction mixture was vigorously stirred for 3 h at room temperature, then ether (5 ml) was added. The black organic solution was separated, and the water layer was washed with ether (2 x 5 ml). The ether solutions were combined, dried twice with magnesium sulfate with vigorous shaking (until all colour went into the solid phase and the solution became colourless and transparent) and the solvent was removed in vacuo to give *(1R, 4S, 5S)-N-t-butoxycarbonyl-1-methyl-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid* (**22**) (195 mg, 0.808 mmole, 90 %) as a mixture of two rotamers (1:1), m.p. 117 - 119 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -86.3° (c 0.730, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.51 (1H, dd, J 5.2, 3.8 Hz), 0.55 (1H, dd, J 5.2, 3.8 Hz), 0.71 (2H, dd, J 7.6, 5.2 Hz), 1.27 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.50 (2H, m), 3.37 (1H, d, J 10.3 Hz), 3.42 (1H, d, J 10.2 Hz), 3.59 (1H, d, J 10.3 Hz), 3.64 (1H, d, J 10.2 Hz), 4.27 (1H, s), 4.38 (1H,

s), 9.85 (2H, s); δ_C: 15.75-, 16.00-, 18.17+, 18.26+, 22.51, 23.14, 25.13+, 26.14+, 28.23+, 28.35+, 53.07-, 53.36-, 61.65+, 62.06+, 80.44, 80.68, 154.59, 155.54, 176.89, 177.90; ν_{max} (CCl_4): 3150 br. m, 2972 s, 2951 s, 2881 s, 1736 s, 1636 s, 1478 m, 1458 s, 1432 s, 1407 m, 1368 m, 1326 m, 1248 s, 1214 m, 1191 s, 1167 s, 1135 s, 898 m cm^{-1}.

(1R, 4S, 5S)-1-Methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid.

(1R, 4S, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid (163 mg, 0.676 mmole) was dissolved in dichloromethane (2 ml) and trifluoroacetic acid (2 ml) was added and the solution was stirred for 2 h. The volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in water and desalted on a column of Dowex 50W - X8 resin in the hydrogen form. The amino acid was eluted from the column with 5M ammonia. After evaporation *in vacuo* and drying over phosphorus pentoxide, *(1R, 4S, 5S)-1-methyl-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid* was obtained (**23**) (85 mg, 0.606 mmole, 89 %), m.p. 236 - 240 °C (decomp.), $[\alpha]_D^{20}$ -79 ° (c 0.758, H_2O) which showed δ_H (D_2O): 0.59 (1H, dd, J 6.4, 4.2 Hz), 0.89 (1H, dd, J 8.3, 6.4 Hz), 1.29 (3H, s), 1.75 (1H, dd, J 8.3, 4.2 Hz), 3.39 (1H, d, J 11.2 Hz), 3.44 (1H, d, J 11.2 Hz), 4.08 (1H, s); δ_C (D_2O): 16.71-, 19.30+, 25.26, 28.06+, 53.80-, 66.45+, 176.45; ν_{max} (KBr): 3420 br. w, 3264 w, 2944 w, 2300 - 2800 br. w, 1616 s, 1376 s, 1312 m, 1275 w, 1202 m, 669 w cm^{-1}.

Ozonolysis of (1R, 4S, 5S)-N-t-butoxycarbonyl-1-methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

Ozone (5 % in oxygen) was passed through a solution of (1R, 4S, 5S)-N-t-butoxy-carbonyl-1-methyl-4-vinyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (31.5 mg, 0.141 mmole) in acetone (10 ml) at -78 °C for 5 min and the reaction mixture was kept at -78 °C for 30 min, then allowed to warm to 0 °C and Jones' reagent (0.05 g of CrO_3 in 1 ml of 15 % sulfuric acid) was added. After 1 h at room temperature chromium salts were filtered off and acetone was removed in vacuo. The residue was dissolved in ether (5 ml) and this solution was extracted with 0.1M sodium hydroxide (5 ml, 0.5 mmole). The organic layer was dried with magnesium sulfate to give after evaporation of the solvent *(1R, 5S)-N-t-butoxycarbonyl-1-methyl-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**24**) (13.7 mg, 0.065 mmole, 46 %) which showed δ_H: 0.96 (1H, dd, J 4.7, 3.1 Hz), 1.12 (1H, dd, J 8.7, 4.7 Hz), 1.37 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.81 (1H, dd, J 8.7, 3.1 Hz), 3.57 (1H, d, J 10.9 Hz), 3.76 (1H, d, J 10.9 Hz); δ_C: 18.62+, 19.31-, 27.74, 28.03+, 59.92-, 82.52, 150.29, 174.12; ν_{max} (CCl_4): 2978 s, 2932 s, 1789 s, 1748 s, 1714 s, 1480 m, 1454 m, 1369 s, 1351 s, 1322 s, 1293 s, 1258 m, 1159 s, 1091 m, 1056 m, 1007 m, 913 m, 856 m, 781 m cm^{-1}. Hydrochloric acid (1 ml, 1 M, 1 mmole) was added to the water layer and this was extracted with ether (2 x 5 ml). The organic fractions were combined and dried to give after evaporation of the solvent *(1R, 4S, 5S)-N-t-butoxycarbonyl-1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid* (**22**) (14.0 mg, 0.058 mmole, 41 %), identical to that above.

(S)-(-)-N,N-Dibenzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine.

A solution of sodium carbonate (1.06 g, 10 mmole) in water (5 ml) was added to a solution of (S)-(-)-N-benzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine (1.53 g, 4.59 mmole) and benzylbromide (1.03 g, 6.0 mmole) in dichloromethane (10 ml) and the mixture was refluxed and stirred for 2 days.The water layer was extracted with dichloromethane (10 ml). The combined organic layers were dried and solvent was removed. The residue was dissolved in ethanol (15 ml) and sodium hydroxide (0.2 g, 5 mmole) was added. The mixture was refluxed for 1 h, the solvent was removed and water (10 ml) and petrol (15 ml) were added. The water layer was extracted with

petrol (15 ml). The combined organic layers were dried and solvent was removed. The crude product was purified by column chromatography over silica to give (S)-(-)-*N,N-dibenzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine* (**25**) (1.81 g, 4.27 mmole, 93 %), (Found: C 54.05, H 5.05, N 3.37. Calculated for $C_{19}H_{21}Br_2N$: C 53.93, H 5.00, N 3.31), m.p. 55-56 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -21.6° (c 0.984, $CHCl_3$) which showed δ_H: 1.42 (1H, d, J 7.4 Hz), 1.45 (1H, d, J 7.4 Hz), 1.51 (3H, s), 2.63 (1H, d, J 13.0 Hz), 2.70 (1H, d, J 13.0 Hz), 3.53 (2H, d, J 13.6 Hz), 3.69 (2H, d, J 13.6 Hz), 7.23-7.44 (10H, m); δ_C: 22.41+, 28.22, 33.58-, 38.71, 58.09-, 60.23-, 127.02+, 128.36+, 128.75+, 139.62; ν_{max}: 3084 m, 3062 m, 3027 s, 2989 m, 2966 m, 2928 s, 28 86 m, 2828 s, 2797 s, 1601 m, 1494 s, 1453 s, 1427 m, 1384 m, 1367 s, 1323 m, 1239 m, 1126 s, 1069 s, 1027 s, 980 s, 917 m, 905 m, 745 s, 696 s cm^{-1}.

(1R, 4R, 5S)-N-Benzyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

a) A 1.5M solution of methyllithium in ether (1.75 ml, 2.63 mmole) was added to a solution of (S)-(-)-N,N-dibenzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine (1.06 g, 2.50 mmole) in dry ether (25 ml) under nitrogen at - 90 °C over 5 min. The solution was stirred for 30 min at - 90 °C then warmed to 0 °C for 30 min and water (5 ml) was added. The water layer was extracted with ether (10 ml). The combined organic layers were evaporated and purified by chromatography over silica (ether - petrol, 1:24) to give crude (>90 % purity by NMR) (*1R, 4R, 5S)-N-benzyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**26**), (0.63 g, 2.39 mmole, 96 %), and pure (*1R, 4S, 5S)-N-benzyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**27**) (12 mg, 0.046 mmole, 1.8 %) (Found: M^+, 263.1674. Calculated for $C_{19}H_{21}N$: 263.1674), $[\alpha]_D^{20}$ -25.4° (c 0.67, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.56 (1H, dd, J 7.7, 3.8 Hz), 1.12 (1H, dd, J 3.8, 3.6 Hz), 1.21 (1H, dd, J 7.7, 3.6 Hz), 1.39 (3H, s), 2.64 (1H, d, J 8.7 Hz), 2.83 (1H, d, J 8.7 Hz), 3.18 (1H, d, J 14.0 Hz), 3.45 (1H, d, J 14.0 Hz), 4.04 (1H, s), 7.09 - 7.51 (10H, m); δ_C: 16.22, 19.03, 23.30, 29.35, 54.08, 57.21, 67.38, 126.43, 126.88, 127.99, 128.05, 128.15, 128.55, 140.40, 141.99; ν_{max}: 3062 m, 3028 m, 2924 s, 2866 s, 2797 m, 1696 m, 1493 m, 1453 s, 1366 m, 1168 m, 1028 m, 762 m, 732 m, 700 s cm^{-1}; (m\z, %): 264, 9; 263, 45 (M^+); 262, 23; 187, 20; 186, 76; 172, 25; 91, 100.

Reaction of (S)-(-)-N,N-dibenzyl-2,2-dibromo-1-methylcyclopropylmethylamine (212 mg, 0.50 mmole) with methyl lithium (0.525 mmole) as above but at room temperature, with work up and column chromatography as before gave (**27**) (6.7 mg, 0.025 mmole, 5 %) identical to that above and a mixture of *N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl-N-2-methylbuta-2,3-dienylamine* (**28**) with the major compound (**26**) (1:2, 117 mg, 0.445 mmole, 89 %). By subtraction of the spectra of pure (**26**) from the spectra of this mixture, compound (**28**) showed δ_H: 1.85 (3H, t, J 3.1 Hz), 3.07 (2H, t, J 3.0 Hz), 3.70 (4H, s), 4.76 (2H, qt, J 3.1, 3.0 Hz), 7.25 - 7.64 (10H, m); δ_C: 16.92+, 57.37-, 57.92-, 73.78-, 96.64, 126.87+, 128.24+, 128.87+, 139.75, 207.78; ν_{max}: 1956 m cm^{-1}.

b) Crude (1R, 4R, 5S)-N-benzyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (52.5 mg, 0.200 mmole) was dissolved in ethanol (2.5 ml) and 3M hydrochloric acid (0.13 ml, 0.40 mmole) and 5 % Pd/C (5 mg) were added. After stirring for 1 h under hydrogen the reaction mixture was filtered, ethanol was evaporated and 1 % aq. sodium hydroxide (2.5 ml, 0.6 mmole) was added. The amine was extracted with ether (2 x 5 ml), the organic solution was dried, evaporated and the product was passed though a small pad of silica (ether - petrol, 4:96) to give pure *(1R, 4R, 5S)-N-benzyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**26**) (43.6 mg, 0.166 mmole, 83 %), (Found: M^+, 263.1674. Calculated for $C_{19}H_{21}N$: 263.1674), $[\alpha]_D^{20}$ +35.8° (c 0.70, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.14 (1H, dd, J 7.6, 4.0 Hz), 1.20 (4H, s), 1.33 (1H, m), 2.28 (1H, d, J 8.6 Hz), 3.02 (1H, d, J 8.6 Hz), 3.10 (1H, d, J 13.3 Hz), 3.79 (1H, d, J 13.3 Hz), 3.79 (1H, d, J 3.7 Hz), 7.26 - 7.50 (10H, m); δ_C: 11.81-, 19.11+, 21.59, 30.94+, 56.94-, 59.73-, 68.71+, 126.64+, 127.01+, 127.41+, 128.05+, 128.31+, 128.45+, 139.72, 142.37; ν_{max}: 3064 s, 3027 s, 2997 m, 2944 s, 2894 s, 2787 s, 1602 m, 1494 s, 1452 s, 1371 s, 1351 m, 1294 m, 1234 m, 1196

m, 1165 m, 1132 m, 1070 m, 1028 s, 963 m, 911 m, 751 s, 698 s cm^{-1}; (m\z, %): 264, 13; 263, 68 (M^+); 262, 66; 187, 11; 186, 56; 172, 32; 91, 100; 65, 25.

(1R, 4R, 5S)-1-Methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

a) Crude (1R, 4R, 5S)-N-benzyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (620 mg, 2.35 mmole) was dissolved in ethanol (6 ml) and 3M hydrochloric acid (1.57 ml, 4.70 mmole) and 5 % Pd/C (310 mg) were added. After stirring for 18 h under hydrogen, the reaction mixture was filtered, ethanol was evaporated and 1 % aq. sodium hydroxide (25 ml, 6.0 mmole) was added. The amine was extracted with ether (2 x 50 ml), the organic solution was dried and evaporated to give crude *(1R, 4R, 5S)-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**30**) (425 mg, >80 % purity by glc and PMR).

b) (1R, 4R, 5S)-N-Benzyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (132 mg, 0.50 mmole) was dissolved in ethanol (5 ml) and 3M hydrochloric acid (0.33 ml, 1.00 mmole) and 5 % Pd/C (66 mg) were added. After stirring for 18 h under hydrogen, the reaction mixture was filtered, ethanol was evaporated and 1 % aq. sodium hydroxide (5 ml, 1.20 mmole) was added. The amine was extracted with ether (2 x 10 ml), the organic solution was dried and evaporated to give *(1R, 4R, 5S)-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**30**) (82 mg, 0.473 mmole, 95 %) (Found: M^+, 173.1190. Calculated for $C_{12}H_{15}N$: 173.1204), $[\alpha]_D^{20}$ +146.4° (c 1.070, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.48 (1H, dd, J 7.7, 5.0 Hz), 0.69 (1H, dd, J 5.0, 3.9 Hz), 1.33 (3H, s), 1.39 (1H, ddd, J 7.7, 3.9, 3.1 Hz), 1.79 (1H, s), 2.95 (1H, d, J 10.8 Hz), 3.06 (1H, d, J 10.8 Hz), 4.66 (1H, d, J 3.1 Hz), 7.22 - 7.50 (5H,m); δ_C: 10.68-, 18.47+, 24.28, 28.24+, 54.62-, 62.80+, 126.99+, 127.13+, 128.20+, 142.04; ν_{max}: 3322 br. m, 3060 m, 3028 m, 2993 m, 2941 s, 2893 s, 2864 s, 1494 m, 1451 s, 1418 m, 1388 m, 1347 m, 1289 m, 1215 m, 1195 m, 1087 m, 1029 m, 963 m, 897 m, 750 s, 700s cm^{-1}.

(1R, 4R, 5S)-1-Methyl-4-phenyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

(1R, 4R, 5S)-1-Methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (65 mg, 0.375 mmole) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and trifluoroacetic anhydride (1 ml, 5 mmole) was added. The solution was stirred for 2 h, the volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in chloroform (5 ml). This solution was extracted with phosphate buffer (2 x 5 ml, pH 6.88), dried and, after removing the solvent, *(1R, 4R, 5S)-1-methyl-4-phenyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**31**) (99 mg, 0.367 mmole, 98 %) was obtained, m.p. 93 - 95 °C, $[\alpha]_D^{20}$ +164.3° (c 0.890, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.55 (1H, dd, J 7.6, 5.1 Hz), 0.63 (1H, dd, J 5.1, 4.7 Hz), 1.35 (3H, s), 1.74 (1H, ddd, J 7.6, 5.1, 4.7 Hz), 3.84 (1H, d, J 10.4 Hz), 4.05 (1H, d, J 10.4 Hz), 5.37 (1H, d, J 5.1 Hz), 7.05 - 7.36 (5H, m); δ_C: 16.08-, 19.43+, 25.10, 30.32+, 55.84-, 65.20+, 116.14 (q, J 288.2 Hz), 124.99+, 126.98+, 128.39+, 139.08, 156.40 (q, J 37.2 Hz); ν_{max}: 1705 s, 1549 m, 1431 m, 1229 s, 1201 m, 1144 s, 698 m cm^{-1}.

(1R, 4R, 5S)-1-Methyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid.

(1R, 4R, 5S)-1-Methyl-4-phenyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (66.5 mg, 0.247 mmole,) was dissolved in carbon tetrachloride (0.8 ml) and acetonitrile (0.8 ml), water (1.2 ml), periodic acid (817 mg, 3.58 mmole, 14.5 eq.) and ruthenium trichloride hydrate (3.0 mg, 0.05 eq.) were added. The reaction mixture was vigorously stirred for 3 h at reflux (75 °C), cooled to room temperature, and ether (5 ml) was added. The organic solution was separated and the water layer was washed with ether (2 x 2 ml). The combined ether layers were dried

with magnesium sulfate and solvent was removed in vacuo to give *(1R, 4R, 5S)-1-methyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid* (**32**) (54.5 mg, 0.230 mmole, 93 %) as a mixture of two rotamers (5:1), $[\alpha]_D^{20}$ +96.1° (c 0.96, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.76 (1H, dd, J 8.0, 5.6 Hz), 0.98 (1H, dd, J 5.6, 4.0 Hz), 1.34 (3H, s), 1.74 (1H, ddd, J 8.0, 5.3, 4.0 Hz), 3.68 (1H, d, J 10.3 Hz), 3.95 (1H, d, J 10.3 Hz), 4.66 (1H, d, J 5.3 Hz), 9.59 (1H, s); δ_C: 15.35-, 18.92+, 24.72-, 25.36, 54.77-, 62.35+, 115.83 (q, J 287.1 Hz), 156.45 (q, J 37.2 Hz), 173.60; ν_{max} (CCl_4): 3200 br.s, 2958 m, 2931 m, 1726 s, 1708 s, 1450 s, 1264 m, 1229 s, 1176 s, 1150 s, 761 m, 721 m cm^{-1}; (m\z, %): 237, 5 (M^+); 193, 14; 192, 100; 164, 10; 122, 8; 84, 39. In addition to the signals for the major rotamer given above, the minor rotamer showed δ_H: 1.35 (3H, s), 5.55 (1H, d, J 5.1 Hz).

(1R, 4R, 5S)-1-Methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid.

(1R, 4R, 5S)-1-Methyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid (35.5 mg, 0.149 mmole) was dissolved in a 1M solution of potassium hydroxide in methanol (0.5 ml) and this was stirred for 2 h. Solvent was removed in *vacuo* and the residue was dissolved in water, neutralized with 2M hydrochloric acid and desalted on a column of Dowex 50W - X8 resin in the hydrogen form. The amino acid was eluted from the column with 5M ammonia. After evaporation *in vacuo* and drying over phosphorus pentoxide *(1R, 4R, 5S)-1-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-4-carboxylic acid* (**33**) was obtained (19.1 mg, 0.135 mmole, 91 %), m.p. 234 - 237 °C (decomp.), $[\alpha]_D^{20}$ +107 ° (c 0.63, H_2O) which showed δ_H(D_2O): 0.89 - 0.99 (2H, m), 1.53 (3H, s), 2.04 (1H, ddd, J 8.3, 4.4, 4.0 Hz), 3.56 (1H, d, J 11.4 Hz), 3.72 (1H, d, J 11.4 Hz), 4.59 (1H, d, J 4.4 Hz); δ_C (D_2O): 13.41-, 19.42+, 26.04, 27.39+, 53.99-, 65.61+, 176.08; ν_{max}(KBr): 3421 br. w, 2940 w, 2300 - 2800 w, 1599 s, 1458 w, 1393 s, 1372 s, 1341 s, 702 m cm^{-1}.

(1R, 4R, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

Crude (1R, 4R, 5S)-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (425 mg, >80 % purity by glc and PMR) was dissolved in THF (15 ml) and potassium carbonate (0.53 g, 5.0 mmole) and t-butoxycarbonylanhydride (0.61 g, 2.8 mmole) were added. The mixture was vigorously stirred for 3 h, filtered and THF was removed. Aq. sodium hydroxide (0.08 g, 2 mmole) in ethanol (10 ml) was added to the residue and the mixture was stirred for 1 h. The solvent was removed and the crude product was purified by passing through a column of silica (the faster the column, the higher the yield) eluting with petrol and ether (9:1) to yield *(1R, 4R, 5S)-N-t-butoxycarbonyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**34**) (391 mg, 1.43 mmole, 61 %); $[\alpha]_D^{20}$ +153.3° (c 1.002, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.38 (1H, dd, J 7.9, 5.4 Hz), 0.63 (1H, br. s), 1.12 (9H, br. s), 1.28 (3H, s), 1.56 (1H, ddd, J 7.9, 4.9, 4.3 Hz), 3.49 (1H, d, J 10.4 Hz), 3.74 (1H, d, J 10.4 Hz), 4.98 (1H, d, J 4.3 Hz), 7.12 - 7.32 (5H, m); δ_C: 15.09-, 19.52+, 23.29, 27.98+, 31.86+, 56.18-, 63.64+, 79.33, 125.50+, 126.28+, 127.86+, 155.47; ν_{max}: 3064 m, 3030 m, 2973 s, 2928 s, 2870 s, 1694 s, 1496 m, 1479 m, 1454 s, 1372 s, 1348 s, 1326 m,1282 m, 1177 s, 1128 s, 1101 m, 1076 m, 1029 m, 887 m, 760 m, 750 m, 701 s cm^{-1}.

(1R, 2S)-2-Benzoyl-1-methylcyclopropane-1-carboxylic acid.

(1R, 4R, 5S)-N-t-Butoxycarbonyl-1-methyl-4-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (12.3 mg, 0.045 mmole) was dissolved in carbon tetrachloride (0.2 ml) and acetonitrile (0.2 ml), water (0.3 ml), periodic acid (146 mg, 0.64 mmole, 14.2 eq.), and ruthenium trichloride hydrate (0.5 mg, 0.05 eq.) were added. The mixture was vigorously stirred for 3 h at room temperature, then ether (0.5 ml) was added. The black organic solution was separated and

the water layer was washed with ether (2 x 0.5 ml). The ether solutions were combined and extracted with 0.1M sodium hydroxide (2 ml). Hydrochloric acid (0.5 ml, 1 M) was added to the water layer and the solution was extracted with ether (2 x 5 ml). The ethereal solutions were combined, dried with magnesium sulfate and solvent was removed in vacuo to give *(1R, 2S)-2-benzoyl-1-methylcyclopropane-1-carboxylic acid* (**35**) (4.1 mg, 0.020 mmole, 44 %) which showed δ_H: 1.28 (1H, dd, J 8.3, 4.8 Hz), 1.54 (3H, s), 2.08 (1H, dd, J 7.0, 4.8 Hz), 2.60 (1H, dd, J 8.3, 7.0 Hz), 7.40 - 7.94 (5H, m); ν_{max} ($CDCl_3$): 3420 s br., 2924 s, 1775 s, 1709 s, 1467 m, 1369 m, 1158 m cm^{-1}; (m/z (Me-ester), %): 218, 3 (M); 187, 16; 186, 51; 159, 27; 158, 84; 105, 100; 91, 11; 77, 81.

(1R, 2S, 5S)-N-Benzyl-2-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

A 1.5M solution of methyllithium in ether (10.9 ml, 16.4 mmole) was added to (R)-(+)-N,N-dibenzyl-2,2-dibromocyclopropylmethylamine (6.40 g, 15.6 mmole) in dry ether (150 ml) under nitrogen at -90 °C over 5 min. The solution was stirred for 30 min at -90 °C then warmed to 0 °C for 30 min and water (20 ml) was added. The water layer was extracted with ether (50 ml). After drying the combined organic layers and removing the ether, the mixture was purified by chromatography over silica (ether - petrol, 1:49 to 1:4)) to give *(1R, 2S, 5S)-N-benzyl-2-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**36**) (3.26 g, 13.1 mmole, 84 %) (Found: M^+, 249.1518. Calculated for $C_{18}H_{19}N$: 249.1518), R_f 0.67 (petrol - ether, 5:95), $[\alpha]_D^{20}$ -145.5° (c 1.078, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.31 (1H, ddd, J 7.7, 7.7, 4.5 Hz), 1.11 (1H, ddd, J 4.5, 3.7, 3.7 Hz), 1.47 (1H, dddd, J 7.7, 6.8, 3.8, 3.7 Hz), 1.69 (1H, dddd, J 7.7, 6.8, 3.8, 3.7 Hz), 2.52 (1H, dd, J 8.8, 3.8 Hz), 3.16 (1H, d, J 8.8 Hz), 3.18 (1H, d, J 13.4 Hz), 3.82 (1H, d, J 3.8 Hz), 3.88 (1H, d, J 13.4 Hz), 7.26 - 7.60 (10H, m); δ_C: 4.78-, 14.73+, 23.96+, 54.25-, 56.79-, 68.17+, 126.71+, 127.14+, 127.55+, 128.11+, 128.43+, 128.51+, 139.65, 142.27; ν_{max}: 3060 m, 3001 m, 2786 s, 1493 s, 1453 s, 1361 s, 1344 m, 1280 m, 1025 s, 747 s, 699 s cm^{-1}, (m/z, %): 250, 100; 249, 95 (M^+); 248, 64; 173, 22; 172, 28; 159, 29; 158, 37; 92, 21; 91, 39.

Also were isolated *N,N-dibenzyl-N-buta-2,3-dienylamine* (**38**) (176 mg, 0.71 mmole, 4.5 %) (Found: M^+, 249.1518. Calculated for $C_{18}H_{19}N$: 249.1518), R_f 0.51 (petrol - ether, 5:95) which showed δ_H: 3.17 (2H, dt, J 7.1, 2.5 Hz), 3.67 (4H, s), 4.74 (2H, dt, J 6.6, 2.5 Hz), 5.23 (1H, tt, J 7.1, 6.6 Hz), 7.24 - 7.54 (10H, m); δ_C: 51.71-, 57.42-, 74.83-, 86.45+, 126.99+, 128.28+, 128.99+, 139.35, 209.67; ν_{max}: 3383 br. m, 3061 s, 3026 s, 2924 s, 2797 s, 1953 s, 1494 s, 1454 s, 1364 s, 1121 s, 738 s, 697 s cm^{-1}; (m/z, %): 250, 6; 249, 7 (M^+); 248, 5; 211, 54; 210, 59; 118, 7; 92, 96; 91, 100, 66, 25; 65, 62; *(1R, 2R, 5S)-N-benzyl-2-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**37**) (71 mg, 0.28 mmole, 1.8 %) (Found: M^+, 249.1518. Calculated for $C_{18}H_{19}N$: 249.1518), R_f 0.41 (petrol - ether, 5:95), $[\alpha]_D^{20}$ +66.5° (c 1.192, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.73 (1H, ddd, J 7.8, 7.8, 4.1 Hz), 1.01 (1H, ddd, J 4.1, 3.2, 3.2 Hz), 1.58 (1H, ddd, J 7.8, 7.3, 3.2 Hz), 1.69 (1H, dddd, J 7.8, 7.3, 3.2, 3.1 Hz), 2.94 (1H, d, J 9.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J 9.0, 3.1 Hz), 3.33 (1H, d, J 14.0 Hz), 3.52 (1H, d, J 14.0 Hz), 4.09 (1H, s), 7.25 - 7.49 (10H, m); δ_C: 9.60-, 16.48+, 22.74+, 52.34-, 54.07-, 66.46+, 140.39, 142.24; ν_{max}: 3061 m, 3027 s, 2794 s, 1493 s, 1453 s, 1366 m, 1172 m, 750 s, 700 s cm^{-1}; (m/z, %): 250, 17; 249, 51 (M^+); 248, 18; 197, 20; 172, 73; 158, 31; 106, 13; 91, 100; *(1R, 2R)-N-(2-bromo-2-methylcyclopropylmethyl)-N,N-dibenzylamine* (**39**) (86 mg, 0.25 mmole, 1.6 %) as colourless, viscous oil (Found: M^+, 343.0936. Calculated for $C_{19}H_{22}NBr$: 343.0936), R_f 0.38 (petrol - ether, 5:95), $[\alpha]_D^{20}$ (c 1.224, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.80 (1H, dd, J 6.4, 4.9 Hz), 0.91 (1H, dddd, J 9.0, 6.4, 5.5, 5.3 Hz), 0.99 (1H, dd, J 9.0, 4.9 Hz), 1.77 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J 13.2, 5.3 Hz), 2.84 (1H, dd, J 13.2, 5.5 Hz), 3.69 (2H, d, J 13.7 Hz), 3.80 (2H, d, J 13.7 Hz), 7.23 - 7.48 (10H, m); δ_C: 22.22-, 23.57+, 30.74+, 37.68, 56.92-, 58.36-, 126.86+, 128.23+, 128.79+, 139.98; ν_{max}: 3062 m, 3026 s, 2961 m, 2922 m, 2795 s, 1494 s, 1452 s, 1370

m, 1172 s, 1128 m, 1074 m, 1028m cm^{-1}; (m/z, %): 346, 5; 345, 17; 344, 12; 343, 14 (M^+); 342, 5; 210, 62; 91, 100; one isomer of ***bicyclopropylidene*** (**41**) (72 mg, 0.145 mmole, 1.8 %), R_f 0.17 (petrol - ether, 5:95), $[\alpha]_D^{20}$ +70.2° (c 1.224, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.89 (1H, m), 1.34 (1H, m), 1.77 (1H, br. s), 2.37 (1H, dd, J 13.1, 7.2 Hz), 2.74 (1H, dd, J 13.1, 5.7 Hz), 3.63 (2H, d, J 13.8 Hz), 3.78 (2H, d, J 13.8 Hz), 7.21 - 7.42 (10H, m); δ_C: 8.60-, 13.93+, 56.48-, 57.95-, 115.12, 126.79+, 128.22+, 128.72+, 140.03; ν_{max}: 3061 m, 3027 s, 2969 m, 2794 s, 1494 s, 1453 s, 1367 s, 1126 m, 1074 m, 734 s, 698 s cm^{-1}; a second isomer of ***bicyclopropylidene*** (**40**) (143 mg, 0.29 mmole, 3.6 %), R_f 0.13 (petrol - ether, 5:95), $[\alpha]_D^{20}$ +23.6° (c 1.010, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.96 (1H, m), 1.39 (1H, m), 1.79 (1H, br. s), 2.54 (1H, dd, J 13.3, 6.2 Hz), 2.67 (1H, dd, J 13.3, 6.5 Hz), 3.63 (2H, d, J 13.8 Hz), 3.80 (2H, d, J 13.8 Hz), 7.26 - 7.49 (10H, m); δ_C: 8.80-, 13.57+, 56.75-, 57.94-, 115.34, 126.76+, 128.19+, 128.75+, 140.09; ν_{max}: 3062 m, 3027 s, 2957 s, 2627 s, 2794 s, 1494 s, 1454 s, 1368 s, 1125 m, 1074 m, 1028 m, 735 s, 697 s cm^{-1}; (m/z, %): 500, 100; 499, 63 (M^+); 423, 9; 408, 17; 407, 11; 210, 13; 107, 9.

(1R, 2S, 5S)-2-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

(1R, 2S, 5S)-N-Benzyl-2-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (2.59 g, 10.4 mmole) was dissolved in ethanol (50 ml) and 3N hydrochloric acid (6.9 ml, 20.8 mmole) and 5 % Pd/C (1.3 g) were added. After stirring for 2 h under hydrogen, the mixture was filtered, ethanol was evaporated and 2 % aq. sodium hydroxide (50 ml, 25 mmole) was added. The amine was extracted with ether (3 x 50 ml), the organic solution was dried and solvent was removed to give *(1R, 2S, 5S)-2-phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (1.61 g, 10.1 mmole, 97 %) (Found: M^+, 159.1048. Calculated for $C_{11}H_{13}N$: 159.1048), $[\alpha]_D^{20}$ -117.9 ° (c 1.062, $CHCl_3$) which showed δ_H: 0.37-0.51 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.60 (1H, m), 2.06 (1H, s), 3.01 (1H, d, J 11.1 Hz), 3.05 (1H, dd, J 11.1, 2.9 Hz), 4.30 (1H, d, J 3.2 Hz), 7.15 - 7.43 (5H, m); δ_C: 3.58-, 16.27+, 20.89+, 49.23-, 62.53+, 127.08+, 127.28+, 128.36+, 141.69; ν_{max}: 3317 br. s, 3061 m, 3031 s, 2925 s, 2864 s, 1495 m, 1451 s, 1089 m, 1032 m, 927 m, 745 s, 700 s cm^{-1}; (m/z, %): 159, 100 (M^+); 158, 90; 144, 12; 129, 16; 105, 23; 104, 32; 92, 15; 91, 28; 83, 27; 82, 42; 54, 17.

(1R, 2S, 5S)-2-Phenyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

(1R, 2S, 5S)-2-Phenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (1.53 g, 9.61 mmole) was dissolved in dichloromethane (30 ml) and trifuoroacetic anhydride (10 ml, 50 mmole) was added. The solution was stirred for 2 h, then the volatiles were removed in vacuo and the residue was dissolved in ether (50 ml) and this solution was extracted with phosphate buffer (2 x 30 ml, pH 6.88). The organic solution was dried and, after removing the solvent, *(1R, 2S, 5S)-2-phenyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**42**) (2.44 g, 9.56 mmole, 99 %) was obtained, m.p. 94 - 97 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -170.4° (c 1.004, $CHCl_3$), 93.3 % e.e. by chiral g.l.c. (155 °C). This crude product was recrystallised from hexane - ethyl acetate (20 ml, 17:3) and the mother liquor after this was recrystallised as well to yield *(1R, 2S, 5S)-2-phenyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane* (**42**) (2.06 g, 8.07 mmole, 84 %) (Found: C 61.03, H 4.74, N 5.49. Calculated for $C_{13}H_{12}NOF_3$: C 61.18, H 4.65, N 5.66), m.p. 107 - 108 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -192.7° (c 0.999, $CHCl_3$), 100.0 % e.e. by chiral g.l.c. (155 °C) which showed δ_H: 0.46 (1H, ddd, J 6.1, 4.1, 4.1 Hz), 0.68 (1H, ddd, J 8.1, 7.9, 6.1 Hz), 1.87 (1H, dddd, J 7.9, 7.6, 5.0, 4.1 Hz), 2.03 (1H, dddd, J 8.1, 7.6, 5.5, 4.1 Hz), 3.99 (1H, d, J 10.7 Hz), 4.11 (1H, dd, J 10.7, 5.0 Hz), 5.38 (1H, d, J 5.5 Hz), 7.09 - 7.40 (5H, m); δ_C: 10.10-, 17.81+, 23.85+, 51.09 (-, q, J 3.8 Hz), 64.70+, 116.20 (q, J 288.2 Hz), 125.08+, 127.02+, 128.46+, 139.02, 156.49 (q, J 36.9 Hz); ν_{max} (CCl_4): 2900 m, 1694 s, 1495 m, 1453 m, 1370 m, 1345 m, 1224 s, 1146 s, 1079 m, 836 m, 784 m, 749 m, 701 s cm^{-1}; (m/z, %): 256, 42 (M^+); 254, 100; 142, 45; 129, 29; 117, 31; 104, 33; 91, 21; 81, 19.

(1R, 2S, 5S)-N-Trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid.

(1R, 2S, 5S)-2-Phenyl-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (1.68 g, 6.58 mmole,) was dissolved in carbon tetrachloride (16 ml) and acetonitrile (16 ml), water (24 ml) and periodic acid (21.75 g, 95.4 mmole, 14.5 eq.) were added. After addition of ruthenium trichloride hydrate (74 mg, 0.05 eq.) the solution became black. The reaction mixture was warmed to 80 °C with vigorous stirring when oxidation began (the black colour changed to yellowish and gas began to be evolved). After 2.75 h the reaction mixture became black again and after 1 h more it was cooled to room temperature and ether (50 ml) was added. The organic solution was separated and the water layer was washed with ether (2 x 50 ml). The combined ether layers were dried and the solvent was removed *in vacuo* to give *(1R, 2S, 5S)-N-trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid* (**43**) (Found: M^+, 223.0456. Calculated for $C_8H_8NO_3F_3$: 223.0456) (1.29 g, 5.78 mmole, 88 %) as a mixture of two rotamers (ratio 11:4), $[\alpha]_D^{20}$ -116.5° (c 0.96, $CHCl_3$) which showed ν_{max}: 3260 br.s, 1726 s, 1696 s, 1451 m, 1221 s, 1180 s, 1068 w cm^{-1}; (m/z, %): 223, 2 (M^+); 179, 12; 178, 100; 126, 7; 69, 31; major rotamer, δ_H: 0.73 - 0.90 (2H, m), 1.82 - 2.19 (2H, m), 3.84 - 4.03 (2H, m), 4.63 (1H, d, J 5.5 Hz), 11.08 (1H, s); δ_C: 9.06-, 17.68+, 18.58+, 50.18 (-, q, J 3.4 Hz), 61.97+, 115.81 (q, J 286.9 Hz), 156.86 (q, J 38.1 Hz), 174.00; minor rotamer, δ_H: 0.49 - 0.55 (1H, m), 0.73 - 0.90 (1H, m), 1.82 - 2.19 (2H, m), 3.84 - 4.03 (2H, m), 5.48 (1H, d, J 5.4 Hz), 11.08 (1H, s); δ_C: 9.12-, 18.19+, 50.40-, 64.00+, 115.81 (q, J 286.9 Hz), 156.52 (q, J 38.4 Hz), 160.79.

(1R, 2S, 5S)-3-Azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid.

(1R, 2S, 5S)-N-Trifluoroacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (1.24 g, 5.56 mmole) was dissolved in a 1M solution of potassium hydroxide in methanol (15 ml) and this was stirred for 2 h. Then solvent was removed in *vacuo* and the residue was dissolved in water, neutralized with 2M hydrochloric acid and desalted on a column of Dowex 50W - X8 resin in the hydrogen form. The amino acid was eluted from the column with 5M ammonia. After evaporation *in vacuo*, drying over phosphorus pentoxide and recrystallising from ethanol - acetone, *(1R, 2S, 5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid* (**1**) was obtained (557 mg, 4.38 mmole, 79 %), (Found: C, 56.90; H, 7.00; N, 10.80. Required for $C_6H_9NO_2$: C 56.68, H 7.35, N 11.02), m.p. 240 - 241 °C (decomp.), (lit.[9] 235 - 245 °C), $[\alpha]_D^{20}$ -141.8 ° (c 0.776, H_2O), (lit.[1] $[\alpha]_D^{29}$ -132°; lit.[9] $[\alpha]_D^{20}$ -144°) which showed δ_H (D_2O): 0.48 (1H, ddd, J 6.5, 4.2, 4.2 Hz), 0.77 (1H, ddd, J 8.2, 8.2, 6.5 Hz), 1.83 (1H, m), 2.05 (1H, dddd, J 8.2, 6.7, 4.6, 4.2 Hz), 3.48 (2H, d, J 2.0 Hz), 4.28 (1H, d, J 4.6 Hz); δ_C (D_2O): 7.05-, 18.26+, 21.24+, 50.30-, 65.23+, 175.93; ν_{max}(KBr): 3432 br. w, 2980 w, 2300 - 2800 w, 1630 s, 1603 s, 1388 s, 1355 m, 706 m cm^{-1}.

1. Fowden, L.; Smith, A.; Millington, D.S.; Sheppard, R.C. *Phytochemistry*, **1969**, *8*, 437.
2. Caveney, S.; Starratt, A.N. *Nature (London)*, **1994**, *372*, 509.
3. Starratt, A.N.; Caveney, S. *Phytochemistry*, **1995**, *40*, 479.
4. Machackova, I.; Zmrhal, Z. *Biol. Plant.*, **1983**, *25* (5), 394.
5. Kerr, M.W.; *Ger.Offen* 2641295 (1979); Kollmeyer, W.D.; Barrett, S.K.; Flint, D.H. *Amer.Chem.Soc. Symp.Series*, **1987**, *355*, 401.
6. Patchett, A.A.;Taub, D.; Myvratt, M.J. *S.African ZA* 83 04457, *U.S.Appl.* 389,735.
7. Rowland, I.; Tritham, H. *J.Bact.*, **1975**, *123*, 871.
8. Day, J.A.; Grayson, B.T. *Brit.UK Pat.Appl. GB* 2089337; Mason, R.F.; Wood, D.A. *Eur.Pat.Appl.*

9290; *Brit.Appl.* 78/38331; Kollmeyer, W.D., *U.S.* 413857; Wood, D.A.; Mason, R.F.; Day, J.A., Searle, R.J.G. *Eur.Pat.Appl.*, 10799; *Brit.Appl.* 78/42282; *U.S.Appl.* 922408; Day, J.A.; Devlin, B.R.J.; Searle, R.J.G. *Eur.Pat. Appl.* 7652; *Brit.Appl.* 78/27978; *U.S.* 4254057; Scholes, G.; Boardman, F. *U.S.* 4262124; Brit.Appl. 79/64.

9. Fujimoto, Y.; Irreverre, F.; Karie, J.M.; Karle, I.L.; Witkop, B. *J.Amer.Chem.Soc.*, **1971**, *93*, 3471.
10. Sagnard, I.; Sasaki, A.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3149.
11. Baird, M.S.; Kaura, A.C. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1976**, 356.
12. Baird, M.S. *J.Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1971**, 1145; Arct, J.; Skattebol, L. *Acta Chem. Scand.*, **1982**, **36**, 593; Bolesov, I.G.; Tverezovsky, V.V.; Grishin, Yu.K. *Zh.Org.Khim.*, **1997**, *33* (1), 135-137.
13. Al Dulayymi, A.R.; Al Dulayymi, J.R.; Baird, M.S; Gerrard, M.E.; Koza, E.; Harkins, S.M.; Roberts, E. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3409.
14. Baird, M.S.; Bolesov, I.G.; Tverezovsky, V.V.; Clegg, W., *to be submitted.*
15. See eg., Miebach, T.; Wuster, H.; Brinker, U.H. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6520.
16. Carlsen, Per H.G.; Katsuki, T.; Martin, V.S.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3938.
17. Backes, J.; Brinker, U. Methoden Der Organischen Chemie, Ed. M.Regitz, Houben Weyl, **19b**, Part 1, **1989**, 391.
18. Baird, M.S.; Baxter, A.G.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2317.
19. Kleveland, K., Skattebol, L., *Acta Chem.Scand.*, **1977**, *B31*, 463.
20. Baird, M.S., Baxter, A.G.W., Devlin, B.R.J., Searle, R.J.G. *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, **1979**, 210.
21. Holm, K.H., Lee, D.G., Skattebol, L., *Acta Chem.Scand.*, **1978**, *B32*, 128.
22. Labeish, N.N., Kharicheva, E.M., Mandel'shtam, T.V., Kostikov, R.R. *Zh.Org.Khim.*, **1978**, *14*, 878; Kharicheva, E.M., Labeish, N.N., Kostikov, R.R. *Zh.Org.Khim.*, **1980**, *16*, 2513.

(*Received in UK* 28 *July* 1997; *revised* 20 *August* 1997; *accepted* 21 *August* 1997)

33
584
584

Pergamon

Tetrahedron Letters, Vol. 36, No. 18, pp. 3149-3152, 1995
Elsevier Science Ltd
Printed in Great Britain
0040-4039/95 $9.50+0.00

0040-4039(95)00482-3

Enantioselective Synthesis of Cyclopropane α-Amino Acids : Synthesis of N-Boc-*cis*-(2S,3R,4S)-3,4-Methanoproline and N-Boc-(2S,3R,4S)-3,4-Methanoglutamic Acid

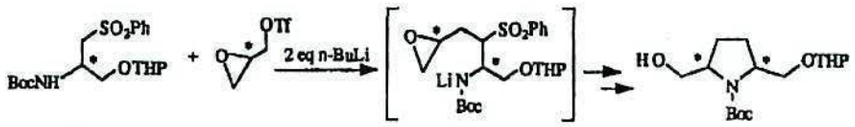
Isabelle Sagnard, N. André Sasaki,* Angèle Chiaroni, Claude Riche and Pierre Potier

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, France

Abstract : *The title compounds were synthesized by a 5-step facile transformation of the key intermediate 4, itself obtained by a "one-pot" sulfone-mediated cyclopropanation from chiral synthon (R)-I and (2R)-glycidyl triflate.*

Naturally occurring and synthetic cyclopropane α-amino acids belong to a unique class of non-proteinogenic amino acids. They constitute an unusual form of conformationally constrained α-amino acids with particularly interesting biological properties.[1] Examples are 1-aminocyclopropanecarboxylic acid (ACC), known as a plant growth regulator[2], or α-(methylenecyclopropyl)-glycine, with lethal hypoglycemic effects, isolated from *Litchi chinensis*.[3] Despite the apparent simplicity of their structures, the preparation of enantiomerically pure isomers presents a considerable synthetic challenge.

We have recently reported an efficient general methodology for chirospecific synthesis of 2,5-disubstituted pyrrolidines starting from the versatile chiral synthon **1** (or its antipode) and (2S)- or (2R)-glycidyl triflate **2**, as depicted in Scheme 1.[4]



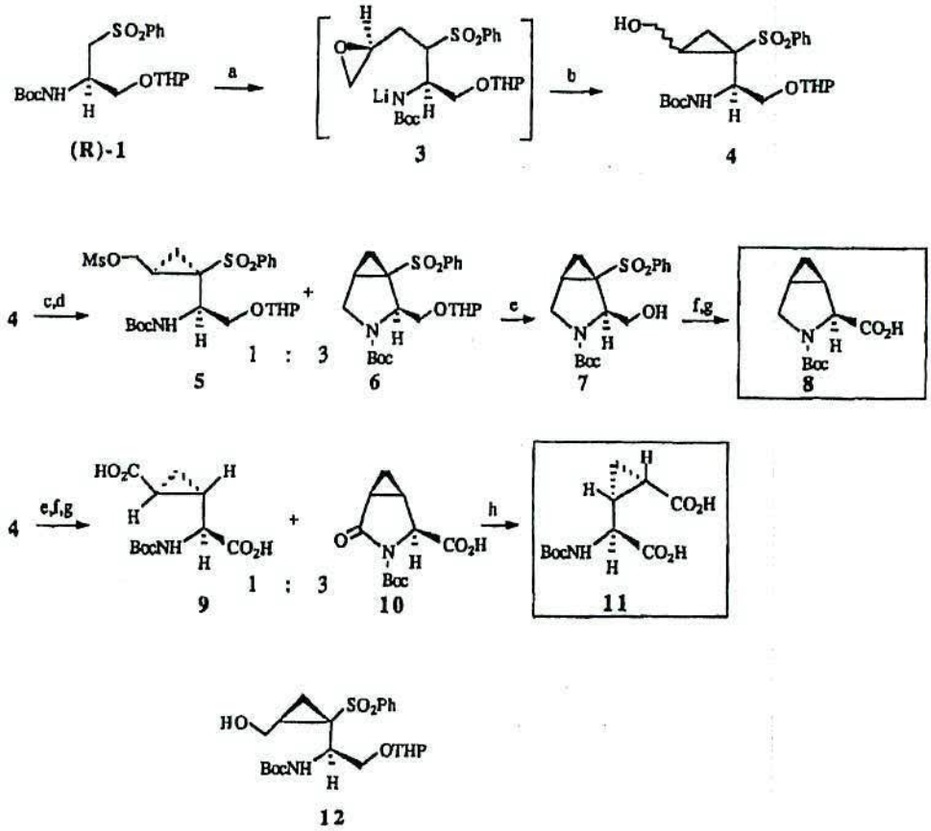
1 **2** **3**

Scheme 1

Treatment of the dilithiated species of **1** with glycidyl triflate **2** at -60°C smoothly affords β-epoxy sulfone **3** which undergoes epoxide ring opening in "one-pot" exclusively *via exo*-cyclization pathway to provide 2,5-disubstituted pyrrolidines.

On the other hand, as we have previously described in the synthesis of optically pure cycloalkylglycines, the *in situ* addition of one more equivalent of n-BuLi to **3** generates a new sulfonyl carbanion which may lead to a hydroxymethylcyclopropyl sulfone compound.[5] In this communication we combine these two concepts for a novel and concise approach to the enantioselective synthesis of cyclopropane α-amino acids. Thus, *cis*-

(2S,3R,4S)-3,4-methanoproline, isolated from seeds of *Aesculus parviflora*,[6] and (2S,3R,4S)-3,4-methanoglutamic acid, a selective synthetic N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor agonist[7] were prepared as N-Boc derivatives, **8** and **11**, respectively (Scheme 2).[8]



Scheme 2

Reagents and conditions: a) 2 eq n-BuLi, THF, 1.2 eq (2R)-glycidyl triflate **2**, -78°C; b) 1 eq n-BuLi,THF, -78°C to rt ; c) 1 eq MsCl/Et_3N,CH_2Cl_2. d) 1.1 eq NaH/ DMF, 0°C; e) EtOH/0.1 eq pyridinium p-toluenesulfonate, 50°C, 3h; f) 6 % Na-Hg, Na_2HPO_4/MeOH, 0°C; g) Jones oxidation, acetone, 0°C, 1h ; h) 3 eq 1N LiOH, MeOH, rt, 1h.

Shortly after addition of (2R)-glycidyl triflate **2** to the dilithium anion species of **(R)-1** (about 15 min), one more equiv of n-BuLi was added at -60°C to afford the key intermediate **4** in 73% yield after purification by flash chromatography together with unreacted **(R)-1** (7 %). Mesylation of **4** followed by treatment with NaH in DMF provided a mixture of the mesylate **5** and the bicyclic product **6** in 86% yield (in 2 steps) and in a 1:3 ratio, respectively. These two products were easily separated by flash chromatography (EtOAc/n-heptane,1/1). Removal of the THP group from **6** by treatment with pyridinium p-toluenesulfonate gave the sulfone alcohol **7** in quantitative yield. Reductive desulfonylation by 6% Na-Hg followed by Jones oxidation provided **8** in 55% yield (in 3 steps). X-ray structure analysis of **7** (Figure 1)[9] demonstrates unambiguously that the major

diastereomer formed by sulfone-mediated cyclopropanation is indeed the sulfone alcohol **12** which further cyclizes *via* the mesylated intermediate to give **6**. Based on this result, we attempted the synthesis of the N-Boc derivative of a potent NMDA receptor agonist **11** in enantiomerically pure form. The key intermediate **4** was subjected to the removal of THP group followed by reductive desulfonylation and Jones oxidation to afford a 1:3 mixture of **9** and **10**, respectively, in 80% overall yield. The structure of **10** was confirmed by X-ray analysis (Figure 2).[10] Its absolute configuration was deduced from the known C_2-(R) chirality of the synthon **1**. The separation of **10** from **9** was effected by simple recrystallization (EtOAc/n-heptane). Finally, treatment of the bicyclic amide **10** with 1N LiOH afforded **11** in 72% yield. The dicarboxylic acid **9** is tentatively assigned as the (3S,4S)-stereomer of **11** which is the N-Boc protected form of a naturally occurring α-amino acid isolated from the unripe fruits of *Aesculus parviflora* and *Blighia sapida*.[6a)]

This approach may find application in the facile synthesis of the enantiomer of **11**, another known potent NMDA agonist,[11] or enantiomerically pure 2-amino-3,4-methano-5-phosphonopentanoic acid, a potential NMDA antagonist.[12]

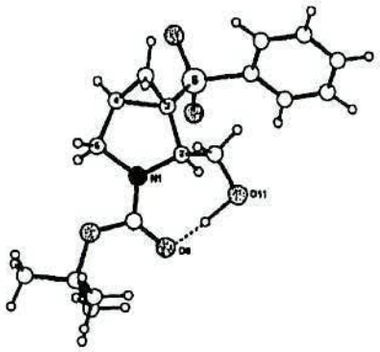


Figure 1 X-ray structure of **7**

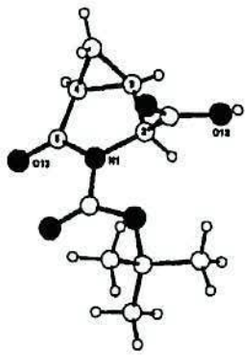


Figure 2 X-ray structure of **10**

REFERENCES AND NOTES

1. For a review of cyclopropane amino acids, see: Stammer, C.H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231-2254.
2. a) Burroughs, L.F. *Nature* **1957**, *179*, 360-361. b) Vähätalo, M.L.; Virtanen, A.I.; *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 741-743. c) Williams, R.M.; Fegley, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8796-8806 and references cited therein.
3. Gray, D.O.; Fowden, L. *Biochem. J.*, **1962**, *82*, 385-389.
4. Sasaki, N.A.; Sagnard, I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7093-7108.
5. Pauly, R.; Sasaki, N.A.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 237-240.
6. a) Fowden, L.; Smith, A.; Millington, D.S.; Sheppard, R.C. *Phytochemistry*, **1969**, *8*, 437-443. b) Fujimoto, Y.; Irreverre, F.; Karle, J.M.; Karle, I.L.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3471-3477.
7. Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4167-4176 and references cited therein.
8. *selected data* **7**. mp 39-40°C; $[\alpha]_D^{20} = +22$ (c = 2.6, MeOH); ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ 1.20 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 4.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 14.43 (C6), 23.07 (C3), 28.31 (CH_3 Boc), 49.50 (C5), 61.85 (C2), 64.82 (C7), 128.69,

129.66 (Ph), 134.23 (Cq Ph), 155.90 (CO Boc). **8**. mp 148-150°C ;[13] $[\alpha]_D^{20}$ = - 68 (c = 1.13, MeOH);[13] ^{1}H NMR δ 0.65 (m, 1H), 0.75 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.60 - 1.86 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR δ 8.70, 16.17, 20.71, 28.29 (CH_3 Boc), 49.95 (C5), 60.60 (C2), 80.81 (Cq Boc), 154.43 (CO Boc), 177.12. **9**,[14] mp 73-75°C; $[\alpha]_D^{20}$ = + 112 (c = 1.5, $CHCl_3$); ^{1}H NMR δ 1.05 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.22 (d, 1H); ^{13}C NMR δ 13.06 (C3), 17.74 (C4), 24.13 (C2), 28.27 (CH_3 Boc), 51.95 (CH_3 ester), 52.60 (CH_3 ester), 54.90 (C1), 155.92 (CO Boc), 171.76, 173.66. **10**.[15] mp 79-81°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -129 (c = 1.13, MeOH); ^{1}H NMR δ 1.12 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 2.20 (m, 2H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz); ^{13}C NMR δ 9.06 (C6), 14.78 (C3), 21.46 (C4), 27.86 (CH_3 Boc), 58.55 (C2), 84.05 (Cq Boc), 149.31 (CO Boc), 172.81, 174.18. **11**.[14] oil; $[\alpha]_D^{20}$ = + 95 (c = 0.83, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR δ 1.15 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 5.23 (d, 1H); ^{13}C NMR δ 12.48 (C3), 18.72 (C4), 23.61 (C2), 28.41 (CH_3 Boc), 51.98, 52.42, 77.59 (Cq Boc), 152.55 (CO Boc), 169.71, 169.87.

9. Crystal data for compound **7**. $C_{17}H_{23}NO_5S$, molecular weight 353.44, crystals obtained from slow evaporation of EtOAc/n-heptane; orthorhombic system, space group $P2_12_12_1$, Z = 4, a = 6.663 (3), b = 13.517 (6), c = 20.235 (9) Å, V = 1822 (2) Å^3, d_c = 1.29 g cm^{-3}, F(000) = 752, λ (Cu Kα) = 1.5418 Å, μ = 1.75 mm^{-1}; 2293 measured intensities on a Nonius CAD-4 diffractometer, (θ-2θ) scan technique up to θ = 65°, 2281 unique reflexions (R_{int} = 0.027), 2155 observed with I > 3.0 σ(I); R = 0.043 and R_w = 0.056 (R_w= $\{\Sigma w(Fo-|Fc|)^2/\Sigma wFo^2\}^{1/2}$), w = $1/[\sigma^2(Fo)+0.00011\ Fo^2]$.

10. Crystal data for compound **10**. $C_{11}H_{15}NO_5$, molecular weight 241.24; orthorhombic system, space group $P2_12_12_1$, Z = 4, a = 9.088 (3), b = 11.181 (6), c = 12.531 (6) Å, V = 1273 (1) Å^3, d_c = 1.26 g cm^{-3}, F(000) = 512, λ (Cu Kα) = 1.5418 Å, μ = 0.8 mm^{-1}; 1755 measured intensities, 1641 unique reflexions (R_{int} = 0.037), 1567 observed with I > 3.0 σ(I); R = 0.047, R_w = 0.053, w = $1/\sigma^2$(Fo).

    The structures were solved by direct methods using *SHELXS86* and refined by full matrix least-squares, minimizing the function $\Sigma w(Fo-|Fc|)^2$, with the program *SHELX76*. The hydrogen atoms, located in difference Fourier maps, were introduced in the refinement at theoretical positions (C-H = 1.00 Å) using experimental torsional angles and assigned an isotropic thermal factor equivalent to that of the bonded parent atom, plus 10%. The absolute configuration of **7** was assured by comparison of selected Bijvoet pairs of reflexions using the anomalous dispersion of the sulfur atom. In the crystal of **7**, an intramolecular hydrogen bond links the hydroxyl group O11 to O8 (O··O = 2.717 Å). In **10**, O12-H is hydrogen bonded to atom O13 of a neighbouring molecule (O··O = 2.834 Å). Atomic coordinates have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center, UK.

11. Pellicciari, R.; Natalini, B.; Marinozzi, M.; Monahan, J.B.; Snyder, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 139-142.
12. Dappen, M.S.; Pellicciari, R.; Natalini, B.; Monahan, J.B.; Chiorri, C.; Cordi, A.A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 161-168.
13. Dicyclohexylamine salt.
14. Dimethyl ester by treatment with CH_2N_2.
15. Methyl ester by treatment with CH_2N_2.

(*Received in France* 2 *March* 1995; *accepted* 10 *March* 1995)

PETITORIO

AS: 97.065 05-56006

588

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-56006
20050609

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09-07-05

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY** Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HECTOR GOMEZ MEJÍA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 22720 TP 19436
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Truc Chi Vu, David B. Brzozowski, Rita Fox, Jollie Duaine Godfrey, Jr., Ronald L. Hanson, Sergei V. Kolotuchin, John A. Mazzullo, Jr., Ramesh N. Patel, Jianji Wang, Kwok Wong, Jurong Yu, Jason Zhu, David R. Magnin, David J. Augeri, Lawrence G. Hamann Dirección: 472 Ridge Road, Watchung, NJ 07069, US; 510 Longacre Lane, Island Lake, IL 08854, US; 116 Rainier Court Unit 8, Princeton, NJ 08540, US; 16 Wickford Avenue, Ewing, NJ 08618-1821, US; 54 Whitewood Drive, Morris Plains, NJ 07950, US; 123-B Jerome Street, Roselle Park, NJ 07204, US; 213 West Millstone Road, Florence, SC 29505, US; 572 Cabot Hill Road, Bridgewater, NJ 08807, US; 9 Aster Way, Dayton, NJ 08810, US; 16 Blenbrook Court, Lawrenceville, NJ 08648, US; 15 Scenic Drive, Dayton, NJ 08810, US; 1 Ayres Court, East Brunswick, NJ 08816, US; 40 Cottage Court, Hamilton, NJ 08690, US; 107 Carter Road, Princeton, NJ 08540, US; 24 East Riding Drive, Cherry Hill, NJ 08003, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/038558 Fecha 04-12-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/052850 A2 Fecha 24-06-2004

Título (54): MÉTODOS Y COMPUESTOS PARA PRODUCIR INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y SUS INTERMEDIARIOS

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/40 ; A61P3/10

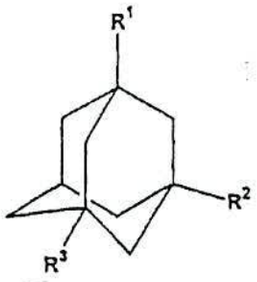
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	09-12-2002	60/431,814

9 Comprobante de pago No. 05-29,503 **Fecha** 08-06-2005

589

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que comprende la estructura de fórmula IA:



IA

o una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de H y OH;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)-COR^4$, $-C(=O)NR^5R^6$, $-C(X)_n-COR^4$ y $-C-NR^7R^8COR^4$,

en donde

X es un halógeno;

n es de 1-2

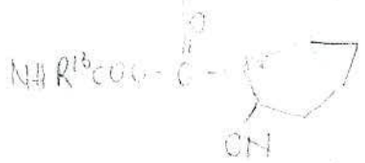
R^4 se selecciona del grupo que consiste de O-alquilo, NH_2 y OH; y

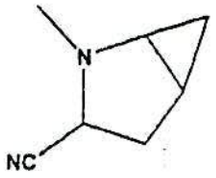
R^5, R^6, R^7 y R^8 cada uno se selecciona del grupo que consiste de H y $COOR^9$, en donde R^9 es un alquilo sustituido o insustituido; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, OH y R^{10}, en donde R^{10} es $NHR^{11}C(=O)R^{12}$,

R^{11} es $R^{13}COOH$,

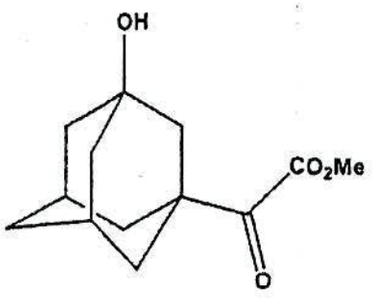
R^{12} es





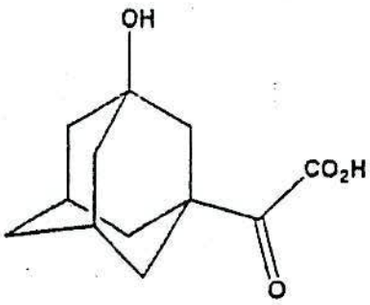
y R^{13} es un alquilo o arilo.

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura comprende la fórmula I,



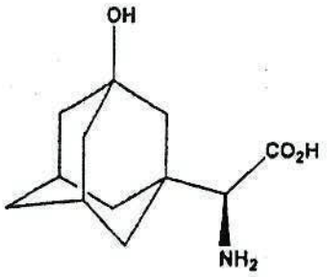
I

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura comprende la fórmula II,



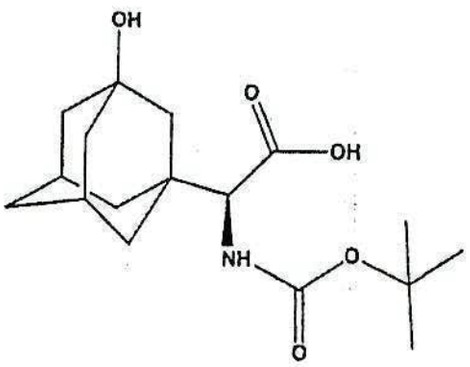
II

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura comprende la fórmula V,



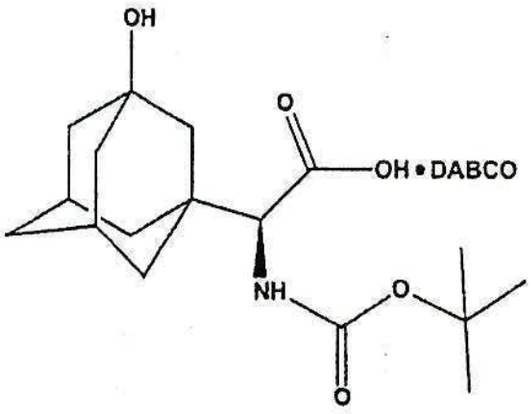
V

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura comprende la fórmula VI,



VI

o su sal de DABCO VIA

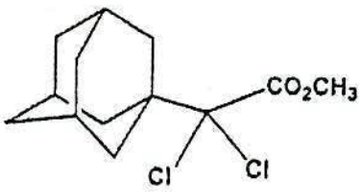


VIA

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una estructura de fórmula

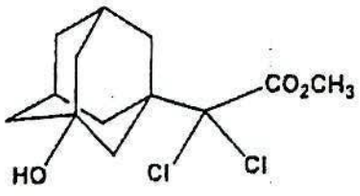
193 191 592 592

VII,



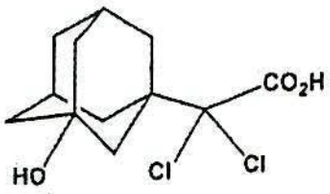
VII

7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una estructura de fórmula VIII,



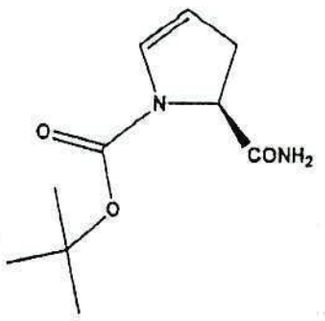
VIII

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una estructura de fórmula IX,



IX

9. Compuesto caracterizado porque comprende una estructura la fórmula IV,



IV

10. Método para producir un inhibidor basado en pirrolidina fusionado con ciclopropilo de la dipeptidil peptidasa IV, caracterizado porque comprende:

(a) acoplar el ácido (<aS)-<a[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino]-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético o su sal de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano a la (1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida para producir 1,1-dimetiletil éster del ácido 3-(aminocarbonil)-<aS)-<a-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-<b-oxo-(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-etancarbámico;

(b) deshidratar 1,1-dimetiletil éster del ácido 3-(aminocarbonil)-<aS)-<a-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-<b-oxo-(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-etancarbámico para producir 1,1-dimetiletil éster del ácido 3-ciano-(<aS)-<a-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-<b-oxo-(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-etancarbámico; y

(c) hidrolizar 1,1-dimetiletil éster del ácido 3-ciano-(<aS)-<a-(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il)-<b-oxo-(1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-etancarbámico para

formar el inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV.

11. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el ácido (<aS)-<a[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano-1-acético, etapa (a) es producido protegiendo con BOC el ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético.

12. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende además reducir de manera asimétrica el ácido 3-hidroxi-<a-oxotriciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano-1-acético para producir ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético por aminación o transaminación.

13. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque además comprende sintetizar químicamente el ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético a partir del ácido triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético.

14. Método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la (1S,3S,5S)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida de la etapa (a) se produce por el retiro de BOC del 1,1-dimetiletil éster del ácido [1S-(1<a,3<b,5<a]-3-aminocarbonil)-2-azabiciclo[3.1.0] hexano-2-carboxílico.

15. Método de conformidad con la reivindicación

14, caracterizado porque 1,1-dimetiletil éster del ácido [1S-(1<a,3<b,5<a]-3-aminocarbonil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico es producido por la ciclopropanación del 1,1-dimetil éster del ácido (5S)-5-aminocarbonil-4,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxílico vía una reacción de Simmons-Smith.

16. Método para producir el ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende reducir de manera asimétrica el ácido 3-hidroxi-<a-oxotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético por aminación o transaminación enzimática.

17. Método para producir el ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende:

(a) hidrolizar el ácido triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético en ácido α-bromotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético;

(b) hacer reaccionar el ácido α-bromotriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético con H_2SO_4 y HNO_3 para producir el ácido α-bromo-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético;

(c) disolver el ácido α-bromo-3-hidroxitriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético en hidróxido de amonio y calentar la mezcla de reacción;

(d) concentrar la mezcla de reacción para producir

una mezcla quiral del ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético; y

(e) aislar el ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético (fórmula V) de la mezcla quiral.

18. Método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el 1,1-dimetil éster del ácido (5S)-5-aminocarbonil-4,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxílico es producido hidrolizando 5-etiléster 1-(1,1-dimetiletil) del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-dicarboxílico por saponificación con hidróxido de litio y la formación de una amida con anhídrido y cloruro de mesilo mezclados.

19. Línea celular, caracterizada porque es capaz de producir ácido (<aS)-<a-amino-3-hidroxitriciclo [3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético (fórmula V) de conformidad con la reivindicación 4 por aminación o transaminación reductiva asimétrica del ácido 3-hidroxi-<a-oxotriciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano-1-acético (fórmula II).

20. Método para producir el ácido 3-hidroxi-<a-oxotriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano-1-acético de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque comprende tratar el alquiléster del ácido dicloro-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-acético con una base de metal alcalino en presencia de un solvente orgánico para formar una mezcla de reacción que contiene la sal del metal alcalino correspondiente, tratar la

mezcla de reacción con ácido para formar el producto correspondiente del ácido 3-hidroxi-<a-oxotriciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano-1-acético.

21. Método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la formación del producto se realiza en un solo procedimiento de recipiente.

22. Método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la base de metal alcalino es hidróxido de sodio y el ácido es ácido clorhídrico.

23. Método para preparar 1-(1,1-dimetiletil)éster del ácido (5S)-5-aminocarbonil-4,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxílico (IV) de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende

proporcionar una sal de metal alcalino del 1-(1,1-dimetiletil)éster del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-dicarboxílico, y

tratar una solución de la sal de metal alcalino que tiene un pH abajo de 7 con cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio y con una base para formar el 1-(1,1-dimetiletil)éster del ácido (5S)-5-aminocarbonil-4,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxílico (IV).

24. Método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la sal de metal alcalino se trata con amoníaco como la base.

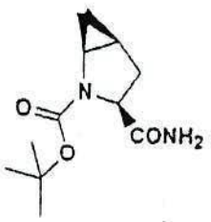
25. Método de conformidad con la reivindicación

23, caracterizado porque la sal de metal alcalino es formada tratando la sal diciclohexilamina del 1-(1,1-dimetiletil)éster del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-dicarboxílico con una base de metal alcalino para formar la sal de metal alcalino correspondiente.

26. Método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la sal de metal alcalino es formada proporcionando el éster etílico de 1-(1,1-dimetiletil)éster del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-dicarboxílico XI y tratar el éster etílico con etanol e hidróxido de sodio.

27. Método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque la sal diciclohexilamina es preparada tratando una solución de 1-(1,1-dimetiletil)éster del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-dicarboxílico en etanol y tolueno con hidróxido de sodio para formar la sal de sodio correspondiente, y tratar la sal de sodio con t-butil metil éter y heptano para formar una solución de la sal de sodio, reducir el pH de la solución de la sal de sodio aproximadamente de 2.5 a aproximadamente 3 mientras que se mantiene la temperatura <5°C, separar la capa orgánica resultante, y tratar la capa orgánica con diciclohexilamina para formar la sal de diciclohexilamina correspondiente.

28. Método para preparar 1,1-dimetiletil éster del ácido [1S-(1<a,3<b,5<a)]-3-(aminocarbonil)-2-azabiciclo [3.1.0]hexano-2-carboxílico de la estructura

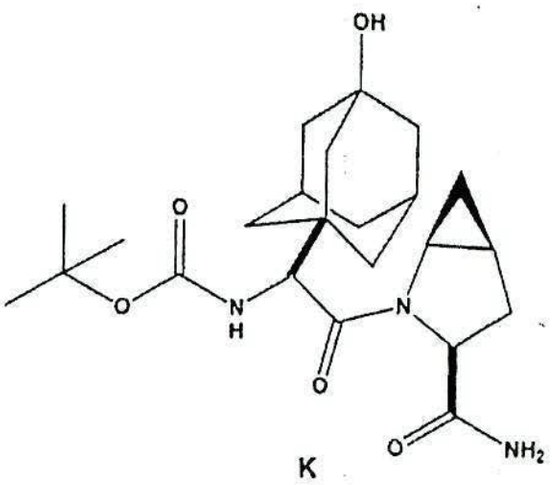


caracterizado porque comprende

tratar una solución de 5-etiléster 1-(1,1-dimetiletil) del ácido 4,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-dicarboxílico con dietil zinc y cloro yodometano y una temperatura reducida de aproximadamente -20°C o menor para formar una mezcla de syn- y anti-isómeros del éster etílico de N-BOC-metanoprolina, tratar la mezcla anterior de isómeros con una solución acuosa de metilamina para separar el isómero del éster etílico de syn-BOC-4,5-metanoprolina,

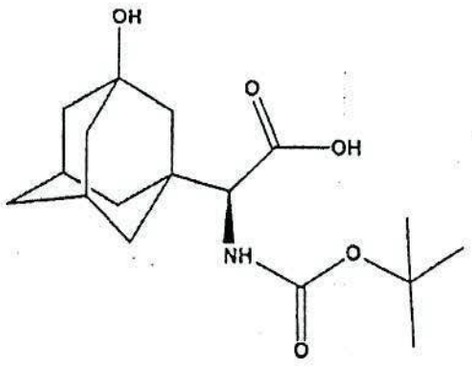
tratar el syn-isómero con una base fuerte para producir syn-N-BOC-4,5-metanoprolina, y tratar syn-N-BOC-4,5-metanoprolina con N-metilmorfolina e isobutil cloroformiato, salmuera y amoníaco para formar el éster etílico 1,1-dimetiletil del ácido [1S-(1<a,3<b,5<a)-3-(aminocarbonil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico.

29. Método para formar el intermediario K de la estructura



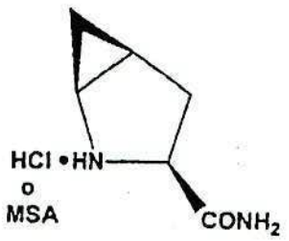
K

caracterizado porque comprende proporcionar un compuesto protegido VI,



VI

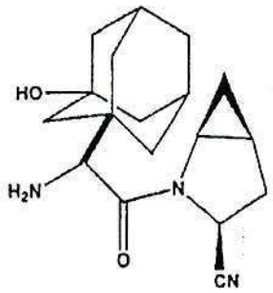
tratar el compuesto VI con cloruro de mesilo y base de Hünig y el compuesto J de la estructura



J

y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) para formar el compuesto K.

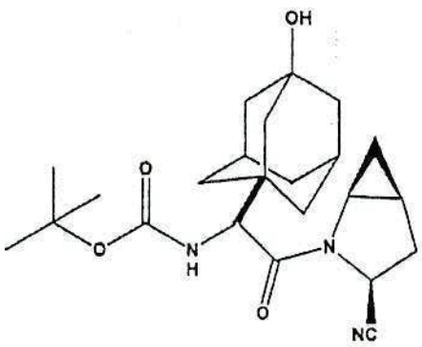
30. Método para preparar un compuesto de base libre de la estructura M'



M'

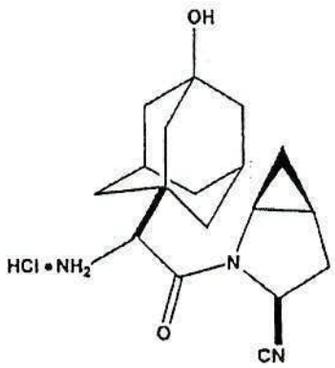
caracterizado porque comprende

proporcionar un compuesto protegido de la estructura L y



L

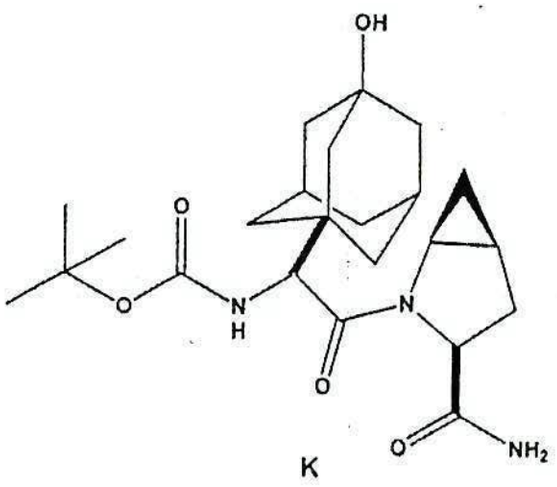
tratar el compuesto L con ácido clorhídrico para formar la sal del ácido clorhídrico L' correspondiente



L'

tratar el compuesto L' con ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para formar el compuesto de base libre M'.

31. Método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el compuesto L es formado al deshidratar el intermediario K



K

en presencia de piridina y anhídrido trifluoroacético, y después hidrolizar el producto de la reacción en presencia de la base fuerte para formar el compuesto L.

603

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 07/09/2009

Abogado
Álvaro Correa Ordoñez
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	**01 18857**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10751
	Folios	013

Patente de Invención	[X]	Patente de Modelo de Utilidad	[ ]	
Vía Nacional	[X]			
Vía PCT (fase nacional)	[ ]	Cap.	[ ]	Cap. II [ ]

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:

1.1. Descripción: Folios: 8 a 210

1.2. Reivindicaciones: Folios: 211 a 226
Folios: 411 a 422 Memorial de 08/06/2005
Folios: 443 a 451 Memorial de 31/01/2007
Folios: 532 a 535 Memorial de 06/06/2007

1.3. Prioridad: US60/188, 555 de 10/03/2000

1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 440 a 455 Memorial de 31/01/2007
Folios: 521 a 547 Memorial de 06/06/2007
Folios: 552 a 587 Memorial de 28/07/2009

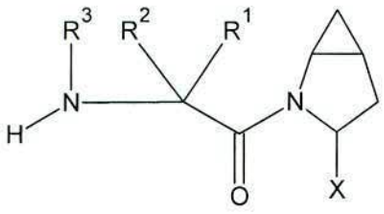
2. Objeto de la invención

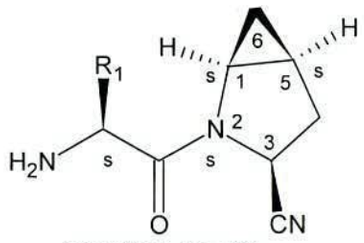
Título de la solicitud:

"Inhibidores a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidilpeptidasa IV y método"

Reivindicaciones:

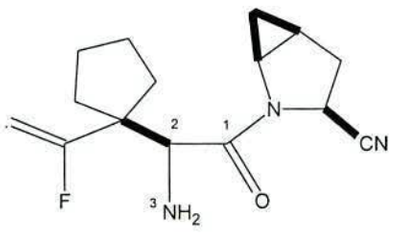
Reivindicaciones 1 a 5: Se reivindica un compuesto inhibidor DP4 que presenta la estructura:

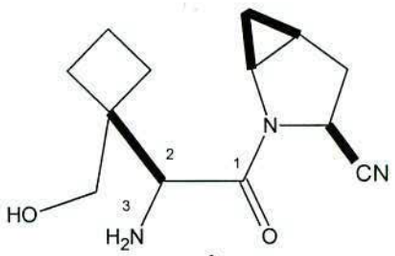


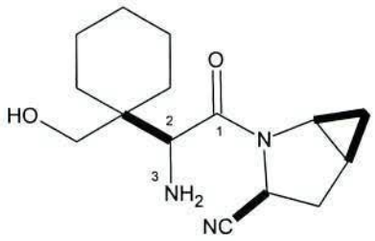


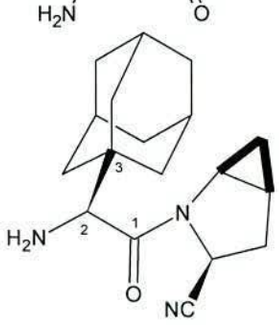
(1S,2(2S),3S,5S)

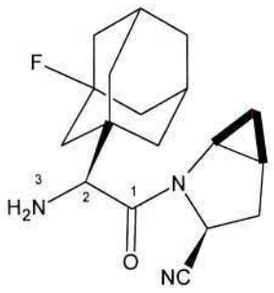
En especial las especies químicas:

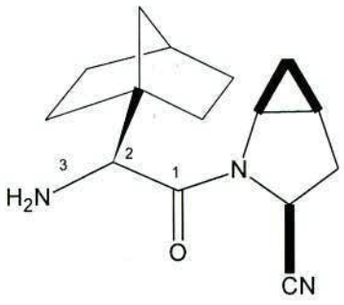


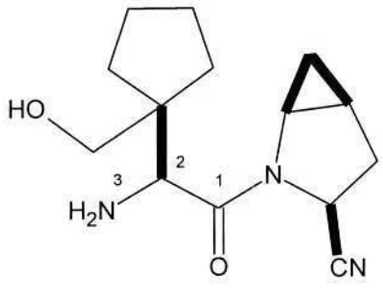












Reivindicación 6: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto conforme a las cláusula 1 a 4 y un portador del mismo farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones: 7 a 12: Se reivindica una combinación farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto inhibidor de DP4 con un agente antidiabético para el tratamiento de la diabetes y enfermedades relacionadas, un agente antiobesidad y/o un agente modulador de lípidos.

Sustento Descriptivo:

La invención hace referencia a inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-4) a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo, a un método para tratar la diabetes, en especial de tipo II, así como la hiperglicemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

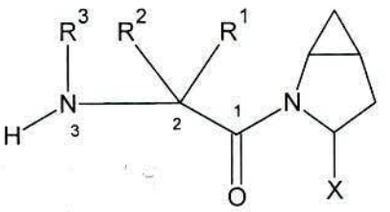
La dipeptidil peptidasa IV es una aminopeptidasa de serina no clásica, enlazada a una membrana la cual se localiza en una variedad de tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón), así como en la circulación en donde la enzima es conocida como CD-26.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K $^{31}/_{435}$** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (*artículo 30 D. 486*)

- Según la definición que aporta el solicitante en el pliego reivindicatorio de los folios 532 a 535, la fórmula Markush presenta dos radicales tipo R^1 y R^2 sustituyendo la posición 2 de la cadena alquílica:

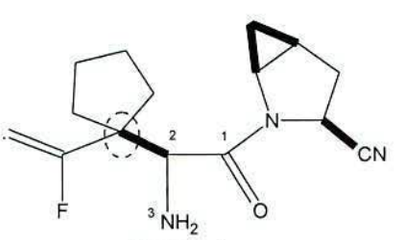


Los que según la cláusula 1 pueden ser:

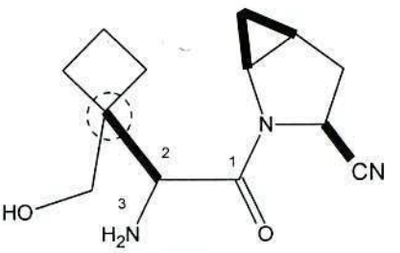
R^1: -H, alquilo C1-8, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcicloalquilo, hidroxibicicloalquilo o hidroxitricicloalquilo, en donde, el cicloalquilo tiene un anillo de 3 a 10 átomos de C y el bicicloalquilo y tricicloalquilo tiene máximo 10 átomos de C en los anillos.

R^2: -H, alquilo C1-8.

Sin embargo, en ningún evento se señala que el radical alquilo enlazado al carbociclo lo hace por el mismo átomo de carbono por el que se enlaza al átomo de carbono 2 de la cadena alquílica de 2-amino-acetoilo como en el caso de los ejemplos 1, 2. 3 y 7. Por otra parte, en la definición aportada tampoco se indica que dicha cadena alquílica pueda contener radicales halogenados y dobles enlaces como claramente se evidencia en las modalidades particulares de la invención o que sobre el ciclo puedan presentarse sustituciones halogenadas, como es el caso particular de los ejemplos 1 y 5.

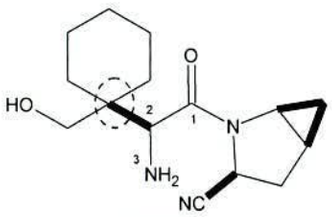


Ejemplo 1

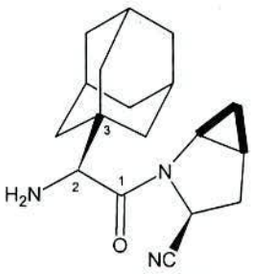


Ejemplo 2

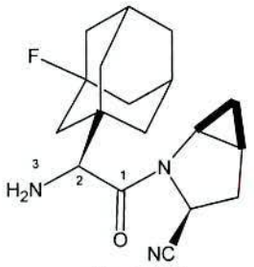
606



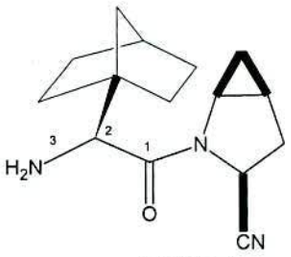
Ejemplo 3



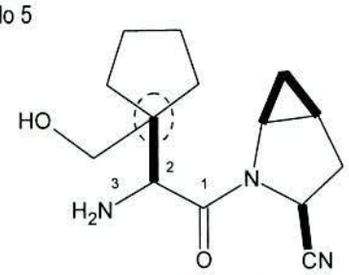
Ejemplo 4



Ejemplo 5



Ejemplo 6



Ejemplo 7

Por lo anterior, es preciso que el señor solicitante aclare por qué ciertas modalidades de la invención contemplan esta clase de sustituciones cuando en la definición que acompaña la cláusula independiente 1 no se incorpora esta clase de sustituyentes sobre la estructura.

- Con respecto al contenido de las cláusulas de combinación, reivindicaciones 7 a 12 es preciso señalar que al incorporar el mecanismo de acción o en su defecto la categoría farmacológica o terapéutica de uno de los agentes que componen la combinación, el solicitante recurre a la definición del objeto por el resultado que pretende alcanzar, dejando de lado los elementos esenciales y característicos que definen en estricto sentido las combinaciones.

Por otra parte, la categoría estructural de los agentes antidiabéticos: biguanidas, sulfonilúreas y su actividad farmacológica como sintetizador de insulina, agente antiobesidad o modulador de lípidos no permite una identificación inequívoca de la especie química que se pretende combinar. Adicionalmente, la memoria descriptiva de la solicitud no presenta sustento para todas las combinaciones que resultan de combinar un agente derivado de la estructura Markush con cualquiera de las especies antidiabéticas: metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, pioglitazona y rosiglitazona, por lo que para esta Superintendencia es claro que se pretende protección para materia que no ha sido objeto de comprobación técnica respecto del efecto técnico que se genera cuando se administran las combinaciones farmacológicas pretendidas.

En consecuencia, el pliego reivindicatorio allegado mediante memorial de fecha 06/06/2007 presenta falta de precisión y su contenido en lo que tiene que ver con combinaciones farmacológicas no se encuentra debidamente sustentado en el aparte descriptivo de la solicitud, por lo que existe incumplimiento a las disposiciones normativas del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 10/03/2000, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9947545	"Inhibitors of caspases"	23/09/1999
D2	EP0007652	"Derivatives of azabiciclo(3.1.0)hexane and a process for their preparation"	06/02/1980
D3	DE3324263	"Derivate der 2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-azabicyclo[3.1.0]hexan-Derivative als Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung"	17/01/1985
D4	Artículo 1	"Probing the importance of special and conformational domains in captopril analogs for angiotensina converting enzyme activity"	1998
D5	Artículo 2	"Synthesis of (2s,3R,4S)-3,4-Methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion"	1997
D6	US6011155	"N-(substituted glycyl)-2-cyanopyrrolidines pharmaceutical compositions containing them and their use in inhibiting dipeptidil peptidase IV)	04/01/2000

Anterioridades **D1** en los folios 458 a 478, **D2** en los folios 502 a 505, **D3** en los folios 494 a 501, **D4** en los folios 558 a 563, anterioridad **D5** en los folios 564 a 583 y anterioridad **D6** en los folios 479 a 493.

Artículo 1. Hanessian Stephen, et al. "Probing the importance of special and conformational domains in captopril analogs for angiotensina converting enzyme activity", Université De Montréal. Canadá. 1998. Bioorganic & Medicinal chemistry Letters 8 (1998) 2123-2128.

Artículo 2. Tverezovsky Viacheslav V., et al. "Synthesis of (2s,3R,4S)-3,4-Methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion". University of Wales. Bangor. Tetrahedron, Vol. 53, No. 43, pp. 14773-14792.

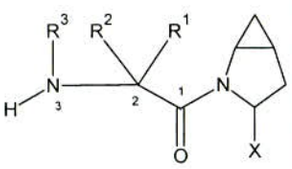
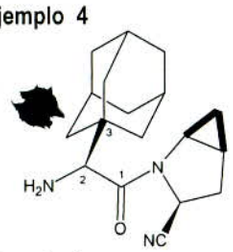
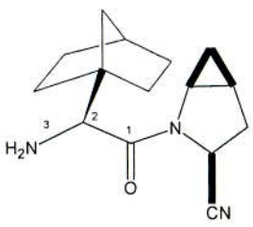
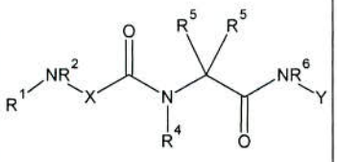
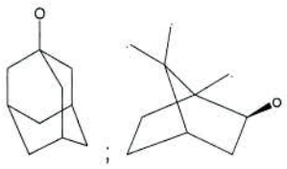
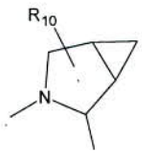
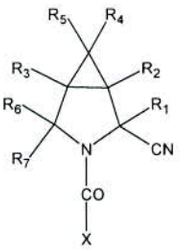
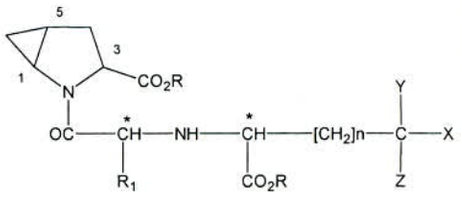
5. Análisis de patentabilidad (*artículo 14 D. 486*)

5.1 Nivel inventivo *(artículo18 D. 486)*

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre los elementos técnicos característicos de los compuestos reivindicados y las anticipaciones más cercanas a la invención:

- Se reivindican compuestos inhibidores DP4 que presentan el núcleo azabiciclo[3.1.0]hexano a continuación relacionados en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO9947545)	Antecedente D2 (EP0007652)	Antecedente D3 (DE3324263)
Cláusula 1  **Cláusulas 3 y 4** **Ejemplo 4**  **Ejemplo 6** 	 Y puede ser: V puede ser:  R^4 y R^5 junto con el átomo al que se enlazan en la cadena pueden formar un sistema cíclico de la siguiente clase: 	 X es un grupo alquilo que tiene más de 5 átomos de C.	 **R:** -H **R_1:** cicloalquilo bis C_{5-9}, cicloalquenilo bis C_{5-9}, cicloalquilo bis C_{5-7}, biciclo heterociclo C_{5-7}. **R^2:** -H **n** = 0 **Y:** -H **Z:** -H **X** : alquilo, -OH, halógeno

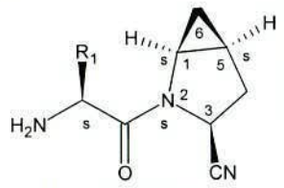
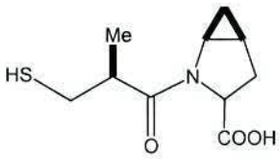
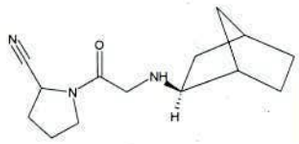
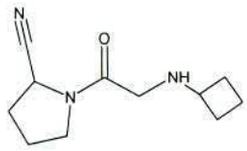
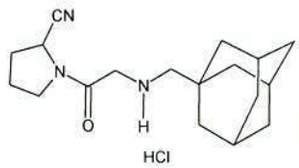
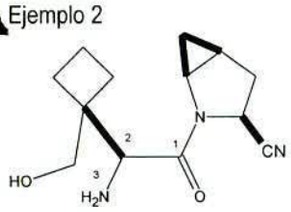
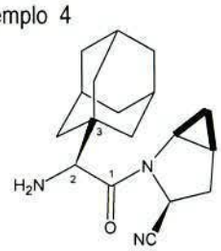
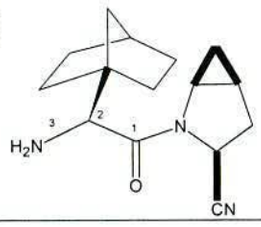
Análisis de diferencias Técnicas:

Con respecto al documento del estado del arte **D1** las diferencias técnicas estriban en que dicho documento incluye un sustituyente $CONR^6Y$ sobre el anillo que forman R^4 y R^5 (ver folio 475 del antecedente). Y sobre el átomo de nitrógeno es que se encuentra enlaza el sustituyente Y que presenta varias connotaciones, entre ellas los triciclos y biciclos señalados.

Con respecto al documento **D2** las diferencias estriban en que el átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico de cinco miembros se encuentra en la posición 4 con respecto al anillo de ciclopropano y en que X corresponde a una cadena alquílica que no presenta sustituyentes tio –oxo o amino sobre la cadena ni grupos bicíclicos o tricíclicos.

Con relación al antecedente **D3** las diferencias se generan en los sustituyentes que se enlazan al grupo amino que para el caso del antecedente corresponden a un grupo alquil o alcoxi-carboxilo, mientras que en el caso de la materia reivindicada este grupo no presenta sustituciones de los átomos de hidrógeno sobre el nitrógeno.

Tabla 2. Comparación de elementos técnicos

Materia Reivindicada	Antecedente D4 (Artículo 1)	Antecedente D5 (Artículo 2)	Antecedente D6 (US6011155)
Cláusula 2  **(1S,2(2S),3S,5S)** R_1 es alquilo C1-8		Ácido (1R, 4S, 5S)-1-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-4-carboxílico (1R,4S,5S)-N-t-butoxicarbonil-1-metil-4-vinil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano	**Ejemplo 29**  **Ejemplo 38**  **Ejemplo 53** 
Cláusulas 3 y 4 Ejemplo 2  Ejemplo 4  Ejemplo 6 			

Análisis de diferencias Técnicas:

Con respecto al antecedente **D4** la diferencia estriba en que la cadena que sustituye el átomo de nitrógeno del heterociclo es de 3 átomos de carbono con un sustituyente tipo metilo y un grupo sulfihidrilo en el extremo, mientras que el caso de la materia reivindicada corresponde a un grupo amino y la cadena alquílica puede llegar a tener incluso hasta diez átomos de carbono ya que $\mathbf{R_1}$ corresponde a un grupo alquilo C_{1-8}.

Con respecto al antecedente **D5** la diferencia estriba en que los compuestos relacionados en dicho antecedente no presentan grupos amino como sustituyentes de la cadena alquílica, mientras que en el caso del compuesto señalado en la cláusula 2 del pliego reivindicatorio si se encuentra este sustituyente.

Con respecto al antecedente **D6** las diferencias estriban en que en dicho documento no se menciona la fusión entre el anillo de pirrolidina y el anillo de ciclopropilo y en que el grupo triciclo, biciclo o monociclo no se enlaza al átomo de carbono adyacente

al grupo carbonilo sino que se enlaza directamente al grupo amino, sustituyendo uno de sus hidrógenos.

Del efecto técnico y el problema técnico objetivo:

De acuerdo con el señor solicitante, los compuestos reivindicados son inhibidores de dipeptidil peptidasa IV cuyo núcleo es de pirrolidina fusionada con ciclopropilo y presentan utilidad en el tratamiento de la diabetes, especialmente la tipo II.

De esta manera y en virtud de la divulgación presentada ante esta Superintendencia, los agentes terapéuticos forman parte de un diseño estructural alternativo para el manejo de condiciones asociadas a la disfunción de la homeóstasis de la glucosa.

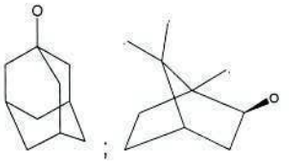
De la misma forma el sustento descriptivo se orienta hacia la presentación de las metodologías de síntesis para la obtención de los compuestos sin hacer mención alguna a las ventajas terapéuticas que se consiguen con este diseño estructural.

En consecuencia, el análisis de nivel inventivo realizado por esta Superintendencia se cimienta en dos ejes fundamentales: el primero, relacionado con la estructura de los compuestos y el segundo relacionado con la actividad de los compuestos reivindicados.

1. Estructura:
Como se aprecia en las tablas 1 y 2 la estructura reivindicada presenta un anillo de pirrolidina fusionado a un anillo de ciclopropilo enlazado por un puente de carbonil-alquil-amina que en uno de sus carbono intermedios presenta como sustituyente una estructura carbocíclica básica de ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o en algunos casos más compleja de tipo biciclo o triciclo.

En virtud de las enseñanzas del estado del arte, esta Dependencia se permite señalar que al combinar las enseñanzas del documento **D3** con cualquiera de los documentos **D1** o **D2** es posible derivar los elementos característicos de la estructura Markush definida por la cláusula 1, toda vez que allí se indica la fusión de ciclopropilo con el anillo de pirrolidina por la posición adyacente a la que ocupa el átomo de nitrógeno. Además el documento **D3** indica que el heteroátomo del heterociclo puede encontrarse sustituido por una cadena de carbonil-alquil-amino, sobre la cual se incluye una estructura cíclica en el átomo de carbono intermedio entre el grupo carbonilo y el grupo amino.

Como se indicó el documento **D3** no presenta de manera específica las características de los grupos carbocíclicos que se enlazan al átomo de carbono intermedio, sin embargo, esta falencia se subsana cuando se analizan las enseñanzas que revela el documento **D1**, en el que claramente se indica que pueden ser de tipo:



Y a su vez el documento **D3** subsana la falencia que se encuentra en las enseñanzas reveladas por **D1**, con respecto a la posición en la que se enlaza el anillo de ciclopropilo al anillo de pirrolidina.

Con respecto a la estructura que reivindica el señor solicitante en la cláusula 2 para la

que R^1 puede ser incluso alquilo, se debe señalar que el documento del estado del arte **D4** anticipa sus elementos estructurales y si se combinan sus enseñanzas con la del documento **D3** claramente se evidencia que un conocedor en la materia habría podido derivar sus elementos característicos a partir de las enseñanzas reveladas por el conjunto de documentos.

Esta misma situación ocurre con las especies químicas que revela el documento **D5** que corresponden a compuestos específicos análogos al reivindicado en la cláusula 2 y cuya única diferencia estriba en la isomería R,S por lo que un conocedor de las ciencias farmacéuticas de manera simple habría podido derivar los elementos característicos de dicho compuesto.

2. Actividad

De acuerdo con el contenido del estado del arte, los compuestos revelados en **D1** son utilizados para el tratamiento de enfermedades asociadas a desórdenes proliferativos celulares, procesos inflamatorios y enfermedades autoinmunes, mientras que en los antecedentes **D3** y **D4** se les atribuye actividad como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Sin embargo, el documento del estado del arte **D6** reporta que las estructuras con núcleo de pirrolidina y anillos biciclos, tricíclicos o monociclos enlazadas por cadena alquílica de carbonil amino tipo glicina, presentan actividad como inhibidores de la enzima DP4.

De esta manera, una persona con conocimientos técnicos podía derivar tanto los elementos estructurales característicos de los compuestos como su actividad farmacológica, toda vez que el estado del arte ya señalaba que las sustancias que presentan núcleo de ciano-pirrolidinas sustituidas por el radical glicina son capaces de inhibir la enzima DP4, según las enseñanzas del documento **D6**. Y si sumado a esto se tienen en cuenta las enseñanzas que revela cualquiera de los documentos del estado del arte **D3** o **D4** con los que se presenta una relación estructural muy cercana, es claro que el estado del arte permitía anticipar todos los elementos esenciales y característicos que definen los compuestos reivindicados.

En consecuencia, la solicitud allegada carece de altura inventiva por consiguiente existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

6. Conclusión:

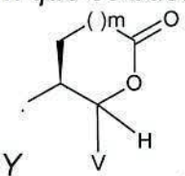
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

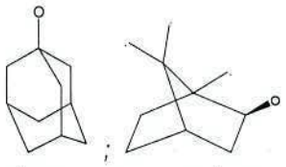
Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	**WO9947545**	1 a 12	Nivel Inventivo
D2	**EP0007652**	1 a 12	Nivel Inventivo
D3	**DE3324263**	1 a 12	Nivel Inventivo
D4	**Artículo 1**	1 a 12	Nivel Inventivo
D5	**Artículo 2**	1 a 12	Nivel Inventivo

D6	**US6011155**	1 a 12	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

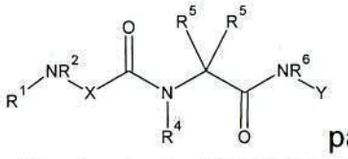
Mediante memorial de 06/06/2007 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"No es claro en que se basa el señor examinador para afirmar que la fórmula estructura de Y*  *, en la reivindicación 5 de la anterioridad D1 puede convertirse en:*

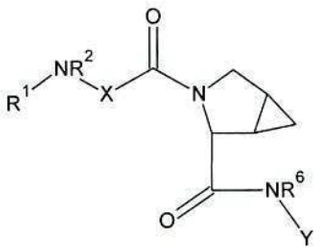


Cuando dichas fórmulas corresponden a un sustituyente en Y y no pueden ser Y de ninguna forma, porque aún hay sustituyentes adicionales alrededor".

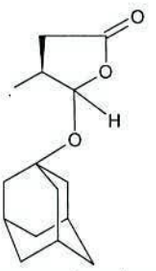
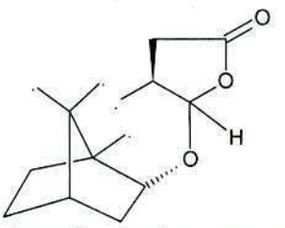
Al respecto es preciso señalar lo siguiente:

En **D1** se revelan estructuras de la fórmula:  para las que $\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ pueden formar de manera conjunta un anillo de cinco miembros, según la página 289 del antecedente correspondiente a la página 475 de la solicitud de patente.

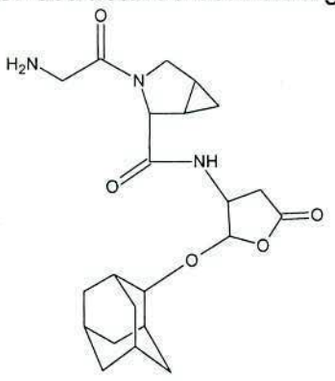
En tal caso si uno de los $\mathbf{R^5}$ forma con $\mathbf{R^4}$ la estructura cíclica de pirrolidina fusionada con ciclopropilo, el otro $\mathbf{R^5}$ es -H según la definición de la cláusula 6 que es dependiente de las cláusulas 1 a 5 en las que se determina esta situación. En consecuencia, se tendrían estructuras que presentan las siguientes características:



Según la cláusula 4 del antecedente (folio 283) $\mathbf{R^6}$ es –H y **Y** cuando toma la connotación definida en la cláusula 5 es una estructura tipo lactona de 5 ó 6 miembros que depende de si m es 0 ó 1. Sobre esta estructura existe un radical **V**, el cual puede ser: de tipo monociclo, biciclo o triciclo, por lo que en virtud de tal situación se podrían obtener las siguientes connotaciones para el grupo Y:

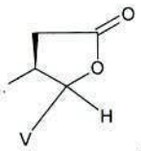



Y de esta manera obtener estructuras con las siguientes características:



Donde **X** es $C(R^3)_2$- y R^3 es –H
$\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ es -H

Si bien es cierto, existe un grupo heterocíclico intermediario entre la estructura de pirrolidina fusionada con ciclopropilo y el anillo carbocíclico, como se señala en el presente examen técnico si se combinan las enseñanzas del documento **D1** con las del documento **D3** (DE3324263) una persona versada en ciencias farmacéuticas estaría en capacidad de anticipar las características técnicas de los compuestos reivindicados, toda vez que en **D3** si se determina que el grupo cíclico complejo se presenta sobre un átomo de carbono intermedio entre el grupo carbonilo y el grupo amino.

En consecuencia, **Y** que contiene las connotaciones de **V** puede ser  , y a su vez el radical **V** puede ser una estructura carbocíclica compleja como las señaladas por el señor solicitante en su pliego reivindicatorio.

Adicionalmente, esta Superintendencia ha acogido las consideraciones del reporte de búsqueda internacional para el presente caso, en el que claramente se evidencia que el documento **D1** –WO9947545 – es catalogado porque afecta el nivel inventivo de la materia reivindicada, toda vez que anticipa en gran medida los elementos característicos de los compuestos definidos en la cláusula 1.

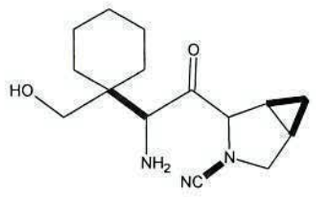
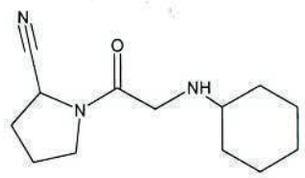
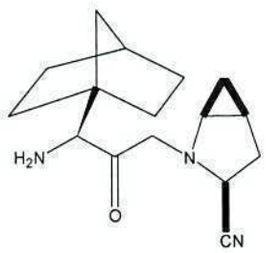
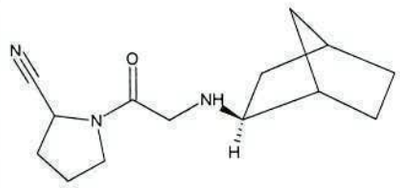
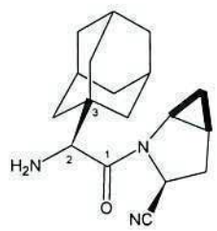
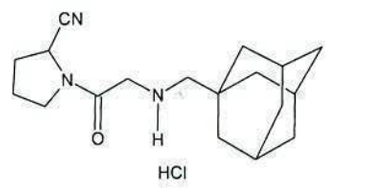
- Con respecto al documento del estado del arte US6011155, antes D2 y en adelante documento **D6**, el señor solicitante argumenta lo siguiente:

"No es claro, a partir de los escasos argumentos presentados por el señor examinador, apreciar en qué punto la anterioridad D2 enseña o sugiere la posibilidad de transformar ese anillo de ciclohexano en un anillo heterocíclico de cinco miembros, menos aún como puede un técnico con habilidad ordinaria en la materia, en su diario trasegar, llegar de manera obvia al compuesto de la presente solicitud".

Con respecto al argumento del señor solicitante es preciso señalar lo siguiente:

Si bien es cierto los ejemplos que revela este documento no presentan un anillo de pirrolidina fusionado a un anillo de ciclopropilo y el anillo de ciclohexano o el anillo bicíclico no se encuentra enlazado al átomo de carbono intermedio entre el grupo carbonilo y el grupo amino como se establece en el pliego reivindicatorio aportado, es importante que el solicitante no desestime las analogías estructurales señaladas por esta Superintendencia ya que como se evidencia en la Tabla 3, su configuración estructural es muy similar, tan es así que conservan la misma actividad farmacológica por lo que para esta Superintendencia es claro que se trata de series bioisósteras que conservan la misma distribución de carga, tamaño y volumen lo que les permite presentar la misma reactividad biológica y por tanto la unión al receptor endógeno.

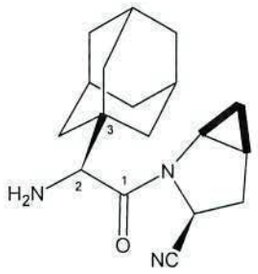
Tabla 3.

Materia Reivindicada Cláusula 2	Antecedente D6 (US6011155)
	
	
	

Así las cosas, la presencia o ausencia de la fusión ciclopropilo-pirrolidina no parece modificar la actividad farmacológica de las moléculas, por lo que esta diferencia no confiere ningún efecto técnico que permitiera reconocer un verdadero salto en la regla técnica, por lo que pare esta Superintendencia continúan siendo válidas las enseñanzas del documento US6011155.

- Por otra parte, esta Superintendencia se permite informar al señor solicitante que existe una solicitud que adelanta el mismo trámite administrativo ante la División de Nuevas Creaciones, mediante la cual se están reivindicando algunas de las especies químicas señaladas en las cláusulas 1 y 2 de la presente solicitud. Esta situación se puede corroborar mediante análisis del capítulo reivindicatorio de la solicitud 05-56006 presente en los folios 582 a 602, en la que se reclama protección para el compuesto:

615



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 la 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 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ÁLIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 24 SET. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3153	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. **202044**

BAKER & McKENZIE

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

1 616

Señora
Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de División de Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00015-0000
Fecha: 2009-12-22 15:48:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

Referencia: Expediente No. 08.018.857
Solicitud de Patente de Invención titulada: "Inhibidores a base de Pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidil peptidasa IV, proceso para su preparación y su uso"

Solicitante: Bristol Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 10751 DEL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009, OFICIO NO. 10751 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Claridad de las reivindicaciones

En forma resumida su Despacho menciona que:
"El solicitante en ningún evento señala que el radical alquilo enlazado al carbociclo lo hace por el mismo átomo de carbono por el que se enlaza al átomo de carbono 2 de la cadena alquílica de 2-amino-acetoilo como en el caso de los ejemplos 1,2,3 y 7. Por otra

parte en la definición aportada tampoco se indica que dicha cadena alquílica pueda contener radicales halogenados y dobles enlaces como claramente se evidencia en las modalidades particulares de la invención o por sobre el ciclo puedan presentarse sustituciones halogenadas, como es el caso particular de los ejemplos 1 y 5.

Por lo anterior, es preciso que el señor solicitante aclare por qué ciertas modalidades de la invención contemplan esta clase de sustituiciones cuando en la definición que acompaña la cláusula independiente 1 no se incorpora esta clase de sustituyentes sobre la estructura.

Con relación a las reivindicaciones 7 a 12 su Despacho enuncia que el solicitante recurre a la definición del objeto por el resultado que pretende alcanzar, dejando de lado los elementos esenciales y característicos que definen en estricto sentido las combinaciones.

Concluye su Despacho que el pliego reivindicatorio presenta falta de precisión y su contenido en lo que tiene que ver con combinaciones farmacológicas no se encuentra debidamente sustentado en el aparte descriptivo de la solicitud...".

1.2 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 12 de la presente solicitud carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en **D1** (WO9947545), **D2** (EP0007652), **D3** (DE3324263), **D4** (Artículo 1)[1], **D5** (Artículo2)[2] y **D6** (US6011155).

El Examinador establece:

*"En virtud de las enseñanzas del estado del arte, esta Dependencia se permite señalar que al combinar las enseñanzas del documento **D3** con cualquiera de los documentos **D1** o **D2** es posible derivar los elementos característicos de la estructura Markush definida por la cláusula 1, toda vez que allí se indica la fusión de ciclopropilo con el anillo de pirrolidona por la posición adyacente a la que ocupa el átomo de nitrógeno. Además, el documento **D3** indica que el heteroátomo puede encontrarse sustituido por una cadena de carbonil-alquil-*

[1] "Probing the importance of special and conformational domains in captopril analogs for angiotensina converting enzyme activity"
[2] "Synthesis of (2S, 3R, 4S)-3,4-Methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion"

amino, sobre la cual se incluye una estructura cíclica en el átomo de carbono intermedio entre el grupo carbonilo y el grupo amino...(..)

Con respecto a la estructura que reivindica el señor solicitante en la cláusula 2 para que R^1 *puede ser incluso alquilo, se debe señalar que el documento del estado del arte* ***D4*** *anticipa sus elementos estructurales y si se combinan sus enseñanzas con la del documento* ***D3*** *claramente se evidencia que un conocedor en la materia habría podido derivar sus elementos característicos a partir de las enseñanzas reveladas por el conjunto de documentos. Esta misma situación ocurre con las especies químicas que revela el documento* ***D5*** *que corresponden a compuestos específicos análogos al reivindicado en la cláusula 2 y cuya única diferencia estriba en la isomería R,S por lo que un conocedor de las ciencias farmacéuticas de manera simple habría podido derivar los elementos característicos de dicho compuesto".*

Actividad:

"Su Despacho afirma que una persona con conocimientos técnicos podía derivar tanto los elementos estructurales característicos de los compuestos como su actividad farmacológica, toda vez que el estado del arte ya señalaba que las sustancias que presentan núcleo de ciano-pirrolidinas sustituidas por el radical glicina son capaces de inhibir la enzima DP4, según las enseñanzas del documento ***D6.*** *Y si sumado a esto se tienen en cuenta las enseñanzas que revela cualquiera de los documentos del estado del arte* ***D3*** *o* ***D4*** *con los que se presenta una relación estructural muy cercana, es claro que el estado del arte permitía anticipar todos los elementos esenciales y característicos que definen los compuestos reivindicados.*

Por último su Despacho menciona que existe una solicitud que adelanta el mismo trámite administrativo ante la División de Nuevas Creaciones, mediante la cual se están reivindicando algunas de las especies químicas señaladas en las cláusulas 1 y 2 de la presente solicitud. Esta situación se puede corroborar mediante análisis del capítulo reivindicatorio de la solicitud 05-56006.."

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

Tal como lo establece el artículo 34 de la Decisión 486, el solicitante puede en cualquier momento del trámite efectuar una modificación o corrección a su solicitud siempre y cuando dicha modificación no represente una ampliación de la invención originalmente presentada.

Teniendo en cuenta el anterior artículo, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, el cual comprende 5 reivindicaciones.

Con el fin de superar las observaciones del examinador con respecto a la inclusión de las definiciones relacionadas con los grupos sustituyentes en la reivindicación 1, y con el fin de que no se presenten inconsistencias, mi representada ha definido los sustituyentes en la reivindicación 1 con base a las definiciones para cicloalquilo, alquilo, y alquenilo las cuales se encuentran en las páginas 21 a 27 de la memoria descriptiva originalmente presentada. Además, el sustento para estas modificaciones se puede encontrar en los ejemplos, particularmente en los ejemplos 7-9, 14,17,18,25-35,37-52,57,58,61,65,66, y 78-84.

Por otro lado, se hace notar al examinador que se combinó las reivindicaciones 1 y 2. De esta forma se canceló la reivindicación 2.

Así mismo, con el fin de agilizar el trámite de esta solicitud y de obtener pronto el privilegio de patente de la misma, mi representada cancela también las reivindicaciones 7 a 12 dirigidas a las combinaciones farmacológicas.

2.1 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando "*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*".

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citado no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente

invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos **D1** (WO9947545), **D2** (EP0007652), **D3** (DE3324263), **D4** (Artículo 1)[3], **D5** (Artículo2)[4] y **D6** (US6011155).

Mi representada presenta los siguientes argumentos:

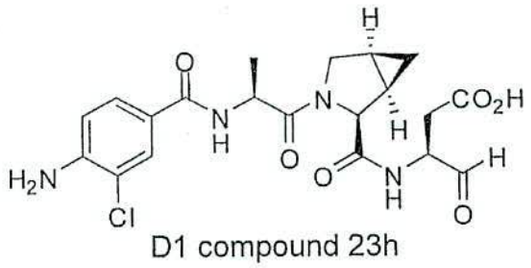
Reivindicación 1

D1 (WO9947545)

D1 revela compuestos estructuralmente diferentes como inhibidores de Caspasa, dicho documento no revela inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV).

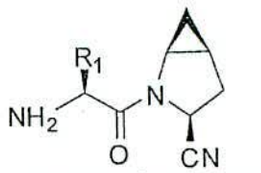
Además, existe tres diferencias estructurales entre los compuestos reivindicados y los compuestos de **D1**. En primer lugar los compuestos que abarca las reivindicaciones modificadas requiere de un grupo ciano unido en la posición alfa al nitrógeno de la amida, esto no se enseña de ninguna manera en **D1**.

En segundo lugar, los compuestos reivindicados requieren una amina primaria o ninguna sustitución sobre la amina básica lo cual es exactamente opuesto a lo enseñado en **D1**, en donde se enseña la sustitución para obtener aminas secundarias. En tercer lugar, solamente un compuesto de **D1**, Ejemplo 23h, contiene una estructura de ciclopropil pirrolidina fusionada. Específicamente, el compuesto 23h revela un sistema de cis-3,4-ciclopropil-pirrolidina. Se hace notar a su Despacho que los compuestos modificados de la presente invención requieren de un sistema cis-4,5-ciclopropil-pirrolidina, y no de un sistema cis-3,4.



D1 compound 23h

Compuesto 23h de la referencia **D1**



Present Invention

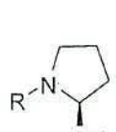
Presente invención.

Con relación al sistema de ciclopropil-pirrolidina fusionada, mi representada afirma que el

[3] "Probing the importance of special and conformational domains in captopril analogs for angiotensina converting enzyme activity"

[4] "Synthesis of (2S, 3R, 4S)-3,4-Methanoproline and analogues by cyclopropylidene insertion"

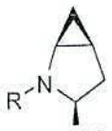
sistema cis-4,5 de la presente invención proporciona una estabilidad química mayor al tiempo que mantiene una actividad inhibidoria de DPP-IV (Ki), como se muestra más adelante en los datos comparativos (R es isoleucina). La estabilidad química se midió a 39.5°C a un pH de 7.2 en un buffer de fostafo.



pyrrolidine

Ki=2nM

Estabilidad=5hrs



cis-4,5

ki=25nM

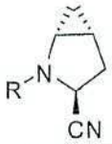
Estabilidad=22hrs



cis-3,4

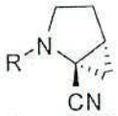
ki=15nM

Estabilidad=4 hrs



trans-4,5

ki=1620 nM



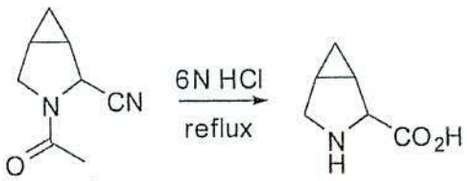
trans-2,3

ki=7500 nM

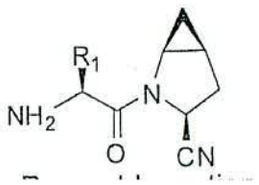
En resumen, mi representada respetuosamente asevera que hay tres diferencias estructurales entre los compuestos cubiertos por el nuevo pliego reivindicatorio y los compuestos revelados en **D1**: (1) las reivindicaciones modificadas cubren compuestos sustituidos con un grupo ciano en la posición alfa a la amida, **D1** no enseña esta sustitución con un grupo ciano en la posición alfa a la amida; (2) las reivindicaciones modificadas cubren una amina primaria, **D1** enseña aminas secundarias; (3) el nuevo capítulo reivindicatorio cubre un sistema cis-4,5, **D1** revela un compuesto con un sistema cis-3,4. De nuevo, mi representada hace notar a su Despacho que el sistema 3,4 no mejora la estabilidad química de amino cianuro como lo hace el sistema 4,5. Por último se reitera que los compuestos revelados en **D1** son inhibidores de Caspasa, y no son inhibidores del DPP-IV.

Ahora bien, con relación al documento **D2** (EP0007652), mi representada presenta los siguientes argumentos:

D2 enseña un método de síntesis para preparar el 2-carboxi-3-azabiciclo [3.1.0] hexano y sus derivados. El 2-carboxi-3-azabiciclo [3.1.0] hexano es conocido para esterilizar la antera masculina en las plantas. El proceso emplea compuestos 2-ciano N-protegidos, como intermediarios como se muestra enseguida:



Proceso **D2**

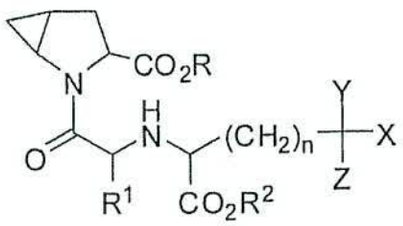


La presente invención

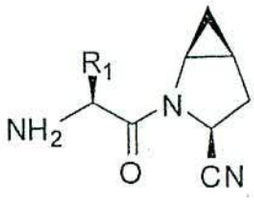
Mi representada, afirma que los compuestos de la presente invención son significativamente diferentes con respecto a la estructura química de los compuestos 2-ciano 3,4-ciclopropil-pirrolidina fusionada revelados en **D2** como intermediarios. Además, los compuestos de la presente invención son inhibidores DPP-IV útiles para el tratamiento de la diabetes en humanos. **D2** no menciona nada con respecto a la actividad de los intermediarios 2-ciano ya que estos son empleados para preparar los compuestos 2-carboxi que son útiles para esterilizar las anteras masculinas en las plantas. Por último, mi representada hace notar a su Despacho que los inventores de la presente invención no utilizan el proceso de síntesis revelado en **D2** para la preparación de los compuestos de la presente invención.

Con respecto a **D3** (DE3324263), se presenta los siguientes argumentos:

D3 revela los compuestos 2-carboxi 4,5-ciclopropil-pirrolidina, que se muestran a continuación, estos son inhibidores de la Enzima convertidora de angitensina (ACE, por su siglas en inglés), dichos compuestos no son inhibidores de DPP-4. Los compuestos de D3 están sustituidos en la posición 2 con ácido o ester carboxílico, no con ciano como se requiere en el nuevo pliego reivindicatorio. **D3** enseña la sustitución del grupo amino para dar aminas secundarias, no aminas primarias como se requiere en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud que se presenta con este escrito.



D3

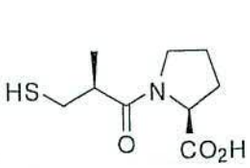


Presente Invención

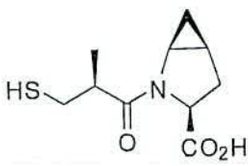
Teniendo en cuenta lo anterior, mi representada afirma que los compuestos de **D3** son estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención y la actividad farmacológica de los compuestos de **D3** es también diferente a la actividad de los compuestos de la presente invención.

Con relación a **D4** (Hanessian et al., Bio. & Med. Chem. Let. 2123-2128 (1998)) se argumenta lo siguiente:

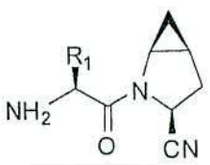
D4 revela la relación actividad-estructura entre una serie de derivados tipo Captopril que inhiben la Enzima convertidora de Angiotensina (ACE), dichos compuestos no son inhibidores del DPP-IV como son los compuestos de la presente invención. Se hace notar a su Despacho que los inhibidores de ACE son útiles para tratar la hipertensión, Insuficiencia cardíaca congestiva. Por el contrario, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar la diabetes. La estructura del compuesto más cercano a la presente invención revelado por **D4**, se muestra a continuación:



Captopril



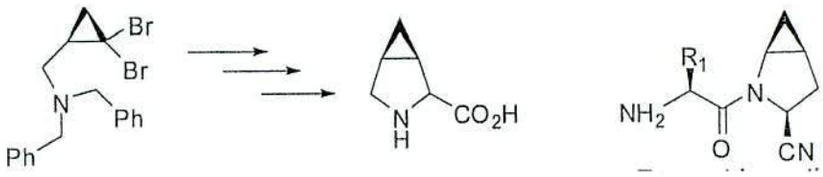
D4



La presente invención

Respetuosamente, mi representada asevera que los compuestos de **D4** son significativamente diferentes de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de **D4** son tioles (SH), de ninguna manera son aminas primarias. Esto es una diferencia significativa ya que las aminas primarias son fuertemente básicas, y los tioles son neutros. Además, los compuestos de **D4** están sustituidos en la posición 2 con un ácido carboxílico, no con un grupo ciano como se requiere en el nuevo pliego reivindicatorio.

D5 revela una metodología sintética para preparar el producto natural metanoprolina en una forma enantioespecífica. La metanoprolina inhibe el metabolismo de prolina y es utilizada como un agente de control químico en la producción de trigo híbrido. Además, la metanoprolina inhibe el sistema de transporte de prolina de la *Escherichia coli.*



Proceso de **D5** metanoprolina La presente solicitud

Respetuosamente, mi representada considera que el documento D5 no afecta el nivel inventivo de la presente invención ya que la metanoprolina es un compuesto significativamente muy diferente a los compuestos de la presente invención con respecto a la estructura química y a la actividad farmacológica.

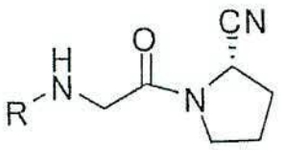
Con relación al documento **D6** (US 6,011,155) mi representada argumenta lo siguiente:

Existen tres diferencias estructurales entre las reivindicaciones de la presente invención y los compuestos revelados en D6.

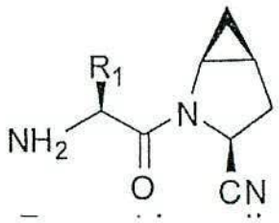
En primer lugar, los compuestos reivindicados cubren el sistema cis-4,5-ciclopropil-pirrolidina fusionada. El documento D6 no revela compuestos con este tipo de estructura fusionada.

En segundo lugar, el nuevo pliego reivindicatorio requiere que el carbono alfa (alfa al átomo de nitrógeno básico) sea sustituido con un grupo R^1 donde R^1 no es H. **D6** enseña lo opuesto, o ninguna sustitución en el carbono alfa.

En tercer lugar, los compuestos de las reivindicaciones modificadas comprenden una amina primaria sin sustitución en el nitrógeno. Se reitera que **D6** enseña lo opuesto al requerir sustitución en el nitrógeno para dar una amina secundaria, tal como se muestra enseguida. (Ver US 6011155, columna 1 líneas 49-67 y en la columna 2 líneas 1 a 35 para la definición de R).

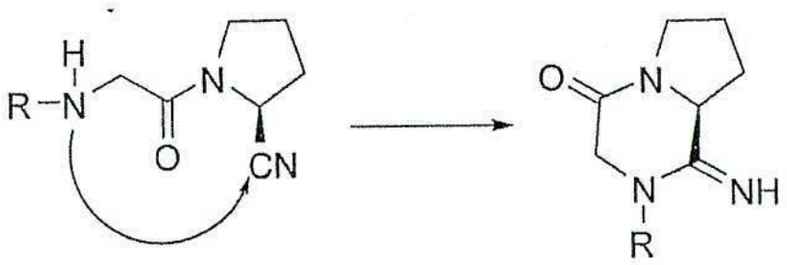


D1



La presente invención

Además, mi representada afirma que N-glicil-2-cianopirrolidinas, tal como se revela en **D6**, tienen una estabilidad química limitada. Se considera que las N-glicil cianopirrolidinas se degradan por ciclación intramolecular tal como se muestra abajo:



Una estrategia para inhibir la degradación es sustituir el átomo de nitrógeno básico con diferentes grupos con el fin de impedir o bloquear estéricamente la ciclación. Esto se considera que es la estrategia empleada por **D6** ya que dicho documento enseña la sustitución del átomo de nitrógeno.

El problema de la inestabilidad química, al tiempo que se mantiene la actividad DPP-4, fue resuelta inesperadamente por los inventores de la presente invención mediante la fusión de un grupo ciclopropilo al anillo de pirrolidina en la posición 4,5 con orientación cis. La estabilidad química y los datos de unión para una serie de cianopirrolidinas fusionadas al grupo ciclopropil en varias posiciones y orientaciones se ha presentado arriba de conformidad con lo discutido para D1. Mi representada enfatiza que la orientación cis-4,5 mejora la estabilidad por encima de 4 veces, si se compara con el sistema revelado en D6. La estabilidad mejorada asociada con el sistema cis-4,5 resuelve el problema técnico de la degradación química y se logró sin la inclusión de sustituyentes en el átomo de nitrógeno tal

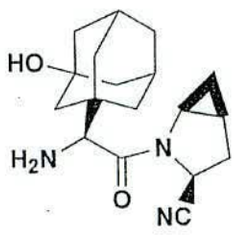
como se enseñó en D6.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que los documentos **D1** a **D6** solos o combinados no enseñan específicamente la invención reclamada ni tampoco la solución del problema técnico.

Los documentos combinados no enseñan una amina primaria o un grupo NH2. Una persona medianamente experta en el arte esperaría razonablemente que las aminas primarias aceleraran la degradación química por la ciclación molecular ya que estas no están impedidas para ello.

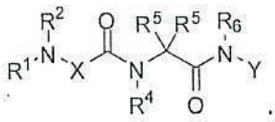
Por el contrario, se esperaría que una persona medianamente experta en la técnica retirara el grupo ciano o sustituyera el grupo amino con grupos grandes en general tal como se enseña en **D6**, para reducir la degradación química. Una persona experta en el arte no se encontraba en capacidad de predecir que los compuestos de la presente invención tuvieran una estabilidad química mayor y mantuvieran su actividad inhibidora de DPP-4 a la luz de las revelaciones de los documentos **D1** a **D6**.

La reivindicación 3 se dirige a un inhibidor de DPP-4 tal como se muestra abajo revelado como el ejemplo 60 en la presente invención.



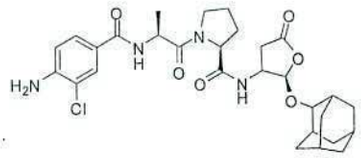
Los inventores de la presente invención establecen que la combinación de los documentos **D1** a **D6** no revelan específicamente todos los elementos estructurales del compuesto de la reivindicación 3.

D1 revela inhibidores de ACE cubiertos por la formula genérica:



El compuesto de la reivindicación 3 claramente se sale del alcance de dicha fórmula genérica. La fórmula general de **D1** no cubre un cis-4,5 ciclopropil-pirrolidina sustituida en la posición 2 con un grupo ciano, necesario para abarcar el compuesto de la reivindicación 3.

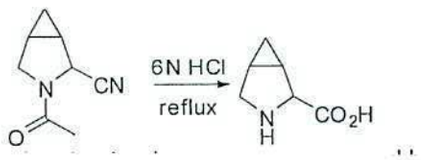
Específicamente, los ejemplos revelados en **D1** no enseñan el grupo cis-4,5 ciclopropil-pirrolidina sustituido con un grupo ciano. Los ejemplos tampoco enseñan un grupo hidroxi adamantilo sustituido en "X" de la formula general. Solamente un compuesto en **D1** contiene un grupo adamantilo, el compuesto 98 i en la página 164, tal como se muestra a continuación:



Compuesto 98i

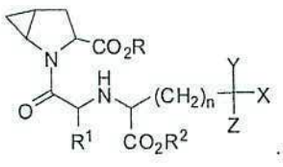
No existe una revelación específica del compuesto de la reivindicación 3 en **D1.**

D2 revela un proceso para preparar 2-carboxi-3-azabiciclo [3.1.0] hexano.



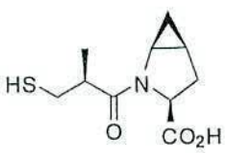
D2 claramente no revela los grupos estructurales cubiertos por el compuesto de la reivindicación 3. En el documento **D2** no existe una revelación específica del compuesto de la reivindicación 3.

D3 revela inhibidores de ACE cubiertos por la formula



La formula general de **D3** claramente no abarca la reivindicación 3. En dicho documento no existe una revelación específica del compuesto de la reivindicación 3.

D4 revela inhibidores ACE que son estructuralmente similares al compuesto Capropil conocido.



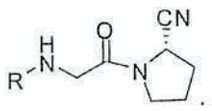
En la referencia **D4** no existe una revelación específica del compuesto de la reivindicación 3.

D5 revela un proceso para preparar metanoprolina, un compuesto que inhibe el metabolismo de la prolina en las plantas y bacterias.



En la referencia **D5** no existe una revelación específica del compuesto de la reivindicación 3.

D6 revela inhibidores DPP-4 cubiertos por la formula genérica

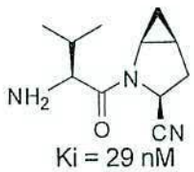


El compuesto de la reivindicación 3 claramente se sale del alcance de la fórmula genérica de **D6.**

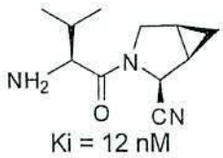
En la referencia **D6** no existe una revelación específica del compuesto de la reivindicación 3.

En resumen, la combinación de los documentos **D1** a **D6** no enseña el compuesto de la reivindicación 3.

A continuación se muestran datos que muestran los beneficios proporcionados por los compuestos de la presente invención, de los datos se evidencia que el sistema cis-4,5-ciclopropil-pirrolidina es más estable que el sistema cis-3,4 y más estable que la prolina.



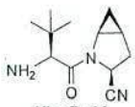
Ki = 29 nM



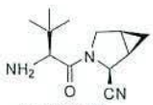
Ki = 12 nM

Estabilidad = 28 horas

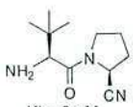
Estabilidad = 2 horas



Ki = 7 nM



Ki = 14 nM

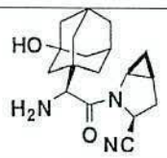
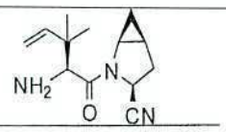
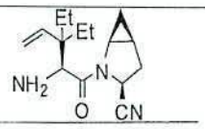
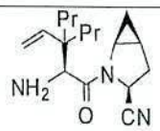
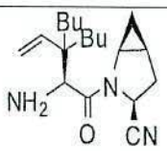


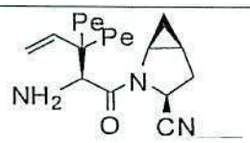
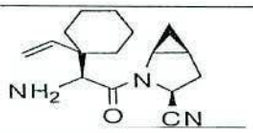
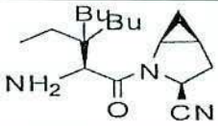
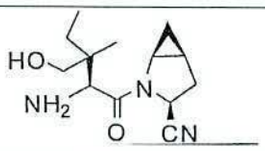
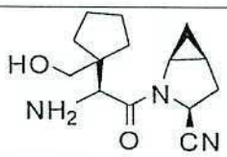
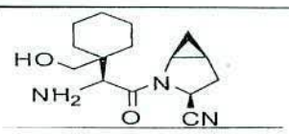
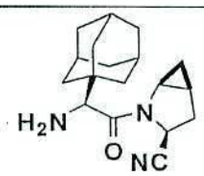
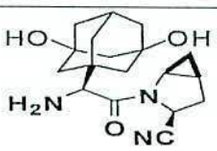
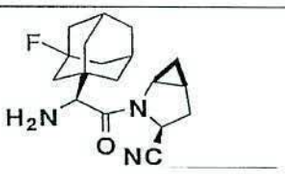
Ki = 8 nM

Estabilidad =42 horas Estabilidad =4 horas Estabilidad=27 horas

Una extensión de la medida de la estabilidad química es medir la duración de la acción de los compuestos en plasma. Los compuestos más estables naturalmente inhibirán un mayor porcentaje de DPP-IV en la siguiente tabla No.1 se presentan datos comparativos del porcentaje de DPP-IV inhibida en plasma de rata a los 30 minutos y a las 4 horas, para los compuestos de la presente invención. En este punto considero pertinente dirigir su atención al hecho que el compuesto de la reivindicación 3 inhibe el mayor porcentaje de DPP-IV después de 4 horas y por lo tanto, parece ser uno de los compuestos más estables químicamente de la presente invención.

Tabla 1

Compuesto de la presente invención	% DPP4 inhibida en plasma a 4µmol/kg (po), en ratas normales	
	30 minutos	4 horas
	87	87
	18	10
	39	20
	42	32
	71	64

	76	60
	77	66
	40	44
	36	17
	69	56
	17	8
	84	83
	62	57
	80	61

Adicionalmente, se provee la siguiente tabla No.2 que presenta los datos de EC_{50} para los compuestos de la presente invención:

Tabla 2

Ejemplos #	DPP-IV Porcina Ki (nM)[a]	DPP-IV Humana Ki (nM)[b]
1	25±1	
2	1620±80	
5	15±1	
6	7±0.5	
8	230±8	
9	135±10	
12	1940±80	
13	29±1	
16	107±5	
17	65±3	
22	10,000	
30		3.9±0.6
31		12±0.9
32		1.4±0.06
33		10±3
36		10±2
38		57±8
39		25±4
44		7.4±1.1
45		42±4
46		8.0±0.4
50		5.5±0.7
53		21±0.6
54		7.1±0.7
55		31±2
59		0.9±0.32
60		0.6±0.06
61		18±0.5
74	14±1	
75	12±1	
78		148±15
79	8±0.5	
81	7±0.5	
85	4±0.5	
86	15±1	
87	12±0.5	

Solicitud Colombiana No.05.056.006

Con relación a la observación de su Despacho en cuanto a que la solicitud Colombiana 05.056.006 afecta la patentabilidad de esta solicitud, respetuosamente me permito señalar que la fecha de prioridad de la presente solicitud que fue tomada por su Despacho como base para la determinación del estado de la técnica es 10/03/2000 y la solicitud Colombiana citada en el concepto técnico es a todas luces posterior a dicha fecha de prioridad, por lo cual, no constituye arte previo y ninguna observación realizada con base en el mismo puede ser tenida en cuenta.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante sí cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente EP1261586 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que este tipo de decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

14
634

Atentamente,

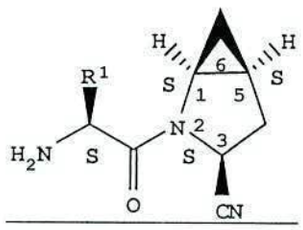
ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
Copia de las Patente EP1261586

MGT/BOGDMS-#245226-V1-P2008_018857-0820.DOC

Reivindicaciones

1. Un compuesto inhibidor de DP4 que tiene la estructura:

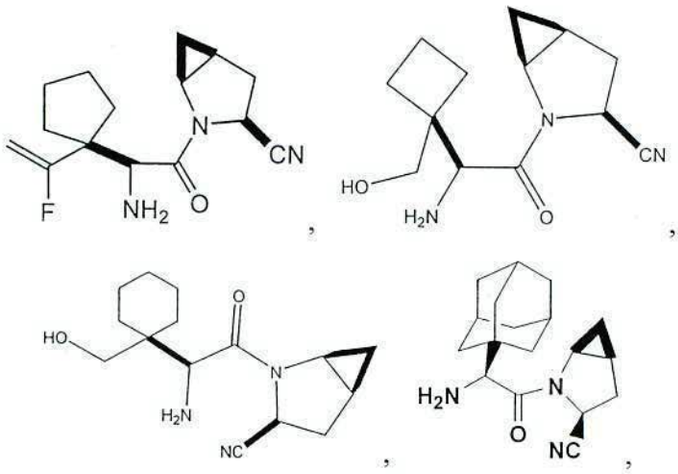


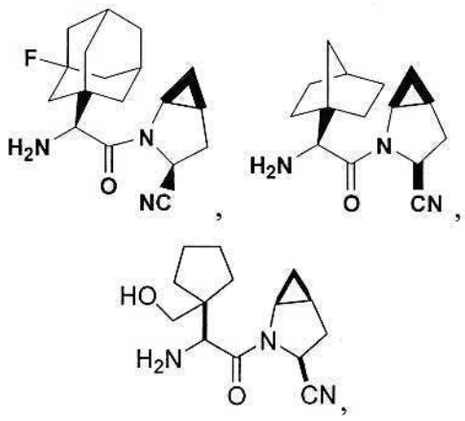
donde:

R^1 es alquilo, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, o hidroxitricicloalquilo, donde el cicloalquilo tiene un anillo que contiene 3 a 10 átomos de carbono, y el bicicloalquilo y el tricicloalquilo tienen cada uno máximo 10 carbonos en los anillos, donde los grupos alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, y alquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de halógeno, alquenilo, hidroxi, arilo, alquiltio, alquenilo, y heteroarilo, donde el grupo alquenilo está además opcionalmente sustituido con halógeno, en donde el grupo alquilo está además opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxi, donde el grupo arilo es fenilo opcionalmente sustituido con ciano o hidroxi, y donde el heteroarilo es indol.

y una sal, profármaco, o un éster farmacéuticamente aceptable y todo esteroisómero del mismo.

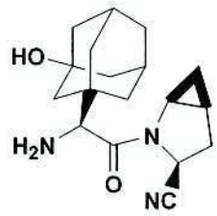
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la estructura:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto, caracterizado por que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable es la sal clorhidrato o una sal del ácido trifluoroacético.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

22
637

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 1 261 586 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
21.05.2008 Bulletin 2008/21

(21) Application number: **01918383.9**

(22) Date of filing: **05.03.2001**

(51) Int Cl.:
C07D 209/52 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(86) International application number:
PCT/US2001/007151

(87) International publication number:
WO 2001/068603 (20.09.2001 Gazette 2001/38)

(54) CYCLOPROPYL-FUSED PYRROLIDINE-BASED INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, AND THEIR USE

CYCLOPROPYL-KONDENSIERTE DIPEPTIDYL-PEPTIDASE-IV-HEMMER AUF BASIS VON PYRROLIDIN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG

INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV COMPRENANT UNE PYRROLIDINE ET UN CYCLOPROPYLE FUSIONNES, PROCEDES POUR LEUR PREPARATION ET UTILISATION DE CES COMPOSES

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR

(30) Priority: **10.03.2000 US 188555 P**

(43) Date of publication of application:
04.12.2002 Bulletin 2002/49

(60) Divisional application:
05005368.5 / 1 559 710

(73) Proprietor: **Bristol-Myers Squibb Company**
Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(72) Inventors:
- **ROBL, Jeffrey, A.**
  Newtown, PA 18940 (US)
- **SULSKY, Richard, B.**
  West Trenton, NJ 08628 (US)
- **AUGERI, David, J.**
  Princeton, NJ 08540 (US)
- **MAGNIN, David, R.**
  Hamilton, NJ 08690 (US)
- **HAMANN, Lawrence, G.**
  Cherry Hill, NJ 08003 (US)
- **BETEBENNER, David, A.**
  Lawrenceville, NJ 08648 (US)

(74) Representative: **Vossius & Partner**
Siebertstrasse 4
81675 München (DE)

(56) References cited:
EP-A- 0 007 652
EP-A- 0 219 782
WO-A-99/26659
WO-A-99/47545
WO-A-99/67279
DE-A- 3 324 263
DE-A- 3 926 606
US-A- 4 254 057
US-A- 4 379 785
US-A- 5 998 463
US-A- 6 011 155

- **HANESSIAN S ET AL: "Probing the Importance of Spacial and Conformational Domains in Captopril Analogs for Angiotensin Converting Enzyme Activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 16, 18 August 1998 (1998-08-18), pages 2123-2128, XP004137231 ISSN: 0960-894X**
- **TVEREZOVSKY V V ET AL: "Synthesis of (2S, 3R, 4S)-3,4-Methanoproline and Analogues by Cyclopropylidene Insertion" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 53, no. 43, 27 October 1997 (1997-10-27), pages 14773-14792, XP004106307 ISSN: 0040-4020**

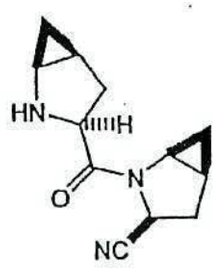
Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 261 586 B1

Printed by Jouve, 75001 PARIS (FR)

(Cont. next page)

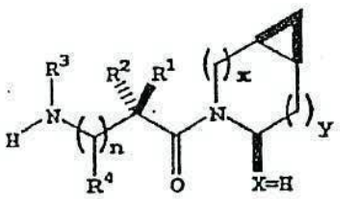
- SAGNARD I ET AL: "Enantioselective Synthesis of Cyclopropane alpha-Amino Acids: Synthesis of N-Boc-cis-(2S,3R,4S)-3,4-Methanoproline and N-Boc-(2S,3R,4S)-3,4-Methanoglutamic Acid" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 18, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 3149-3152, XP004028212 ISSN: 0040-4039
- HILTMANN R. ET AL: '2-Acylaminopyridin-Derivate mit morphinagonistischer und -antagonistischer Wirksamkeit' ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG - DRUG RESEARCH vol. 24, no. 4, 1974, pages 584 - 600

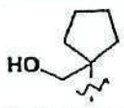
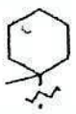
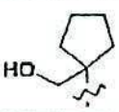
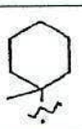


[0438] The title compound was prepared from Step 1 compound according to General Method C, where the carboxylic acid underwent a peptide coupling, the amide dehydration and protecting group removal. MS (M+H) 218.

Ref. Examples 90 to 99

[0439] Examples of compounds where X = H include the following compounds which may be prepared employing procedures as described hereinbefore.



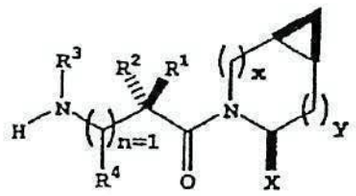
Ref. Ex. #	n	x	y	R^1	R^2	R^3	R^4
90	0	0	1	*t*-Bu	H	H	-
91	0	0	1	adamantyl	H	H	-
92	0	0	1		H	H	-
93	0	0	1		H	Me	-
94	0	1	0	*t*-Bu	H	H	-
95	0	1	0	adamantyl	H	H	-
96	0	1	0		H	H	-
97	0	1	0		H	Me	-
98	1	0	1	H	H	H	t-Bu

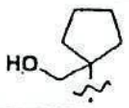
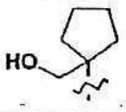
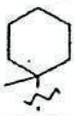
(continued)

Ref. Ex. #	n	x	y	R^1	R^2	R^3	R^4
99	1	1	0	Me	H	H	t-Bu

Examples 100 to 107 and Ref.Examples 108 and 109

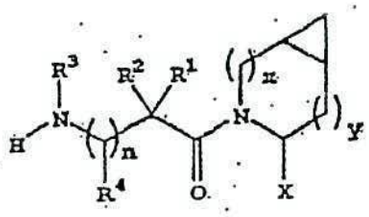
[0440] Examples of compounds where n = 1 include the following compounds which may be prepared employing procedures as described hereinbefore.



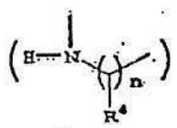
Ex. #	X	x	y	R^1	R^2	R^3	R^4
100	CN	0	1	H	H	H	*t*-Bu
101	CN	0	1	H	H	H	adamantyl
102	CN	0	1	H	Me	H	
103	CN	0	1		H	Me	H
104	CN	1	0	t-Bu	H	H	H
105	CN	1	0	adamantyl	H	H	Me
106	CN	1	0		Et	H	H
107	CN	1	0	H	H	Me	
Ref. Ex. 108	H	0	1	*t*-Bu	H	H	H
Ref. Ex. 109	H	1	0	Me	H	H	t-Bu

Claims

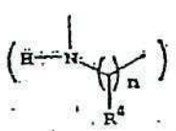
1. A compound having the structure.



Wherein x is 0 or 1 and y is 0 or 1, provided that
x = 1 when y = 0 and
x = 0 when y = 1; and wherein
n is 0 or 1 ;
X is CN;
R^1 R^2, R^3 and R^4 are the same or different and are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, bicycloalkyl, tricycloalkyl, alkylcycloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkylcycloalkyl, hydroxycycloalkyl, hydroxybicycloalkyl, hydroxytricycloalkyl, bicycloalkylalkyl, alkylthioalkyl, arylalkylthioalkyl, cycloalkenyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl or cycloheteroalkylalkyl; all optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, 3, 4 or 5 groups selected from hydrogen, halo, alkyl, polyhaloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, polyhaloalkoxy, alkoxycarbonyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, polycycloalkyl, heteroarylamino, arylamino, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl,- nitro, cyano, amino, substituted amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, alkylcarbonyl, acyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkynylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkylsulfonylamino, alkylaminocarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkylsulfonyl, aminosulfinyl, aminosulfonyl, alkylsulfinyl, sulfonamido or sulfonyl ;
and R^1 and R^3 may optionally be taken together to form - $(CR^5R^6)_m$- where m is 2 to 6, and R^5 and R^6 are the same or different and are independently selected from hydroxy, alkoxy, H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, halo, amino, substituted amino, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cyploheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, alkylarbonylamino, arylcaronylamino, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, or alkylaminocarbonylamino, or R^1 and R^4 may optionally be taken together to form -$(CR^7R^8)_p$- wherein p is 2 to 6, and $R^7$and R^8 are the same or different and are independently selected from hydroxy, alkoxy, cyano, H, alkyl; alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, halo, amino, substituted amino, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, or alkylaminocarbonylamino, or optionally R^1 and R^3 together with



form a 5 to 7 membered ring containing a total of 2 to 4 heteroatoms selected from N, O, S, SO, or SO_2;
or optionally R^1 and R^3 together with



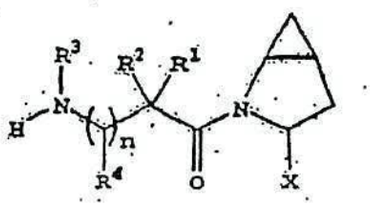
form a 4 to 8 membered cycloheteroalkyl ring wherein the cycloheteroalkyl ring has an optional aryl ring fused thereto or an optional 3 to 7 membered cycloalkyl ring fused thereto;
wherein:

the term "alkyl" or "alk", alone or as part of another group, refers to a hydrocarbon group having 1 to 20 carbon atoms,
the term "cycloalkyl", alone or as part of another group, refers to a cyclic hydrocarbon group containing I to 3

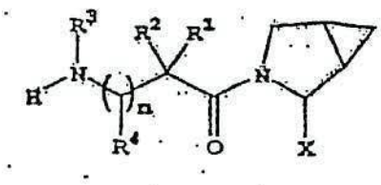
rings and 3 to 20 carbon atoms,
the term "cycloalkenyl", alone or as part of another group, refers to a cyclic hydrocarbon group containing 3 to 12 carbon atoms,
the term "alkenyl", alone or as part of another group, refers to a hydrocarbon group having 2 to 20 carbon atoms,
the term "alkynyl", alone or as part of another group, refers to a hydrocarbon group having 2 to 20 carbon atoms,
the term "aryl", alone or as part of another group, refers to a monocyclic or bicyclic aromatic group having 6 to 10 carbon atoms,
the term "cycloheteroalkyl", alone or as part of another group, refers to a 5-, 6- or 7-membered ring having 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur,
the term "heteroaryl", alone or as part of another group, refers to a 5- or 6-membered aromatic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and
the term "substituted amino" refers to an amino group substituted with one or two substituents, which may be the same or different, selected from alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl and thioalkyl, or said substituents may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl or 1-azepinyl

including all stereoisomers thereof;
and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and all stereoisomers thereof.

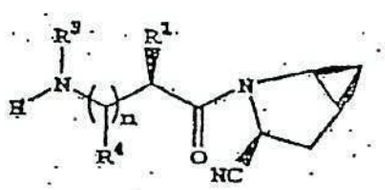
2. The compound as defined in Claim 1 having the structure:



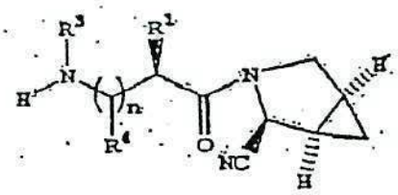
3. The compound as defined in Claim 1 having the structure:



4. The compound as defined in Claim 1 having the structure:



5. The compound as defined in Claim 1 having the structure:



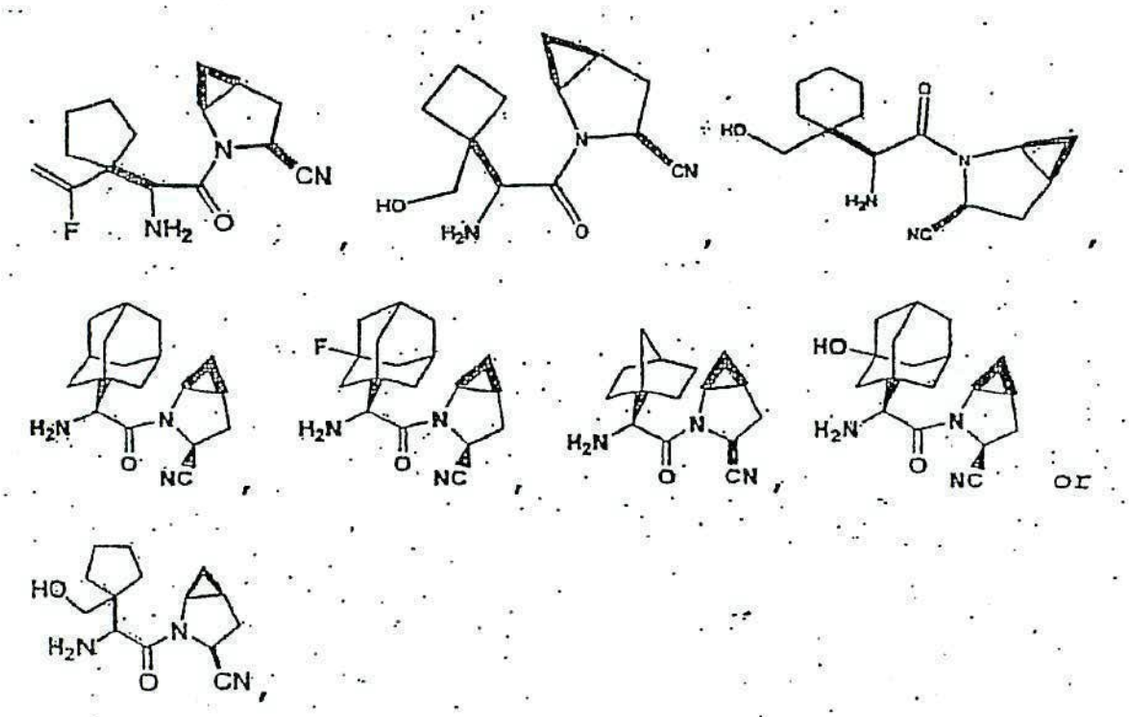
6. The Compound as defined in Claim 1 wherein:

R^3 is H, R^1 is H, alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, tricycloalkyl, alkylcycloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyalkylcycloalkyl, hydroxycycloalkyl, hydroxybicycloalkyl, or hydroxytricycloalkyl,
R^2 is H or alkyl, n is 0,
X is CN.

7. The compound as defined in Claim 1 wherein the cyclopropyl fused to the pyrrolidine has the configuration :

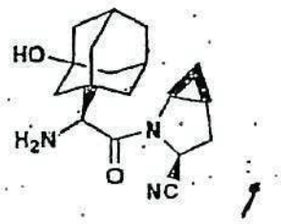


8. The compound as defined in Claim 1 having the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A compound as defined in claim 1 having the structure:

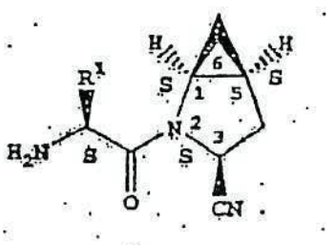


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound as defined in Claim 8 or 9 wherein the pharmaceutically acceptable salt is the hydrochloride salt or the trifluoroacetic acid salt.

11. The compound as defined in claim 9 wherein the pharmaceutically acceptable salt is the trifluoroacetic acid salt.

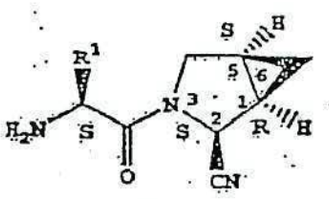
12. The compound as defined in Claim 1 which is



A

(1S,2(2S),3S,5S)

wherein R^1 is alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, tricycloalkyl, alkylcycloalky, hydroxyalkyl, hydroxycycloalkyl, hydroxyalkylcycloalkyl, hydroxybicycloalkyl, or hydroxytricycloalkyl,
or



B

(1R,2S,3(2S),5S)

wherein R^1 is alkyl, cycloalkyl, bicycloalkyl, tricycloalkyl, alkylcycloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxycycloalkyl, hydroxyalkylcycloalkyl, hydroxybicycloalkyl, or hydroxytricycloalkyl.

13. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 12 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

14. A pharmaceutical combination comprising a DP4 inhibitor compound as defined in claim any one of claims 1 to 12 and an antidiabetic agent other than a DP4 inhibitor for treating diabetes and related diseases, an anti-obesity agent and/or a lipid-modulating agent.

15. The pharmaceutical combination as defined in Claim 14 comprising said DP4 inhibitor compound and an antidiabetic agent.

16. The combination as defined in Claim 15 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of a biguanide, a sulfonyl urea, a glucosidase inhibitor, a PPAR γ agonist a, PPAR α/γ dual agonist, an SGLT2 inhibitor, an aP2 inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, an AGE inhibitor, an insulin sensitizer, a glucagon-like petide-1 (GLP-1) or mimetic thereof, insulin and/or a meglitinide.

17. The combination as defined in Claim 16 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of metformin, glyburide, glimepiride, glipyride, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, pioglitazone; toglitazone, rosiglitazone, insulin, GI-262570, isaglitazone, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119703, AJJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211, and/or LY315902.

18. The combination as defined in Claim 15 wherein the compound is present in a weight ratio to the antidiabetic agent within the range from 0.01 to 100:1.

19. The combination as defined in Claim 14 wherein the anti-obesity agent is a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, a thyroid receptor beta compound, an anorectic agent, and/or a fatty acid oxidation upregulator.

20. The combination as defined in Claim 19 wherein the anti-obesity agent is orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramine, topiramate, axokine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, famoxin, and/or mazindol.

21. The combination as defined in Claim 14 wherein the lipid modulating agent is an MTP inhibitor, an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a fibric acid derivative, an upregulator of LDL receptor activity, a lipoxygenase inhibitor, an ACAT inhibitor, a cholesteryl ester transfer protein inhibitor, or an ATP citrate lyase inhibitor.

22. The combination as defined in Claim 21 wherein the lipid modulating agent is pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, nisvastatin, visastatin, fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, implitapide, CP-529,414, avasimibe, TS-962, MD-700, and/or LY299427.

23. The combination as defined in Claim 21 wherein the DP4 inhibitor is present in a weight ratio to the lipid-modulating agent within the range from 0.01 to 100:1.

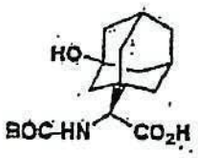
24. A pharmaceutical combination comprising a DP4 inhibitor compound as defined in any one of claims 1 to 12 and an agent for treating infertility, an agent for treating polycystic ovary syndrome, an agent for treating a growth, disorder and/or frailty, an anti-arthritis agent, an agent for preventing allograft rejection in transplantation, an agent for treating autoimmune disease, an anti-AIDS agent, an agent -for treating inflammatory bowel disease/syndrome, an agent for treating anorexia nervosa, an anti-osteoporosis agent and/or an anti-obesity agent.

25. Use of a compound as defined in any one of Claims 1 to 12 for the manufacture of a medicament for treating diabetes, insulin resistance, hyperglycemia, hyperisulinemia, or elevated blood levels of free fatty acids or glycerol, obesity, Syndrome X, dysmetabolic syndrome, diabetic complications hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia, atherosclerosis, impaired glucose homeostasis, impaired glucose tolerance, infertility, polycystic ovary syndrome, growth disorders, frailty, arthritis, allograft rejection in transplantation, autoimmune diseases, AIDS, intestinal diseases, inflammatory bowel syndrome, nervosa, osteoporosis, or an immunomodulatory disease or a chronic inflammatory bowel disease.

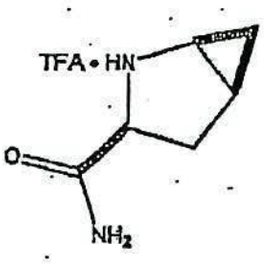
26. The use as defined in Claim 25 for treating type II diabetes and/or obesity.

27. A method for preparing the compound of Claim 11 which comprises

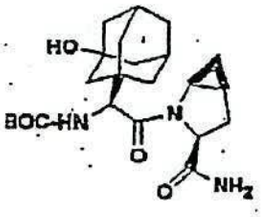
a) providing a compound of the structure



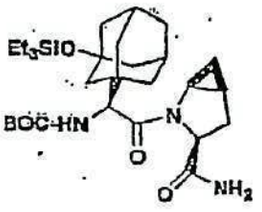
b) treating the compound of Step a) with a salt of the structure



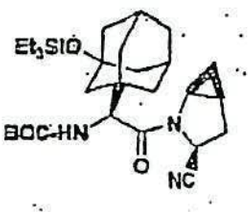
to form the amide of the structure



c) treating the Step b) compound with triethylsilyl triflate to form the compound of the structure

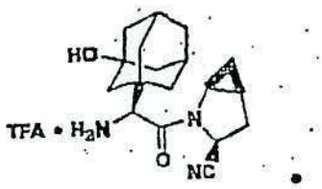


d) treating the Step c) compound with imidazole and phosphorous oxychloride at a reduced temperature to form the compound of the structure



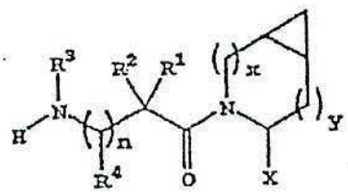
; and

e) treating the compound of Step d) with trifluoroacetic acid to form the compound of the structure

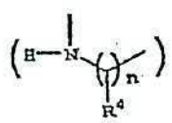


Patentansprüche

1. Verbindung mit der Struktur

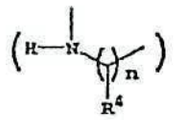


wobei x 0 oder 1 ist und y 0 oder 1 ist, mit der Maßgabe, daß
x = 1, wenn y = 0, und
x = 0, wenn y = 1; und wobei
n 0 oder 1 ist;
X CN ist;
R^1, R^2, R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und unabhängig aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcycloalkyl, Hydroxycycloalkyl, Hydroxybicycloalkyl, Hydroxytricycloalkyl, Bicycloalkylalkyl, Alkylthioalkyl, Arylalkylthioalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloheteroalkyl oder Cycloheteroalkylalkyl ausgewählt sind; die alle gegebenenfalls durch verfügbare Kohlenstoffatome mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Polyhalogenalkyl, Alkoxy, Halogenalkoxy, Polyhalogenalkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Polycycloalkyl, Heteroarylamino, Arylamino, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Nitro, Cyano, Amino, substituiertem Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Thiol, Alkylthio, Alkylcarbonyl, Acyl, Alkoxycärbonyl, Aminocarbonyl, Alkinylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkenylaminocarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Alkylsulfonylamino, Alkylaminocarbonylamino, Alkoxycarbonylamino, Alkylsulfonyl, Aminosulfinyl, Aminosulfonyl, Alkylsulfinyl, Sulfonamido oder Sulfonyl, substituiert sind;
und R^1 und R^3 gegebenenfalls zusammengenommen sein können, um $-(CR^5R^6)_m-$ zu bilden, wobei m 2 bis 6 ist, und R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig aus Hydroxy, Alkoxy, H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Halogen, Amino, substituiertem Amino, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Alkoxycarbonylamino, Aryloxycarbonylamino, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl oder Alkylaminocarbonylamino ausgewählt sind, oder R^1 und R^4 gegebenenfalls zusammengenommen sein können, um $-(CR^7R^8)_p-$ zu bilden, wobei p 2 bis 6 ist, und R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und unabhängig aus Hydroxy, Alkoxy, Cyano, H, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Halogen, Amino, substituiertem Amino, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Alkylcarbonylamino, Arylcarbonylamino, Alkoxycarbonylamino, Aryloxycarbonylamino, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl oder Alkylaminocarbonylamino ausgewählt sind, oder gegebenenfalls
R^1 und R^3 zusammen mit



einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, enthaltend eine Gesamtmenge von 2 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O, S,

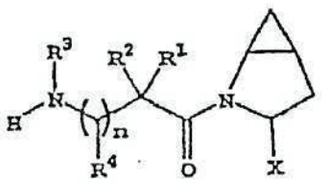
SO oder SO_2, bilden;
oder gegebenenfalls R^1 und R^3 zusammen mit



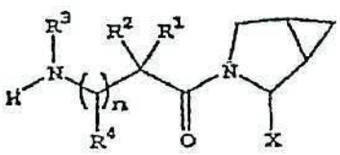
einen 4- bis 8-gliedrigen Cycloheteroalkylring bilden, wobei der Cycloheteroalkylring einen damit kondensierten optionalen Arylring oder einen damit kondensierten optionalen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkylring aufweist;
wobei:

der Begriff "Alkyl" oder "Alk", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bezeichnet,
der Begriff "Cycloalkyl", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, eine cyclische Kohlenwasserstoffgruppe, enthaltend 1 bis 3 Ringe und 3 bis 20 Kohlenstoffatome, bezeichnet,
der Begriff "Cycloalkenyl", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, eine cyclische Kohlenwasserstoffgruppe, enthaltend 3 bis 12 Kohlenstoffatome, bezeichnet,
der Begriff "Alkenyl", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen bezeichnet,
der Begriff "Alkinyl", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen bezeichnet,
der Begriff "Aryl", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, eine monocyclische oder bicyclische aromatische Gruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet,
der Begriff "Cycloheteroalkyl", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring mit 1 bis 2 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, bezeichnet,
der Begriff "Heteroaryl", allein oder als Teil einer anderen Gruppe, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, bezeichnet; und
der Begriff "substituiertes Amino" eine Aminogruppe bezeichnet, die mit einem oder zwei Substituenten substituiert ist, welche gleich oder verschieden sein können, die aus Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Cycloheteroalkyl, Cycloheteroalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl und Thioalkyl ausgewählt sind, oder die Substituenten mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, zusammengenommen sein können, wobei 4-Morpholinyl, 4-Thiamorpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Alkyl-1-piperazinyl, 4-Arylalkyl-1-piperazinyl, 4-Diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl oder 1-Azepinyl gebildet wird;
einschließlich aller Stereoisomere davon;
und ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und alle Stereoisomere davon.

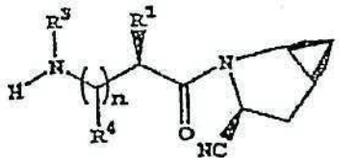
2. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:



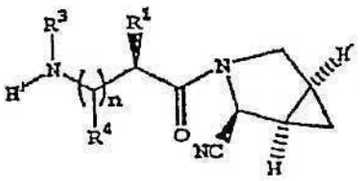
3. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:



4. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:



5. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:



6. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, wobei:

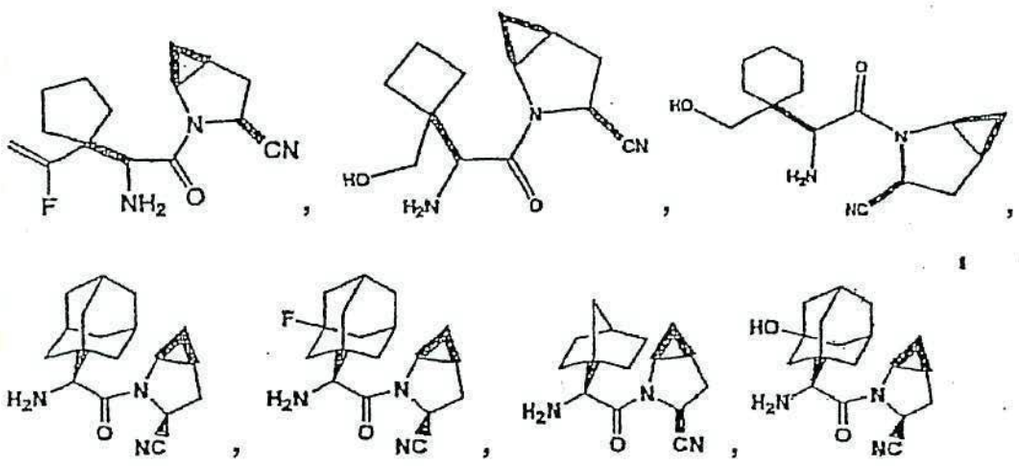
R^3 H ist, R^1 H, Alkyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcycloalkyl, Hydroxycycloalkyl, Hydroxybicycloalkyl oder Hydroxytricycloalkyl ist,
R^2 H oder Alkyl ist, n 0 ist,
X CN ist.

7. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, wobei das Cyclopropyl, welches mit dem Pyrrolidin kondensiert ist, die Konfiguration:

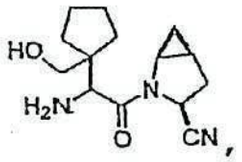


aufweist.

8. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:

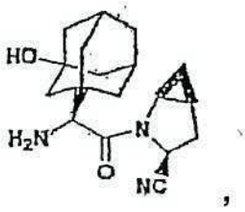


oder



oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

9. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, mit der Struktur:

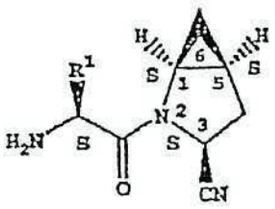


oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

10. Verbindung, wie in Anspruch 8 oder 9 definiert, wobei das pharmazeutisch verträgliche Salz das Hydrochloridsalz oder das Trifluoressigsäuresalz ist.

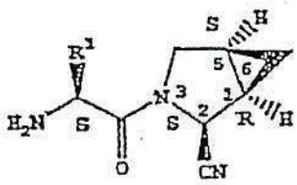
11. Verbindung, wie in Anspruch 9 definiert, wobei das pharmazeutisch verträgliche Salz das Trifluoressigsäuresalz ist.

12. Verbindung, wie in Anspruch 1 definiert, welche



A
(1S, 2(2S), 3S, 5S)

wobei R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxycycloalkyl, Hydroxyalkylcycloalkyl, Hydroxybicycloalkyl oder Hydroxytricycloalkyl ist,
oder



B
(1R, 2S, 3(2S), 5S)

wobei R^1 Alkyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Tricycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxycycloalkyl, Hydroxyalkylcycloalkyl, Hydroxybicycloalkyl oder Hydroxytricycloalkyl ist, ist.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger dafür.

14. Pharmazeutische Kombination, umfassend eine DP4-Inhibitor-Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert, und ein von einem DP4-Inhibitor verschiedenes Antidiabetikum zum Behandeln von Diabetes und damit verbundenen Krankheiten, ein Mittel gegen Fettsucht und/oder ein Lipid-modulierendes Mittel.

15. Pharmazeutische Kombination, wie in Anspruch 14 definiert, umfassend die DP4-Inhibitor-Verbindung und ein Antidiabetikum.

16. Kombination, wie in Anspruch 15 definiert, wobei das Antidiabetikum 1, 2, 3 oder mehr von einem Biguanid, einem Sulfonylharnstoff, einem Glucosidase-Inhibitor, einem PPAR-γ-Agonisten, einem PPAR-α/γ-dualen Agonisten, einem SGLT2-Inhibitor, einem aP2-Inhibitor, einem Glykogenphosphorylase-Inhibitor, einem AGE-Inhibitor, einem Insulin-Sensitizer, einem Glucagon-ähnlichen Peptid-1 (GLP-1) oder Mimetikum davon, Insulin und/oder einem Meglitinid ist.

17. Kombination, wie in Anspruch 16 definiert, wobei das Antidiabetikum 1, 2, 3 oder mehr von Metformin, Glyburid, Glimepirid, Glipyrid, Glipizid, Chlorpropamid, Gliclazid, Acarbose, Miglitol, Pioglitazon, Troglitazon, Rosiglitazon, Insulin, GI-262570, Isaglitazon, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, Repaglinid, Nateglinid, KAD1129, AR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211 und/oder LY315902 ist.

18. Kombination, wie in Anspruch 15 definiert, wobei die Verbindung in einem Gewichtsverhältnis zu dem Antidiabetikum innerhalb des Bereiches von 0,01 bis 100:1 vorhanden ist.

19. Kombination, wie in Anspruch 14 definiert, wobei das Mittel gegen Fettsucht ein beta-3-adrenerger Agonist, ein Lipase-Inhibitor, ein Serotonin- (und Dopamin)-Wiederaufnahmehemmer, eine Thyroid-Rezeptor-beta-Verbindung, ein appetitzügelndes Mittel und/oder ein Fettsäureoxidations-Upregulator ist.

20. Kombination, wie in Anspruch 19 definiert, wobei das Mittel gegen Fettsucht Orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, Sibutramin, Topiramat, Axokin, Dexamphetamin, Phentermin, Phenylpropanolamin, Famoxin und/oder Mazindol ist.

21. Kombination, wie in Anspruch 14 definiert, wobei das Lipid-modulierende Mittel ein MTP-Inhibitor, ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, ein Squalen-Synthetase Inhibitor, ein Fibrinsäurederivat, ein Upregulator von LDL-Rezeptor-Aktivität, ein Lipoxygenase-Inhibitor, ein ACAT-Inhibitor, ein Cholesterinestertransfer-Protein-Inhibitor oder ein ATP-Citrat-Lyase-Inhibitor ist.

22. Kombination, wie in Anspruch 21 definiert, wobei das Lipid-modulierende Mittel Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Nisvastatin, Visastatin, Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Implitapid, CP-529414, Avasimibe, TS-962, MD-700 und/oder LY295427 ist.

23. Kombination, wie in Anspruch 21 definiert, wobei der DP4-Inhibitor in einem Gewichtsverhältnis zu dem Lipid-modulierenden Mittel innerhalb des Bereiches von 0,01 bis 100:1 vorhanden ist.

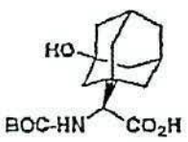
24. Pharmazeutische Kombination, umfassend eine DP4-Inhibitor-Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert, und ein Mittel zum Behandeln von Infertilität, ein Mittel zum Behandeln von polyzystischem Ovarialsyndrom, ein Mittel zum Behandeln einer Wachstumsstörung und/oder Gebrechlichkeit, ein anti-Arthritis-Mittel, ein Mittel zum Verhindern der Transplantatabstoßung bei der Transplantation, ein Mittel zum Behandeln von Autoimmunkrankheit, ein anti-AIDS-Mittel, ein Mittel zum Behandeln von entzündlicher Darmerkrankung/entzündlichem Darm-Syndrom, ein Mittel zum Behandeln von Anorexia nervosa, ein anti-Osteoporose-Mittel und/oder ein Mittel gegen Fettsucht.

25. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert, für die Herstellung eines Medikaments zum Behandeln von Diabetes, Insulinresistenz, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie oder erhöhten Blutspiegelwerten von freien Fettsäuren oder Glycerol, Fettsucht, Syndrom X, dysmetabolischem Syndrom, diabetischen Komplikationen, Hypertriglyceridämie, Hyperinsulinämie, Atherosklerose, beeinträchtigter Glucosehomöostase, beeinträchtigter Glucosetoleranz, Infertilität, polyzystischem Ovarialsyndrom, Wachstumsstörungen, Gebrechlichkeit, Arthritis, Transplantatabstoßung bei der Transplantation, Autoimmunkrankheiten, AIDS, Darmerkrankungen, entzündlichem Darm-Syndrom, Nervosa, Osteoporose oder einer immunmodulatorischen Krankheit oder einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung.

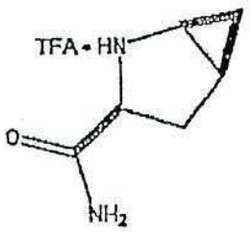
26. Verwendung, wie in Anspruch 25 definiert, zum Behandeln von Typ-II-Diabetes und/oder Fettsucht.

27. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 11, welches umfasst

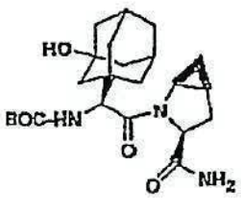
a) Bereitstellen einer Verbindung der Struktur



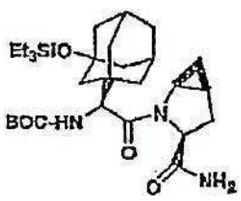
b) Behandeln der Verbindung von Schritt a) mit einem Salz der Struktur



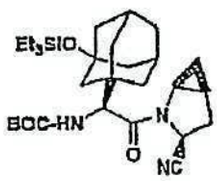
um das Amid der Struktur



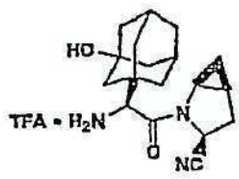
zu erzeugen,
c) Behandeln der Verbindung von Schritt b) mit Triethylsilyltriflat, um die Verbindung der Struktur



zu erzeugen,
d) Behandeln der Verbindung von Schritt c) mit Imidazol und Phosphoroxychlorid bei einer verringerten Temperatur, um die Verbindung der Struktur



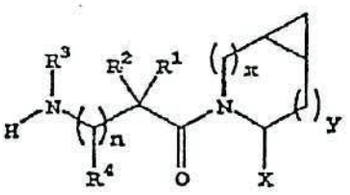
zu erzeugen; und
e) Behandeln der Verbindung von Schritt d) mit Trifluoressigsäure, um die Verbindung der Struktur



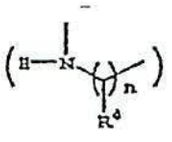
zu erzeugen.

Revendications

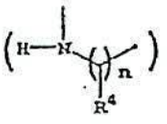
1. Composé présentant la structure:



dans lequel x est 0 ou 1 et y est 0 ou 1, à condition que:
x = 1 lorsque y = 0, et
x = 0 lorsque y = 1; et dans lequel:
n est 0 ou 1;
X est CN;
R^1, R^2, R^3 et R^4 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis parmi un hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bicycloalkyle, tricycloalkyle, alkylcycloalkyle, hydroxyalkyle, hydroxyalkylcycloalkyle, hydroxycycloalkyle, hydroxybicycloalkyle, hydroxytricycloalkyle, bicycloalkylalkyle, alkylthioalkyle, arylalkylthioalkyle, cycloalcényle, aryle, aralkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cyclohétéroalkyle ou cyclohétéroalkylalkyle; tous étant éventuellement substitués par des atomes de carbone disponibles avec 1, 2, 3, 4 ou 5 groupes choisis parmi un hydrogène, un groupe halo, alkyle, polyhaloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, polyhaloalkoxy, alkoxycarbonyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, polycycloalkyle, hétéroarylamino, arylamino, cyclohétéroalkyle, cyclohétéroalkylalkyle, hydroxyle, hydroxyalkyle, nitro, cyano, amino, amino substitué, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, alkylcarbonyle, acyle, alkoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcynylaminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, alcénylaminocarbonyle, alkylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkylsulfonylamino, alkylaminocarbonylamino, alkoxycarbonylamino, alkylsulfonyle, aminosulfinyle, aminosulfonyle, alkylsulfinyle, sulfonamido ou sulfonyle;
et R^1 et R^3 peuvent éventuellement être pris ensemble pour former $-(CR^5R^6)_m-$, où m est de 2 à 6, et R^5 et R^6 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis parmi un groupe hydroxyle, alkoxy, H, alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, halo, amino, amino substitué, cycloalkylalkyle, cycloalcényle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cyclohétéroalkyle, cyclohétéroalkylalkyle, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, alkoxycarbonyle, aryloxycarbonyle ou alkylaminocarbonylamino, ou R^1 et R^4 peuvent éventuellement être pris ensemble pour former $-(CR^7R^8)_p-$, où p est de 2 à 6, et R^7 et R^8 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis parmi un groupe hydroxyle, alkoxy, cyano, H, alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalcényle, halo, amino, amino substitué, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cyclohétéroalkyle, cyclohétéroalkylalkyle, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino, alkoxycarbonyle, aryloxycarbonyle ou alkylaminocarbonylamino, ou éventuellement R^1 et R^3 ensemble avec



forment un cycle de 5 à 7 éléments contenant un total de 2 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O, S, SO ou SO_2;
ou éventuellement R^1 et R^3 ensemble avec

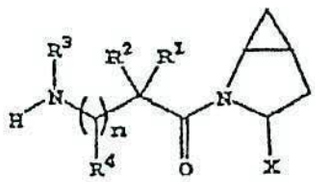


forment un cycle de cyclohétéroalkyle de 4 à 8 éléments, où le cycle de cyclohétéroalkyle possède un cycle d'aryle facultatif condensé à celui-ci ou un cycle de cycloalkyle de 3 à 7 éléments facultatif condensé à celui-ci;
dans lequel:

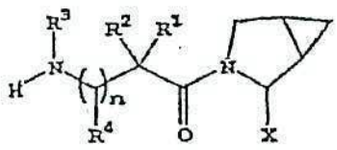
le terme « alkyle » ou « alk », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un groupe hydrocarbure

possédant de 1 à 20 atomes de carbone,
le terme «cycloalkyle », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un groupe hydrocarbure cyclique contenant de 1 à 3 cycles et de 3 à 20 atomes de carbone,
le terme « cycloalcényle », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un groupe hydrocarbure cyclique contenant de 3 à 12 atomes de carbone,
le terme « alcényle », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un groupe hydrocarbure possédant de 2 à 20 atomes de carbone,
le terme « alcynyle », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un groupe hydrocarbure possédant de 2 à 20 atomes de carbone,
le terme « aryle », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un groupe aromatique monocyclique ou bicyclique possédant de 6 à 10 atomes de carbone,
le terme « cyclohétéroalkyle », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un cycle de 5, 6 ou 7 éléments possédant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre,
le terme « hétéroaryle », seul ou faisant partie d'un autre groupe, se réfère à un cycle aromatique de 5 ou 6 éléments possédant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
le terme « amino substitué » se réfère à un groupe amino substitué avec un ou deux substituants, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi des groupes alkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, cyclohétéroalkyle, cyclohétéroalkylalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, haloalkyle, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle et thioalkyle, ou lesdits substituants peuvent être pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés pour former un groupe 4-morpholinyle, 4-thiamorpholinyle, 1-pipérazinyle, 4-alkyl-1-pipérazinyle, 4-arylalkyl-1-pipérazinyle, 4-diarylalkyl-1-pipérazinyle, 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridinyle ou 1-azépinyle;
incluant tous les stéréoisomères de celui-ci;
et un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et tous les stéréoisomères de celui-ci.

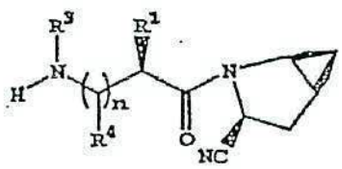
2. Composé suivant la revendication 1, présentant la structure:



3. Composé suivant la revendication 1, présentant la structure:



4. Composé suivant la revendication 1, présentant la structure:



5. Composé suivant la revendication 1, présentant la structure:

apparentées, un agent anti-obésité et/ou un agent modulateur de lipides.

15. Combinaison pharmaceutique suivant la revendication 14, comprenant ledit inhibiteur de DP4 et un agent antidiabétique.

16. Combinaison suivant la revendication 15, dans laquelle l'agent antidiabétique est 1, 2, 3 ou plus parmi un biguanide, une sulfonylurée, un inhibiteur de glucosidase, un agoniste de PPAR γ, un agoniste double de PPAR α/γ, un inhibiteur de SGLT2, un inhibiteur de aP2, un inhibiteur de glycogène phosphorylase, un inhibiteur de AGE, un sensibilisateur insulinique, un peptide-1 de type glucagon (GLP-1) ou un mimétique de celui-ci, l'insuline et/ou un méglitinide.

17. Combinaison suivant la revendication 16, dans laquelle l'agent antidiabétique est 1, 2, 3 ou plus parmi metformin, glyburide, glimépiride, glipyride, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone, insuline, GI-262570, isaglitazone, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, répaglinide, natéglinide, KAD1129, AR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211 et/ou LY315902.

18. Combinaison suivant la revendication 15, dans laquelle le composé est présent dans un rapport en poids sur l'agent antidiabétique dans l'intervalle de 0,01 à 100:1.

19. Combinaison suivant la revendication 14, dans laquelle l'agent anti-obésité est un agoniste β-3-adrénergique, un inhibiteur de lipase, un inhibiteur de réabsorption de sérotonine (et dopamine), un composé de récepteur β de thyroïde, un agent anorexigène et/ou un sur-régulateur d'oxydation d'acide gras.

20. Combinaison suivant la revendication 19, dans laquelle l'agent anti-obésité est orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramine, topiramate, axokine, dexamphétamine, phentermine, phénylpropanolamine, famoxin et/ou mazindol.

21. Combinaison suivant la revendication 14, dans laquelle l'agent modulateur de lipides est un inhibiteur de MTP, un inhibiteur de HMG CoA réductase, un inhibiteur de squalène synthétase, un dérivé d'acide fibrique, un sur-régulateur d'activité de récepteur LDL, un inhibiteur de lipoxygénase, un inhibiteur de ACAT, un inhibiteur de protéine de transfert de cholestérylester ou un inhibiteur de ATP citrate lyase.

22. Combinaison suivant la revendication 21, dans laquelle l'agent modulateur de lipides est pravastatine, lovastatine, simvastatine, atorvastatine, cérivastatine, fluvastatine, nisvastatine, visastatine, fénofibrate, gemfibrozil, clofibrate, implitapide, CP-529414, avasimibe, TS-962, MD-700 et/ou LY295427.

23. Combinaison suivant la revendication 21, dans laquelle l'inhibiteur de DP4 est présent dans un rapport en poids sur l'agent modulateur de lipides dans l'intervalle de 0,01 à 100:1.

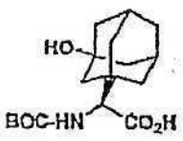
24. Combinaison pharmaceutique comprenant un composé inhibiteur de DP4 suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un agent pour le traitement de l'infertilité, un agent pour le traitement du syndrome des ovaires polykystiques, un agent pour le traitement d'un trouble de la croissance et/ou la fragilité, un agent anti-arthrite, un agent pour la prévention d'un rejet d'allogreffe dans une transplantation, un agent pour le traitement d'une maladie auto-immune, un agent anti-SIDA, un agent pour le traitement de maladie/syndrome intestinal inflammatoire, un agent pour le traitement d'une anorexie nerveuse, un agent anti-ostéoporose et/ou un agent anti-obésité.

25. Utilisation d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de diabètes, de résistance à l'insuline, d'hyperglycémie, d'hyperinsulinémie ou de niveaux sanguins élevés d'acides gras libres ou de glycérol, d'obésité, de syndrome X, de syndrome dysmétabolique, de complications diabétiques, d'hypertriglycéridémie, d'hyperinsulinémie, d'athérosclérose, d'homéostasie du glucose déficiente, de tolérance du glucose déficiente, d'infertilité, de syndrome des ovaires polykystiques, de troubles de la croissance, de fragilité, d'arthrite, de rejet d'allogreffe dans une transplantation, de maladies auto-immunes, de SIDA, de maladies intestinales, de syndrome intestinal inflammatoire, de nervosité, d'ostéoporose ou de maladie immunomodulatrice ou de maladie intestinale inflammatoire chronique.

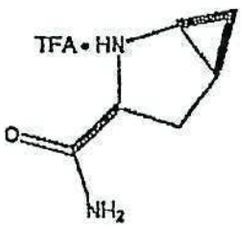
26. Utilisation suivant la revendication 25, pour le traitement de diabètes de type II et/ou d'obésité.

27. Procédé pour la préparation du composé suivant la revendication 11, qui comprend:

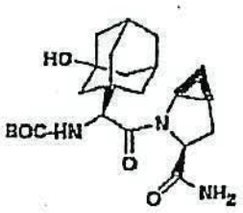
a) la fourniture d'un composé de la structure:



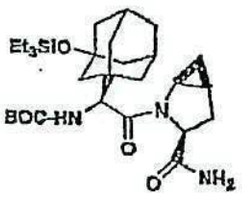
b) le traitement du composé de l'étape a) avec un sel de la structure:



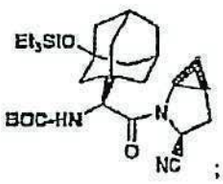
pour former l'amide de la structure:



c) le traitement du composé de l'étape b) avec du triéthylsilyltriflate pour former le composé de la structure:



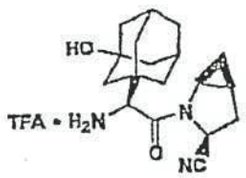
d) le traitement du composé de l'étape c) avec de l'imidazole et de l'oxychlorure de phosphore à une température réduite pour former le composé de la structure:



;

et

e) le traitement du composé de l'étape d) avec de l'acide trifluoroacétique pour former le composé de la structure:


HO
TFA • H2N
O
N
NC

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- US 6011155 A [0004]
- WO 9947545 A [0005]
- US 4379785 A [0056]
- US 4904769 A [0058]
- US 4639436 A [0058]
- US 4572912 A [0060]
- US 5594016 A [0060]
- US 5614492 A [0063] [0068]
- US 5346701 A [0068]
- US 5631224 A [0068]
- US 66459800 A [0069]
- US 67902700 A [0070]
- US 39105399 A [0071]
- US 51907900 A [0071]
- WO 9639384 A [0072]
- WO 9639385 A [0072]
- EP 978279 A [0072]
- WO 200047206 A [0072]
- WO 9943663 A [0072]
- US 5952322 A [0072]
- US 5998463 A [0072]
- WO 9926659 A [0072]
- EP 1041068 A [0072]
- US 5595872 A [0076]
- US 5739135 A [0076] [0077]
- US 5712279 A [0076] [0077]
- US 5760246 A [0076] [0077]
- US 5827875 A [0076]
- US 5885983 A [0076]
- US 17518098 A [0076]
- US 5962440 A [0076]
- US 3983140 A [0079]
- US 4231938 A [0079]
- US 4346227 A [0079]
- US 4448784 A [0079]
- US 4450171 A [0079]
- US 5354772 A [0079]
- US 5006530 A [0079]
- US 5177080 A [0079]
- US 4681893 A [0079]
- US 5273995 A [0079]
- US 5385929 A [0079]
- US 5686104 A [0079]
- US 5011930 A [0079]
- US 5260440 A [0079]
- US 5712396 A [0080]
- US 4871721 A [0080]
- US 4924024 A [0080]
- US 3674836 A [0082]
- US 4759923 A [0082]
- US 4027009 A [0082]
- WO 0038722 A [0087]
- EP 818448 A [0087]
- US 5447954 A [0088]
- WO 9712615 A [0101]
- WO 9712613 A [0101]
- WO 9638144 A [0101]
- US 5541204 A [0106]
- US 5770615 A [0106]
- US 5491134 A [0106]
- US 5776983 A [0106]
- US 5488064 A [0106]
- WO 9721993 A [0109]
- WO 9900353 A [0109]
- GB 98284425 A [0109]
- US 09506749 B [0115]
- US 4183857 A [0157] [0164]

Non-patent literature cited in the description

- **JOHANNSSON.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, vol. 82, 727-734 [0009]
- **SAGNARD et al.** *Tet-Lett.*, 1995, vol. 36, 3148-3152 [0021]
- **TVEREZOVSKY et al.** *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, 14773-14792 [0021]
- **HANESSIAN et al.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, vol. 8, 2123-2128 [0021]
- **MURAKAMI et al.** A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats. *Diabetes*, 1998, vol. 47, 1841-1847 [0069]
- **BILLER et al.** *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31 (10), 1869-1871 [0080]
- **BILLER, S.A. ; NEUENSCHWANDER, K. ; PONPIPOM, M.M. ; POULTER, C.D.** *Current Pharmaceutical Design*, 1996, vol. 2, 1-40 [0080]

- P. ORTIZ DE MONTELLANO et al. *J. Med. Chem.*, 1977, vol. 20, 243-249 **[0081]**
- COREY ; VOLANTE. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, vol. 98, 1291-1293 **[0081]**
- MCCLARD, R.W. et al. 109. *J.A.C.S.*, 1987, 5544 [0081]
- CAPSON, T.L. *PhD dissertation*, June 1987, 16 17 40-43 4851 **[0081]**
- *Drugs of the Future*, 1999, vol. 24, 9-15 **[0083]**
- NICOLOSI et al. The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters. *Atherosclerosis*, 1998, vol. 137 (1), 77-85 **[0083]**
- GHISELLI ; GIANCARLO. The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 1998, vol. 16 (1), 16-30 **[0083]**
- SMITH, C. et al. RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, vol. 6 (1), 47-50 **[0083]**
- ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals. KRAUSE et al. Mannfred A., Inflammation: Mediators Pathways. CRC, 1995, 173-98 [0083]
- SLISKOVIC et al. ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents. *Curr. Med. Chem.*, 1994, vol. 1 (3), 204-25 **[0083]**
- STOUT et al. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol o-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity. *Chemtracts: Org. Chem.*, 1995, vol. 8 (6), 359-62 **[0083]**
- *Atherosclerosis*, 1995, vol. 115, 45-63 **[0085]**
- *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 973 **[0085]**
- *Drugs of the Future*, 1999, vol. 24, 425-430 **[0086]**
- SENDOBRY et al. Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties. *Brit. J. Pharmacology*, 1997, vol. 120, 1199-1206 **[0101]**
- CORNICELLI et al. 15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 1999, vol. 5, 11-20 **[0101]**
- RAHFELD, J. ; SCHUTKOWSKI, M. ; FAUST, J. ; NEUBERT., BARTH, A. ; HEINS, J. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 1991, vol. 372, 313-318 **[0130]**
- NAGATSU, T. ; HINO, M. ; FUYAMADA, H. ; HAYAKAWA, T. ; SAKAKIBARA, S. ; NAKAGAWA, Y. ; TAKEMOTO, T. *Anal. Biochem.*, 1976, vol. 74, 466-476 **[0130]**
- STEPHEN HANESSIAN ; ULRICH REINHOLD ; MICHEL SAULNIER ; STEPHEN CLARIDGE. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1998, vol. 8, 2123-2128 **[0135] [0152]**
- *Tetrahedron Letters*, 1986, 1281-1284 **[0227]**
- SASAKI et al. *Tetrahedron Lett.*, 1995, vol. 36, 3149 **[0391]**
- SASAKI et al. *Tetrahedron*, 1994, vol. 50, 7093 **[0391]**
- *Tetrahedron*, 1973, vol. 29, 435 **[0408]**
- *Org. Syn.*, 1988, vol. VI, 442 **[0410]**
- *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 748 **[0410]**
- *J. Org. Chem*, 1994, vol. 59, 8215 **[0415]**
- *Tetrahedron Lett.*, 1988, vol. 29, 2983 **[0418]**

649

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 01 18857
Clasificación Internacional (IPC): A 61 K $^{31}/_{435}$
Concepto Técnico No. 2280

Patente de Invención	[X]	Patente de Modelo de Utilidad	[ ]
Vía Nacional	[X]		
Vía PCT (fase nacional)	[ ]	Cap. [ ]	Cap. II [ ]

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: Folios: 8 a 210

1.2. Reivindicaciones: Folios: 211 a 226
Folios: 411 a 422 Memorial de 08/06/2005
Folios: 443 a 451 Memorial de 31/01/2007
Folios: 532 a 535 Memorial de 06/06/2007
Folios: 635 y 636 Memorial de 22/12/2009

1.3. Prioridad: US60/188, 555 de 10/03/2000

1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 440 a 455 Memorial de 31/01/2007
Folios: 521 a 547 Memorial de 06/06/2007
Folios: 552 a 587 Memorial de 28/07/2009
Folios: 616 a 648 Memorial de 22/12/2009

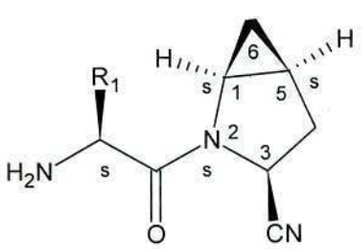
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

"Inhibidores a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidilpeptidasa IV y método"

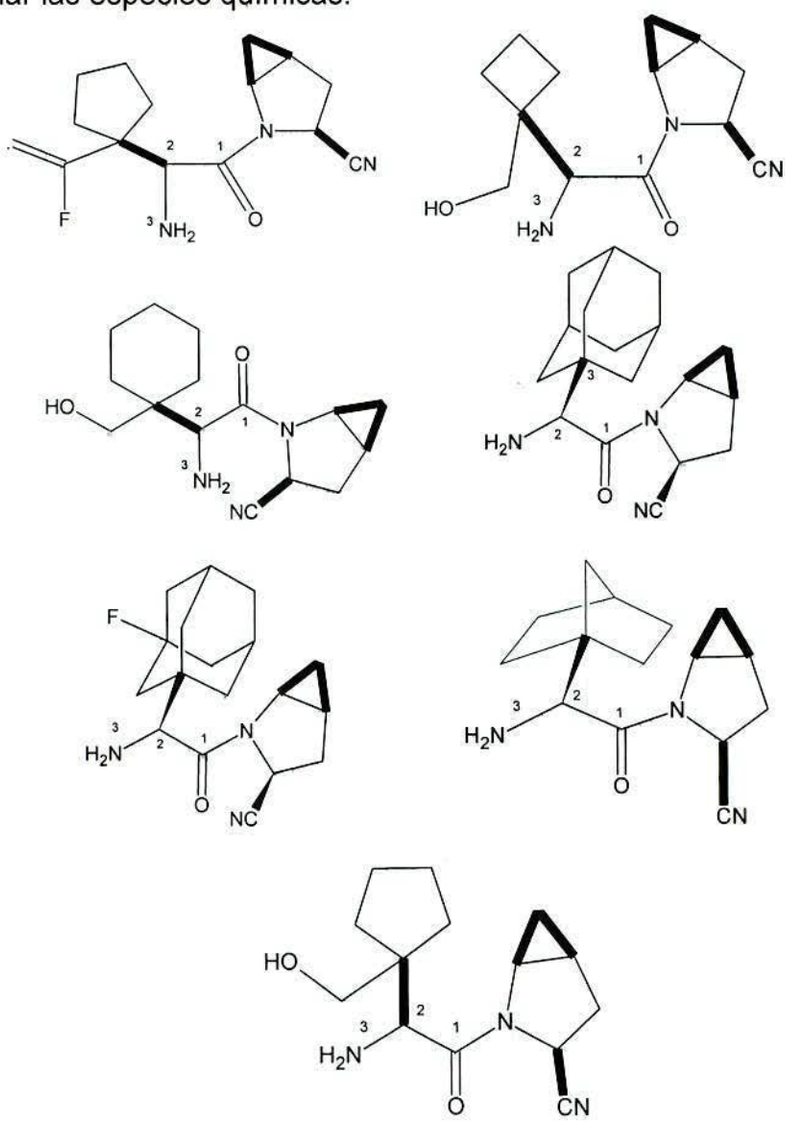
Reivindicaciones:

Reivindicaciones 1 a 4: Se reivindica un compuesto inhibidor DP4 que presenta la estructura:



650

En particular las especies químicas:



Reivindicación 5: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto conforme a las cláusula 1 a 4 y un portador del mismo farmacéuticamente aceptable.

Sustento Descriptivo:

La invención hace referencia a inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-4) a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo, a un método para tratar la diabetes, en especial de tipo II, así como la hiperglicemia, síndrome X, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.

La dipeptidil peptidasa IV es una aminopeptidasa de serina no clásica, enlazada a una membrana la cual se localiza en una variedad de tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón), así como en la circulación en donde la enzima es conocida como CD-26.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K $^{31}/_{435}$** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Descripción *(artículo 28 D. 486)*

La solicitud cumple los presupuestos normativos del artículo 28 de la Decisión 486 toda vez que incluye una descripción clara y completa de la invención para que una persona pueda ejecutarla. Además indica el problema técnico que se resuelve con la presentación de nuevos inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-4) que presentan estructura fusionada de ciclopropil-pirrolidinas sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica. El problema técnico que busca resolver la invención estriba en la necesidad de proveer alternativas terapéuticas para el tratamiento de la diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, entre otras patologías.

3.2 Reivindicaciones (*artículo 30 D. 486*)

Las reivindicaciones 1 a 5 presentes en los folios 635 y 636 definen la materia de manera clara y precisa, toda vez que delimitan su contenido en términos de una nueva estructura fusionada de ciclopropil-pirrolidinas sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica y para la que además se sustenta el efecto técnico en los ensayos de actividad aportados mediante memorial de fecha 22/12/2009, por lo que esta Superintendencia considera que la materia tal y como se encuentra reivindicada cumple con los presupuestos normativos del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención *(artículo 25 D. 486*)

La materia reivindicada corresponde a un grupo de invenciones relacionadas entre sí en virtud del concepto común e inventivo que se concreta en la forma de un nuevo diseño estructural de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica que se destinan al tratamiento de diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, entre otras patologías y las composiciones farmacéuticas que los contienen, por lo que la materia tal y como se encuentra definida cumple a cabalidad con los presupuestos normativos del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención.

5. No es una invención *(artículo 15 D. 486 literal a)-f))*

La materia definida en las cláusulas 1 a 5 de los folios 635 a 636 corresponden a una invención de producto en el sentido estricto de la Decisión 486, toda vez que hacen mención a una nueva serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica que presentan actividad como inhibidores DP-4 y sus composiciones farmacéuticas, por lo que no incurre en ninguna de las exclusiones a la patentabilidad señaladas por el artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad *(artículo 20 D. 486 literal a)-d))*

La nueva serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica y que presentan actividad como inhibidores DP-4 son una invención y no constituyen excepción alguna a la patentabilidad, por lo que superan los presupuestos normativos señalados por el artículo 20 de la Decisión 486, tal y

como se comprueba a partir del contenido y alcance de las cláusulas 1 a 5 de los folios 635 y 636.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso *(artículos 14 y 21 D. 486)*

La materia definida en las cláusulas 1 a 5 de los folios 635 y 636 es una invención de producto correspondiente al sector farmacéutico y se define cumpliendo a cabalidad los presupuestos normativos del artículo 14 de la Decisión 486, dado que no hace referencia a un uso o segundo uso atribuido a sustancias farmacológicamente activas, sino que corresponde a la definición de una nueva serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica y que presentan actividad como inhibidores DP-4 y sus composiciones farmacéuticas.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 10/03/2000, esta Superintendencia logró comprobar que en el estado del arte no existen documentos técnicos que anticipen todos los elementos esenciales y característicos de la serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica y que presentan actividad como inhibidores DP-4, así como sus composiciones farmacéuticas, por lo que tal y como se encuentra definida la materia en los folios 635 y 636 corresponde en sentido estricto a una invención de producto perteneciente al sector farmacéutico.

9. Análisis de patentabilidad (*artículo 14 D. 486*)

9.1 <u>Novedad</u> *(artículo16 D. 486)*

Considerando todos los elementos esenciales y característicos de la serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica, para el manejo de la diabetes, hiperglicemia e hiperinsulinemia, entre otras patologías, y las composiciones farmacéuticas que los contienen, conforme a los folios 635 y 636 cláusulas 1 a 5, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos técnicos que anticipen todas las características esenciales del núcleo estructural, por lo que concluye que la materia tal y como se encuentra definida cumple con el requisito técnico de la Novedad señalado por el artículo 16 de la Decisión 486.

9.2 <u>Nivel inventivo</u> *(artículo18 D. 486)*

Teniendo en cuenta los elementos característicos de la materia reivindicada en los folios 635 y 636, cláusulas 1 a 5, ésta Superintendencia encuentra que no existen documentos a partir de los cuales fuera posible derivar los elementos característicos de la serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica y que presentan actividad como inhibidores DP-4 para el manejo de diabetes, hiperglicemia e hiperinsulinemia y las composiciones medicamentosas que los contienen, así como el efecto técnico asociado.

En consecuencia, la invención no constituye materia obvia a los ojos de una persona versada en la materia, tal y como fue modificada y precisada en los folios 635 y 636, por lo que cumple a cabalidad con el requisito técnico de Nivel Inventivo en los términos del artículo 18 de la Decisión 486.

9.3 <u>Aplicación industrial</u> *(artículo19 D 486)*

La materia reivindicada cumple con el requisito del artículo 19 de la Decisión 486, toda vez que la serie de ciclopropil-pirrolidinas fusionadas y sustituidas en posición 1 por una cadena de 2-amino-propanoilo que vincula el anillo heterocíclico fusionado a una estructura carbocíclica y que presentan actividad como inhibidores DP-4 definidos en las cláusulas 1 a 5 de los folios 635 y 636 se pueden fabricar a escala industrial mediante los procedimientos de síntesis divulgados en la memoria descriptiva de la solicitud y es posible producir las composiciones farmacéuticas que los contienen, en virtud de la capacidad tecnológica de la industria química y farmacéutica.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: **1 a 5** (folios: 635 y 636).

Bogotá, D.C., 23/06/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. **2280**	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. **202044**

654

/103

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación :	**1-18857- -17-0 Fecha: 2010-07-01 09:26:43**
Trámite :	**2 PATENTES**
Evento :	**1 REGDEPOSITO**
Actuación :	**432 COMUNICACTOADM**
Destinatario :	**ALVARO CORREA ORDOÑEZ Folios 1**

Señor (a) (es)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
AVENIDA 82 N0 10 -62, P.6
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 34913
Fecha : 30/06/2010
Expediente : 1-18857
Trámite : 2 PATENTES DE INVENCION
Evento : 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

655

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. 34913
Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 29171

Rad. N° 01-18857

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 08 de marzo del 2001 con el N° 01018857-00000-0000, el doctor Álvaro Correa Ordóñez, en su calidad de apoderado de Bristol – Myers Squibb Company, presentó la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES A BASE DE PIRROLIDINA FUSIONADA CON CICLOPROPILO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y MÉTODO".

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 528 del 30 de mayo del 2003, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10751 y notificado por fijación en lista el 24 de septiembre del 2009 se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 603 a 615 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 01-018857-00015-0000 del 22 de diciembre del 2009, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 5 (Fls. 635 y 636) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"[l]os países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10.
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55 , Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

656

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. № 34913

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 29171

Rad. N° 01-18857

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 5 contenidas en los folios 635 y 636 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la creación titulada:

" INHIBIDORES A BASE DE PIRROLIDINA FUSIONADA CON CICLOPROPILO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y MÉTODO "

Clasificación IPC: *A 61 K 31/435.*

Reivindicaciones: *1 a 5* ***Folios:*** *635 y 636.*

Titular: *BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY.*

Domicilio: *Princeton, New Jersey, Estados Unidos de América.*

Inventores: *Jeffrey A. Robl, Richard B. Sulsky, David J. Augeri, David R. Magnin, Lawrence G. Hamann y David A. Betebenner.*
Prioridad N°: *60/188,555* ***Fecha:*** *10 de marzo del 2000* ***País:*** *US.*

Vigente desde: *08 de marzo del 2001* ***Hasta:*** *08 de marzo del 2021*

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Álvaro Correa Ordóñez, en su calidad de apoderado de Bristol – Myers Squibb Company, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55 , Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No. № 34913

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO No. 29171

Rad. N° 01-18857

contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 30 JUN 2001

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
ÁLVARO CORREA ORDOÑEZ
Avenida 82 N° 10 – 62, Piso 6.
Bogotá D.C.

202021

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10.
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55 , Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERC
EL SECRETARIO GENERAL

Certifica que la Resolución 34913 de fecha 30/06/2010
fué notificado mediante listado número 113
fijado el 12/07/2010 y desfijado el 26/07/2010

658

Superintendencia de Industria y Comercio

Otorga la Patente de Invención a:

Bristol - Myers Squibb Company
Princeton, New Jersey, Estados Unidos de America

A la Creación denominada:

"Inhibidores a base de pirrolidina fusionada con ciclopropilo de dipeptidil peptidasa IV y metodo"

Inventor(es):

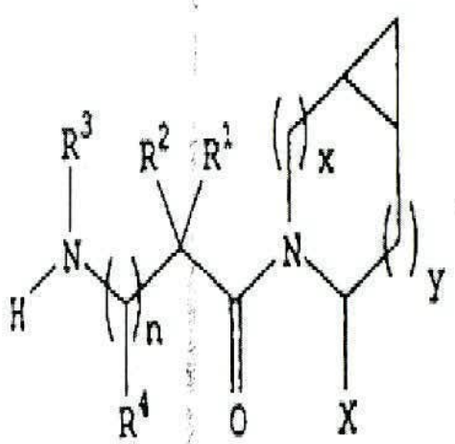
Jeffrey A Robl , Richard B. Sulsky , David J. Augeri , David A. Magnin , Lawrence G. Hamann , David A. Betenenner

Certificado No.:29171

Clasificación Internacional: de Patentes

5 Reivindicaciones
Vigente Desde: 08/03/2001
Hasta: 08/03/2021

Prioridad No: US 60/188.555 10/03/2000



Que la solicitud de Patente de Invención No 1 18857 cumple con los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes, Resolución No. 34913 de 30/06/2010, en testimonio de ello se estampa la firma del funcionario competente y el sello de esta Entidad.

Superintendente de Industria y Comercio

659

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00020-0003
Fecha: 2013-04-01 15:14:51 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.01-018857
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY.** Certificado 29171

Por Resolución No.34913 del 30 de Junio de 2010 ese Despacho concedió el privilegio de Patente de Invención para INHIBIDORES A BASE DE PIRROLIDINA FUSIONADA CON CICLOPROPILO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y METODO, certificado 29171 a nombre de BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY.

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo N°13-0029526 por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 08 de Marzo de 2013 y el 08 de Marzo de 2014.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0029526

Bogotá D.C., Abril 01 de 2013 - 13:31:47

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535283405	01/04/2013	35.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	745.000.00	745.000.00
				$745.000.00

SON: **SETECIENTOS CUARENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00020-0003
Fecha: 2013-04-01 15:14:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00021-0004
Fecha: 2014-03-28 10:37:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act: 411 PRESENTACION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.01-018857
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.** Certificado 29171

Por Resolución No.34913 del 30 de Junio de 2010 ese Despacho concedió el privilegio de Patente de Invención para INHIBIDORES A BASE DE PIRROLIDINA FUSIONADA CON CICLOPROPILO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y METODO, certificado 29171 a nombre de BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 08 de Marzo de 2014 y el 08 de Marzo de 2015.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

662

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0032699

Bogotá D.C., Marzo 26 de 2014 - 09:25:10

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	632728762	25/03/2014	46.297.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	767.000.00	767.000.00
				$767.000.00

==========

SON: **SETECIENTOS SESENTA Y SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00021-0004
Fecha: 2014-03-28 10:37:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00022-0005
Fecha: 2014-05-16 16:27:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 2 TRANSFEREN
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

SOLICITUD
CAMBIO DE TITULAR

21. EXPEDIENTE No. 01- 018857

54. TITULO INHIBIDORES A BASE DE PIRROLIDINA FUSIONDA CON CICLOPROPILO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y METODO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SE-151 85 Södertälje Suecia

74. APODERADO JERONIMO CASTILLO BONILLA

22. BOGOTA D.C.,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00022-0005
Fecha: 2014-05-16 16:27:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 2 TRANSFEREN
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CAMBIO DE TITULAR

1. Identificación del Trámite

- [x] Patente de Invención
- [ ] Patente de Modelo de Utilidad
- [ ] Registro de Diseño Industrial
- [ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [x] Persona Jurídica

ASTRAZENECA AB

Nombre o denominación / Nombre Social

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro [ ] Número _____

Dirección del Representante	Ciudad	
Dirección Electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del representante o apoderado:

CASTILLO BONILLA JERÓNIMO	79.462.057	104167 C.S. Judicatura
Apellidos y Nombre	**Documento de identificación**	**Tarjeta profesional**

Dirección del representante		Ciudad
Calle 93A Nº 14 – 17, Oficina 311		Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
info@pcastillopineda.com	218 23 51	2363493

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación.

4. Datos de la Inscripción INHIBIDORES A BASE DE PIRROLIDINA FUSIONADA CON CICLOPROPILO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y METODO

Número de Certificado: 29171 – Expediente No. 01-018857

Vigencia: Marzo 08, 2021

5. Datos del Trámite

Cambio de Titular

De: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

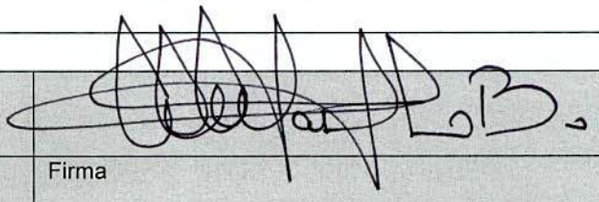
Domicilio: 345 Park Avenue, New York, New York 10154, Estados Unidos de América

A: ASTRAZENECA AB

Domicilio: SE-151 85 Södertälje Suecia

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa.
- [x] Poder, si fuere el caso.
- [x] Documento que respalde la Inscripción, según sea el caso.
- [ ] Documento que acredite el legítimo interés, si fuera el caso

7. Firma	
Nombre del Firmante	Firma
C.C	Tarjeta Profesional

COLOMBIA

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA & ASSOCIATES
P.O. BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

IMPORTANT NOTE
The lodging of this GENERAL POWER with the Patent Office obviates the need of presenting special powers with each individual trade mark application.

FOR P ATENTS AND TRADE MARK.S IN

	Poder General	General Power of Attorney
I Applicant's name	(1) AstraZeneca AB	(1) AstraZeneca AB
2 Applicants' Address	domiciliado en (2) SE-l51 85, Södertälje, Sweden	domiciled in (2) SE-151 85, Södertälje, Sweden

nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Bogotá, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares; solicitar la nulidad de Patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades necesarias, así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, COlnprometer, sustituir, revocar sustituciones, conciliar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

hereby appoint, JERONIMO CASTILLO BONILLA and/or XIMENA BONILLA PEREIRA, and/or AL V ARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Office 3 I I en Bogotá, Colombia, as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, Commercial slogans and Origin Denominations as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of license of exploitation and of license of use referred to said actions, Cance1lation Actions against trademark Registrations, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, pro tests, declarations, appeals, and claims, apply for precautionary measures; apply for the nullity of Patent Inventions, Utility Models, Industrial Designs, as well as for Trademark Registrations before the competent national authority; to accept on OUT behalf and representation tbe assignment of rights of inventions and titles of invention tbat may be done lo us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case that oppositions and/or observations are presented to intervene as complainant and defendant, with all necessary legal faculties, as well as to file jurisdictional processes related to disloyal competition. This power of attorney includes the faculties, to receive, desist, compromise, transact substitute it in a l l or in part, to revoke substitutions, to conciliate, to receive notifications and lo appoint extra-judicial or judicial attorneys.

The Aplicanr's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: In the "(Individual),'. when the signer is a natural person: and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signatures must then be legalized by a Colombian Consular Officer,

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de l. DECLARACIÓN NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural: y en la de "(Sociedades)" cuando es una persona jurídica. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

This Power of Attorney is restricted to the specific cases on the attached schedule only

3 Date

Dado y firmado en (3). .....
.....
.....

Given and signed in (3).....
.....
.....

4 Applicant's signature

4)Signatura (s)

Authorised Signatory
Leah Kerley

Bolagsverket
Swedish Companies Registration Office

CERTIFICATE OF REGISTRATION

Registration number: 556011-7482

Date of registration: 1913-10-31

Company name: AstraZeneca AB

Address:

151 85 SÖDERTÄLJE

Registered office: Södertälje

The company is registered as a public limited liability company

THE COMPANY WAS FORMED
1913-06-18

SHARE CAPITAL

Share capital...: SEK 2,054,029,453.75

Number of shares: 1,643,223,563

Min..: SEK 750,000,000
Max..: SEK 3,000,000,000

BOARD MEMBER, MANAGING DIRECTOR
650102-5115 Jacke, Jan-Olof Anders, Blomstervägen 6, 429 35 KULLAVIK

BOARD MEMBER, CHAIR OF THE BOARD
590523 Soriot, Pascal, 2 Kingdom Street, W2 6BD, STORBRITANNIEN OCH NORDIRLAND

BOARD MEMBERS
700629-0519 Alfredsson, Per David, Gamens väg 16, 647 35 MARIEFRED
641016-7149 Bertlin Persson, Yvonne Louise, Fendergatan 8, 120 71 STOCKHOLM
710415-7537 Hygrell, Jan Benny, Marielundsvägen 12, 647 35 MARIEFRED
Employee representative
680417-0246 Linnér, Malin Birgitta, Vallmostigen 55, 153 31 JÄRNA
Employee representative

DEPUTY BOARD MEMBERS
781016-0015 Bogicevic, Milan Johannes, Klockarvägen 113,

CONTD.

Bolagsverket
Swedish Companies Registration Office

CERTIFICATE OF REGISTRATION

Registration number: 556011-7482

Date of registration: 1913-10-31

Company name: AstraZeneca AB

151 61 SÖDERTÄLJE
Employee representative
640615-4341 Illiano, Aina Nicoletta, Burggreveplatsen 5,
411 03 GÖTEBORG
Employee representative

SPECIALLY AUTHORIZED SIGNATORIES

660503-1217 Bergkvist, Erik Jesper, c/o AstraZeneca AB,
151 85 SÖDERTÄLJE
590330-2932 Berglund, Mats Peter, Kuttergatan 17,
426 76 VÄSTRA FRÖLUNDA
690717-6207 Eriksson, Karin Christina, Lillsvängen 49, 129 42 HÄGERSTEN
650722-7319 Fernandez Fernandez, Alberto, Lundgrensgatan 12,
412 56 GÖTEBORG
600926-5536 Karlsson, Sven Lars Gustaf, Gulmåravägen 3,
438 33 LANDVETTER
661128 Kemp, Adrian Charles Noel, AstraZeneca PLC,
2 Kingdom Street, W2 6BD LONDON,
STORBRITANNIEN OCH NORDIRLAND
610621-3272 Kraan, Maarten Cornelis, Bäckströms väg 5,
421 67 VÄSTRA FRÖLUNDA
580712-5116 Linde, Carl Fredrik Johannes, Bisamgränd 8, 187 35 TÄBY
780521-9032 Mcdonald, Benjamin Charles, c/o AstraZeneca AB,
Pepparedsleden 1, 431 83 MÖLNDAL
590725 Mohr, Stephen Frederick,
AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike,
A2C-716, Wilmington, DE 19803, USA
550630-0333 Nyström, Carl Peter Bertrand, Utlandagatan 10 lgh 1002,
412 61 GÖTEBORG
641116 Pott, Jeffrey Alan, AstraZeneca PLC, 2 Kingdom Street,
W2 6BD LONDON, STORBRITANNIEN OCH NORDIRLAND
660917-4492 Schindler, Marcus, Hovås Intagsväg 2, 436 55 HOVÅS
670303-0152 Wallqvist, Lars Peter, Prinsessvägen 4, 131 46 NACKA

AUDITORS

556043-4465 KPMG AB, Box 16106, 103 23 STOCKHOLM
Represented by: 580711-2098

PRINCIPALLY RESPONSIBLE AUDITOR

580711-2098 Wallquist, Cronie Sten Leo, c/o KPMG AB, 103 23 STOCKHOLM

CONTD.

Bolagsverket
Swedish Companies Registration Office

CERTIFICATE OF REGISTRATION

Registration number: 556011-7482

Date of registration: 1913-10-31

Company name: AstraZeneca AB

SIGNATORY POWER
In addition to the board of directors,
Alfredsson, Per David
Bergkvist, Erik Jesper
Berglund, Mats Peter
Bertlin Persson, Yvonne Louise
Eriksson, Karin Christina
Fernandez Fernandez, Alberto
Jacke, Jan-Olof Anders
Karlsson, Sven Lars Gustaf
Kemp, Adrian Charles Noel
Kraan, Maarten Cornelis
Linde, Carl Fredrik Johannes
Mcdonald, Benjamin Charles
Mohr, Stephen Frederick
Nyström, Carl Peter Bertrand
Pott, Jeffrey Alan
Schindler, Marcus
Soriot, Pascal
Wallqvist, Lars Peter
individually,
are entitled to sign on behalf of the company.

ARTICLES OF ASSOCIATION
Date of the latest change: 2005-12-19

SECONDARY NAMES
Astra

FINANCIAL YEAR
Registered financial year: 0101 - 1231
Latest annual report submitted covers financial period 20120101-20121231

DATE OF REGISTRATION OF CURRENT AND PREVIOUS COMPANY NAMES
2000-01-03 AstraZeneca AB
1994-06-20 Astra Aktiebolag
1966-05-12 Aktiebolaget Astra
1913-10-31 Aktiebolaget Astra, Apotekarnas Kemiska Fabriker

CONTD.

COLOMBIA

DEED OF ASSIGMENT

BETWEEN: **Bristol-Myers Squibb Company**

A company organised and existing under the laws of **Delaware, USA**
Of **345 Park Avenue New York, New York 10154, USA**

(hereinafter called "the Assignor") of the part

AND: **AstraZeneca AB**

A company organised and existing under the laws of **Sweden**
Of **Vastra Malarehamnen 9 Södertälje, SE-151 85 Sweden**

(hereinafter called "the Assignee") of the other part

WHEREAS:

(a) The Assignor is the proprietor of the patent/s (hereinafter called "the said patent/s short particulars of which are set out in the schedule hereto

(b) The Assignor and the Assignee have agreed that the said patent/s shall be assigned and transferred to the Assignee

NOW THIS DEED WITNESSETH AND IT IS HEREBY AGREED AND DECLARED As follows:

For good and sufficient consideration, receipt of which is hereby acknowledged the Assignor hereby assigns unto the Assignee its successors and assigns all its right title and interest in and to the said patent/s with the goodwill of the business of the Assignor concerned in the goods in respect of which the said patent/s is/are registered to hold the same unto the Assignee absolutely

This assignment is deemed to have become effective as from **1st February 2014**

THE SCHEDULE above referred to patent/s:

[Please see the attached schedule]

Executed by the said (assignor)
NAME **Bristol-Myers Squibb Company**

By: .....
Name:
Position:
Date: 21 March 2014

Executed by the said (assignee)
NAME **AstraZeneca AB**

By: .....
Name:
Position: Authorised Signatory
Date: Leah Kerley
21 March 2014

Schedule

Country	Application Number	IP Grant Number
Colombia	06120205	22642
Colombia	04115963	12791
Colombia	01018857	198A

670

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0052192

Bogotá D.C., Mayo 16 de 2014 - 16:13:02

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636203400	16/05/2014	834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	278.000.00	278.000.00
				$278.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00022-0005
Fecha: 2014-05-16 16:27:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 2 TRANSFEREN
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

8

671

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00023-0006
Fecha: 2015-03-31 10:25:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.01-018857
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **ASTRAZENECA AB.**
Certificado 29171

Por Resolución No.34913 del 30 de Junio de 2010 ese Despacho concedió el privilegio de Patente de Invención para INHIBIDORES A BASE DE PIRROLIDINA FUSIONADA CON CICLOPROPILO DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV Y METODO, certificado 29171 a nombre de ASTRAZENECA AB.

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 08 de Marzo de 2015 y el 08 de Marzo de 2016.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

1

672

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0035500

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2015 - 17:43:28

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	227295003	27/03/2015	49.671.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	790.000.00	790.000.00
				$790.000.00

SON: **SETECIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00023-0006
Fecha: 2015-03-31 10:25:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

2

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00024-0007
Fecha: 2016-03-30 10:15:20 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

673
A

XF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.01-018857
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **ASTRAZENECA AB.** Certificado 29171

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 08 de Marzo de 2016 y el 08 de Marzo de 2017.

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

674

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0028802

Bogotá D.C., Marzo 29 de 2016 - 08:09:45

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	777262592	28/03/2016	70.825.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	983.000.00	983.000.00
				$983.000.00

SON: **NOVECIENTOS OCHENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-018857- -00024-0007
Fecha: 2016-03-30 10:15:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 2 PATENTES Eve: 323 ANUALIDADES
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

Pedro Castillo Pineda & Asociados
ABOGADOS

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2017/0002843 Folios :2
Dependencia:2020 Fecha:2017-03-27 10:32:32
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado:01018857

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: PAGO DE ANUALIDAD-EXPEDIENTE No.01-018857
Solicitud de Patente de Invención a nombre de **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY.** Certificado 29171

Para cumplir con lo dispuesto por el artículo 80 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, adjunto el recibo Nº por concepto de la tasa anual para el mantenimiento de la patente, correspondiente al periodo comprendido entre el 08 de Marzo de 2017 y el 08 de Marzo de 2018.

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2017/0002843 Folios :2
Dependencia:2020 Fecha:2017-03-27 10:33:00
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado:01018857

Atentamente,

JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057Bogotá
T.P. 104167 C.S. Judicatura

Calle 93A No. 14-17 Of-311 Tels-2363409-2363493 Fax-2182351
E-mail: info@pcastillopineda.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 17 - 0022303

Bogotï¿½ D.C., Marzo 23 de 2017 - 16:27:38

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	794265135	23/03/2017	95.293.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE INVENCION	1.396.000.00	1.396.000.00
				$1.396.000.00

SON: **UN MILLON TRESCIENTOS NOVENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

ecibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2017/0002843 **Folios :** 2
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2017-03-27 10:32:32
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado: 01018857

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicado: NC2017/0002843 **Folios :** 2
Dependencia: 2020 **Fecha:** 2017-03-27 10:33:00
Tipo aplicación: Anualidad
Número referenciado: 01018857