



CSA836150



Organización y
Digitalización CSA Ltda.

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-92662

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: (R)-2-(4-CICLOPROPANSULFONIL-FENIL)-N-PIRAZIN-2-IL-3-
(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA CRISTALINA

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 29 de Julio de 2010

P2010/000075

Nombre Inven-

2010-07-29

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092662-00000-0000

Fecha: 2010-07-29 17:10:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Lve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000075

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ELI LILLY AND COMPANY**

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-23 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Jeanette Tower DUNLAP; 2) Gregory Alan SON

Dirección: 1 y 2) Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center,
Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/030241 Fecha Enero 7, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/091634 Fecha Julio 23, 2009

6

Título (54) (R)-2-(4-CICLOPROPANSULFONIL-FENIL)-N-PIRAZIN-2-IL-3-
(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA CRISTALINA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/497, C07D 405/12, A61P 3/10

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 15, 2008

(31) Número de Solicitud

61/021.133

9

Comprobante de pago No. 10-61318 Fecha Julio 23 de 2010

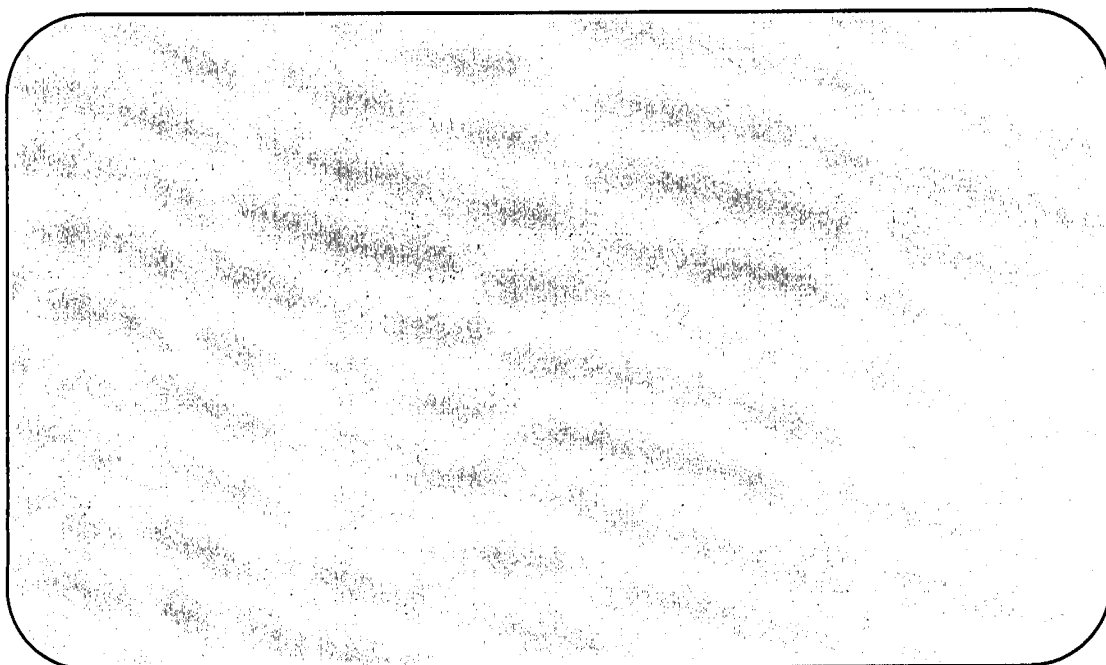
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 06-110817
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLARTE

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/030939

CHRISTOPH MARTIN DEHNHARDT
423 East 83rd Street, Apt. 4E,
New York, NY 10028
Estados unidos de America
Nacionalidad: Alemana

ARANAPAKAM MUDUMBAI VENKATESAN
97-07 63rd Road, #9K,
Rego Park, NY 11374
Estados unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

EFREN GUILLERMO DELOS SANTOS
38 Birchwood Terrace,
Nanuet, NY 10954
Estados unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

ZECHENG CHEN
2 Westgate Boulevard,
New City, New York 10956
Estados unidos de America
Nacionalidad: China

OSVALDO DOS SANTOS
35-15 34th Street, Apt. B22,
Astoria, New York 11106
Estados unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

NATASJA BROOIJMANS
221 East 76th Street, Apt. 4B,
New York, New York 10021
Estados unidos de America
Nacionalidad: Holandesa

H

ARIE ZASK
21 East 90th Street,
New York, New York 10128
Estados unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

JEROEN CUNERA VERHEIJEN
154 Schunnemunk Road,
Highland Mills, New York 10930
Estados unidos de America
Nacionalidad: Holandesa

SEMIRAMIS AYRAL-KALOUSTIAN
484 Carrollwood Drive,
Tarrytown, New York 10591
Estados unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-092662- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 61,318
FECHA : JULIO 28 DE 2010

Fecha: 2010-07-29 17:10:27 Dep: 2020 DIR NULVASCH
Tra: 11 PATENTEIIII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 109

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISSEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	379540140	28/07/2010	4,096,000.00

***** CONCEPTO *****

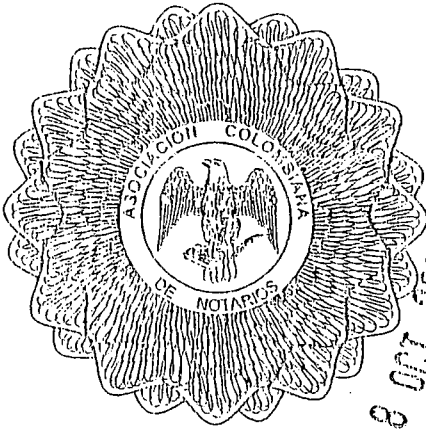
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

WIK 9397304



28 OCT. 2008

ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintiocho -- (28) días del mes de
Octubre -- -- del año dos mil ocho
(2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO
OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad,
vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía
número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal
vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y
sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY, AND COMPANY, domiciliado en Lilly
Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003-----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United States of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

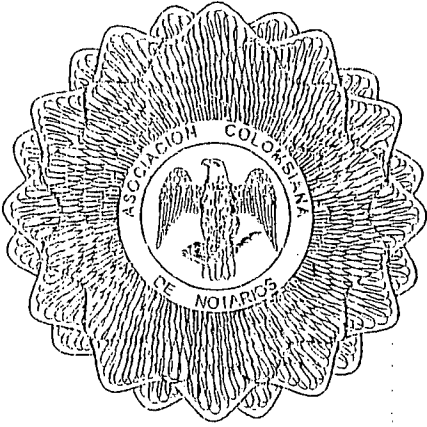
Todd Rokita Secretario de Estado-----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana-----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente.-----
- The Statehouse, Indianápolis, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283-----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson
Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación,
Bogotá 28 de julio-2003.-----

MAKLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-
Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

8

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17
de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita

Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana

Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3203

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--
Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

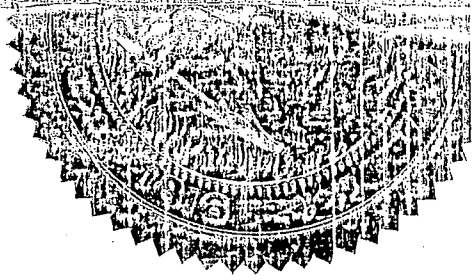
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

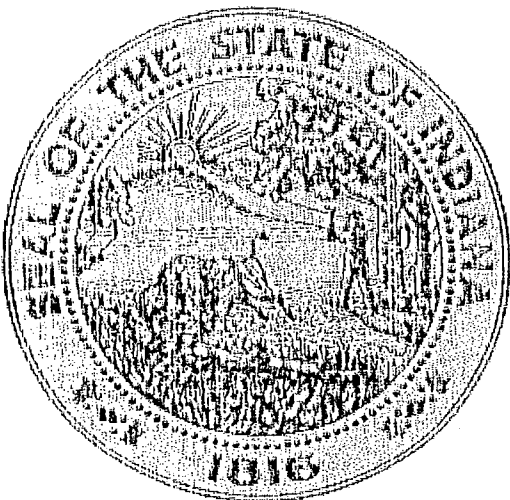
Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Todd Rokita

Indiana Secretary of State



*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTER AISBECK

OLARIE AISBECK & FRIEDL, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 630-6200
Fax: +57-1 630-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

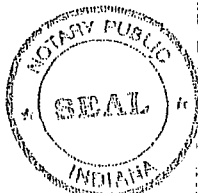
3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscrió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

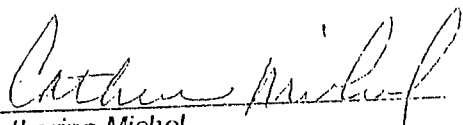
4. Que

con sede principal ubicada en

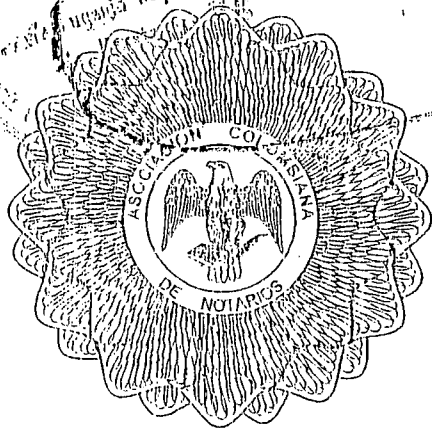
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 y WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte García

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ

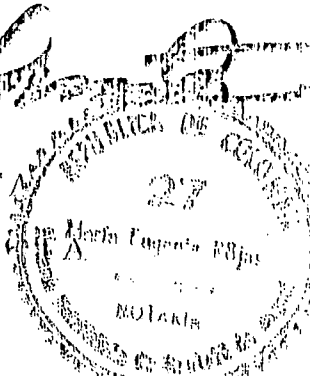
TEL: 601-7700

María Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



CESIÓN

CONSIDERANDO QUE,

Jeanette Tower DUNLAP, 5914 Woodhaven Ridge Court, Louisville, Kentucky 40291, ciudadano de Estados Unidos.

Gregory Alan STEPHENSON, 11164 Muirfield Trace, Fishers, Indiana 46037, ciudadano de Estados Unidos.

son inventores o co-inventores (con las personas listadas anteriormente) de una invención que es el objeto de una solicitud de patente ("Solicitud") la cual se titula **Propionamide (4-ciclopropanosulfonil-fenil)- N- pyrazin -2-y1-3-(tetrahidropiran -4-y1)**, que contiene (21) páginas y (2) hojas de dibujos, y la cual:

- ☐ está siendo presentada:
- ☒ se presentó:
 - ☒ en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
 - ☐ en la Oficina de Patentes del Reino Unido
 - ☐ en la Oficina de Patentes Europea
 - ☐ en la Oficina de Patentes de España como una Solicitud Europea
 - ☐ como una solicitud internacional bajo el Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT"), con la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos que actúa como Oficina Receptora

el 15 de enero de 2003, y número de serie acordado 61/021133;

y

CONSIDERANDO QUE ELI LILLY AND COMPANY, una corporación de Indiana que tiene su principal lugar de negocios en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285, desea adquirir el interés completo en todas las invenciones descritas en tal Solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de mi empleo, cualesquiera acuerdos relacionados con esto, u otra consideración buena y valiosa, la recepción de la cual es por esto conocida. Por esto transfiero a Eli Lilly and Company, sus sucesores y cesionarios (colectivamente "Lilly") mi entero derecho, título e interés en, a y bajo la Solicitud, incluyendo todos los derechos de prioridad para otros países que resulten del mismo, todas las invenciones descritas en ésta, y cualesquiera o todas solicitudes de patente presentes o futuras a tales invenciones que pueden ser presentadas en cualquier país, incluso de, pero sin limitarse a, continuaciones, continuaciones en parte, divisiones, sustituciones, reexaminaciones, reexpediciones, solicitudes internacionales presentadas bajo el PCT, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos subsecuente que reivindican alguna o todas de esta invención, certificados de adición, modelos de utilidad, patentes pequeñas, así como también toda propiedad intelectual diferente relacionada con la Solicitud, incluso de, pero sin limitarse a, certificados de protección suplementaria; y cualesquiera extensiones de término de patente relacionada las cuales se pueden solicitar para Carta Patente con respecto a la Solicitud; todo lo anterior será mantenido y aprovechado por Lilly para su propio uso y aprovechamiento para los fines completos del término o términos para los cuales tal Carta Patente y derechos de propiedad intelectual relacionados pueden ser otorgados, tan completa y enteramente como los mismos podrían haber sido mantenidos y aprovechados por mí, esta Cesión y venta a Lilly no habrían sido hechas.

Manuel R.

13

Para mí y para mis herederos, sucesores y representantes legales, Convengo que no ha sido ni se hará o interpondrá cesión, venta, acuerdo o gravamen en el cual estaría en conflicto con esta Cesión.

Para mí y para mis herederos, sucesores y representantes legales, Convengo y acuerdo con Lilly que a petición mía y que, sin consideración adicional que aquella pague ahora, pero a la expensa de Lilly; (i) ejecutarán solicitudes original, provisional, sustituida, continuación, divisional, continuación en parte, reexaminada, o reexpedida, especificaciones enmendadas, o declaraciones o juramentos legítimos para tal solicitud; (ii) comunicarán a Lilly cualesquiera hechos conocidos para mí o relacionándolos a tales invenciones o la historia de los mismos; (iii) ejecutarán declaraciones preliminares y testificarán en cualesquiera procedimientos de interferencia, procedimientos de descubrimiento de litigación y deposiciones, oposiciones, procedimientos de cancelación, disputas de prioridad, procedimientos de uso público, procedimientos de agencia administrativa, litigación y otras acciones legales y similares; (iv) ejecutarán y proporcionarán cualesquiera documentos de solicitud, declaraciones juradas, declaraciones, cesiones, u otros instrumentos; y (v) todos actos diferentes en los cuales, en la opinión del consejo para Lilly, puede ser necesario o deseable asegurar la concesión de Carta Patente y propiedad intelectual relacionada a Lilly o sus candidatos, en los Estados Unidos y en todos los países diferentes donde Lilly puede desear tener tales invenciones, o cualquiera de ellas, patentadas, con especificaciones y reivindicaciones en tal forma que sea aprobada por el consejo de Lilly y conceder y confirmar en Lilly o sus candidatos el total y completo título legal y equitativo a tales Cartas Patente y propiedad intelectual relacionada.

He ejecutado esta cesión en la fecha indicada posteriormente.

Octubre 12 de 2008
Fecha

(rúbrica)
Jeanette Tower DUNLAP

Documento No. X-17841

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE,

Jeanette Tower DUNLAP, 5914 Woodhaven Ridge Court, Louisville, Kentucky 40291, ciudadano de Estados Unidos.

Gregory Alan STEPHENSON, 11164 Muirfield Trace, Fishers, Indiana 46037, ciudadano de Estados Unidos.

son inventores o co-inventores (con las personas listadas anteriormente) de una invención que es el objeto de una solicitud de patente ("Solicitud") la cual se titula **Propionamide (4-ciclopropanolsulfoni- fenil)- N- pirazin -2-y1-3-(tetrahydropiran -4-yl)**, que contiene (21) páginas y (2) hojas de dibujos, y la cual:

- ☐ está siendo presentada:
- ☒ se presentó:
 - ☒ en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
 - ☐ en la Oficina de Patentes del Reino Unido
 - ☐ en la Oficina de Patentes Europea
 - ☐ en la Oficina de Patentes de España como una Solicitud Europea
 - ☐ como una solicitud internacional bajo el Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT"), con la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos que actúa como Oficina Receptora

RECEIVED OCT 15 2008
OFFICE OF THE COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
WASHINGTON, D.C. 20530
TEL: (202) 291-4000
FAX: (202) 291-4001
WWW.USPTO.GOV

el 15 de enero de 2008 y número de serie acordado 61/021133:

y

CONSIDERANDO QUE ELI LILLY AND COMPANY, una corporación de Indiana que tiene su principal lugar de negocios en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285, desea adquirir el interés completo en todas las invenciones descritas en tal Solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de mi empleo, cualesquiera acuerdos relacionados con esto, u otra consideración buena y valiosa, la recepción de la cual es por esto conocida. Por esto transfiero a Eli Lilly and Company, sus sucesores y cesionarios (colectivamente "Lilly") mi entero derecho, título e interés en, a y bajo la Solicitud, incluyendo todos los derechos de prioridad para otros países que resulten del mismo, todas las invenciones descritas en ésta, y cualesquiera o todas solicitudes de patente presentes o futuras a tales invenciones que pueden ser presentadas en cualquier país, incluso de, pero sin limitarse a, continuaciones, continuaciones en parte, divisiones, sustituciones, reexaminaciones, reexpediciones, solicitudes internacionales presentadas bajo el PCT, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos subsecuente que reivindican alguna o todas de esta invención, certificados de adición, modelos de utilidad, patentes pequeñas, así como también toda propiedad intelectual diferente relacionada con la Solicitud, incluso de, pero sin limitarse a, certificados de protección suplementaria; y cualesquiera extensiones de término de patente relacionada las cuales se pueden solicitar para Carta Patente con respecto a la Solicitud; todo lo anterior será mantenido y aprovechado por Lilly para su propio uso y aprovechamiento para los fines completos del término o términos para los cuales tal Carta Patente y derechos de propiedad intelectual relacionados pueden ser otorgados, tan completa y enteramente como los mismos podrían haber sido mantenidos y aprovechados por mí, esta Cesión y venta a Lilly no habrían sido hechas.

Para mí y para mis herederos, sucesores y representantes legales, Convengo que no ha sido ni se hará o interpondrá cesión, venta, acuerdo o gravamen en el cual estaría en conflicto con esta Cesión.

Para mí y para mis herederos, sucesores y representantes legales, Convengo y acuerdo con Lilly que a petición mía y que, sin consideración adicional que aquella pague ahora, pero a la expensa de Lilly; (i) ejecutarán solicitudes original, provisional, sustituida, continuación, divisional, continuación en parte, reexaminada, o reexpedida, especificaciones enmendadas, o declaraciones o juramentos legítimos para tal solicitud; (ii) comunicarán a Lilly cualesquiera hechos conocidos para mí o relacionándolos a tales invenciones o la historia de los mismos; (iii) ejecutarán declaraciones preliminares y testificarán en cualesquiera procedimientos de interferencia, procedimientos de descubrimiento de litigación y deposiciones, oposiciones, procedimientos de cancelación, disputas de prioridad, procedimientos de uso público, procedimientos de agencia administrativa, litigación y otras acciones legales y similares; (iv) ejecutarán y proporcionarán cualesquiera documentos de solicitud, declaraciones juradas, declaraciones, cesiones, u otros instrumentos; y (v) todos actos diferentes en los cuales, en la opinión del consejo para Lilly, puede ser necesario o deseable asegurar la concesión de Carta Patente y propiedad intelectual relacionada a Lilly o sus candidatos, en los Estados Unidos y en todos los países diferentes donde Lilly puede desear tener tales invenciones, o cualquiera de ellas, patentadas, con especificaciones y reivindicaciones en tal forma que sea aprobada por el consejo de Lilly y conceder y confirmar en Lilly o sus candidatos el total y completo título legal y equitativo a tales Cartas Patente y propiedad intelectual relacionada.

He ejecutado esta cesión en la fecha indicada posteriormente.

Octubre 14 de 2008
Fecha

(rúbrica)
Gregory Alan STEPHENSON

MAURICE DE URBES V.
ADJUTOR & INTERPRETE OFICIAL
DE LOS ESPAÑOL A INGLÉS
1725 - 1728

Secretaria de Estado
Estado de Indiana
APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: April L. Pratt
3. Que actuó en su calidad de Notario Público y para el Condado de Johnson
4. Lleva el sello del Notario Público del estado de Indiana

Se certifico

5. Indianápolis, Indiana
6. El 25 de mayo de 2010
7. Por parte del secretario de Estado de Indiana.
8. Bajo el Número **A2010-16297**
9. Lleva el Sello
10. Firmado por Todd Rokita,
Secretario del Estado de Indiana.

CERTIFICADO DE CONSENTIMIENTO

Estado de: Indiana

Condado de Marion

Yo, April Pratt, un Notario Público debidamente comisionado en el Condado de Johnson, Estado de Indiana, Estados Unidos de América, por la presente certifico que el documento adjunto identificado como una cesión entre los cedentes Jeanette Tower DUNLAP y Gregory Alan STEPHENSON y el cesionario ELI LILLY AND COMPANY, de mi conocimiento es una copia fiel y verdadera del documento original.

Firmado el día 20 de Mayo de 2010

(firmado: April L. Pratt)
Notario Público
Mi comisión vence el 2 de noviembre de 2012
Residente del condado de Johnson

Notario Público V.
April L. Pratt
Notario Público V.
April L. Pratt
Notario Público V.
April L. Pratt

161853
Notario Público
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2010 JUN 22 P 12:13
EFFECT OF LOCALIZACIONES
BOGOTA D.C.

16

ASSIGNMENT

WHEREAS,

Jeanette Tower DUNLAP, 5914 Woodhaven Ridge Court, Louisville, Kentucky 40291, United States Citizen

Gregory Alan STEPHENSON, 11164 Muirfield Trace, Fishers, Indiana 46037, United States Citizen

are inventors or co-inventors (with the persons listed above) of an invention that is the subject of a patent application ("Application") which is entitled Crystalline (R)-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide, containing twenty-one (21) pages and two (2) sheets of drawings, and which:

☐ is being filed:

☒ was filed:

☒ in the United States Patent and Trademark Office

☐ in the United Kingdom Patent Office

☐ in the European Patent Office

☐ in the Spanish Patent Office as a European Application

☐ as an international application under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), with United States Patent and Trademark Office acting as Receiving Office

on January 15, 2008 and accorded serial number 61/021133;

and

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, wishes to acquire the entire interest in all inventions disclosed in such Application;

NOW, THEREFORE, in consideration of my employment, any agreements related thereto, or other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I hereby assign to Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively "Lilly") my entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in any country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, reexaminations, reissues, international applications filed under the PCT, United States provisional patent applications, subsequent United States provisional patent applications claiming some or all of this invention, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates; and any related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may

Gregory Alan STEPHENSON

ASSIGNMENT

WHEREAS,

Jeanette Tower DUNLAP, 5914 Woodhaven Ridge Court, Louisville, Kentucky 40291, United States Citizen

Gregory Alan STEPHENSON, 11164 Muirfield Trace, Fishers, Indiana 46037, United States Citizen

are inventors or co-inventors (with the persons listed above) of an invention that is the subject of a patent application ("Application") which is entitled Crystalline (R)-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide, containing twenty-one (21) pages and two (2) sheets of drawings, and which:

☐ is being filed:

☒ was filed:

☒ in the United States Patent and Trademark Office

☐ in the United Kingdom Patent Office

☐ in the European Patent Office

☐ in the Spanish Patent Office as a European Application

☐ as an international application under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), with United States Patent and Trademark Office acting as Receiving Office

on January 15, 2008 and accorded serial number 61/021133;

and

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, wishes to acquire the entire interest in all inventions disclosed in such Application;

NOW, THEREFORE, in consideration of my employment, any agreements related thereto, or other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I hereby assign to Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively "Lilly") my entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in any country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, reexaminations, reissues, international applications filed under the PCT, United States provisional patent applications, subsequent United States provisional patent applications claiming some or all of this invention, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates; and any related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may

be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me had this Assignment and sale to Lilly not been made.

For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I further covenant and agree with Lilly that upon request I and they will, without further consideration than that now paid, but at the expense of Lilly: (i) execute original, provisional, substitute, continuation, divisional, continuation-in-part, reexamined, or reissued applications, amended specifications, or rightful declarations or oaths for such application; (ii) communicate to Lilly any facts known to me or them relating to such inventions or the history thereof; (iii) execute preliminary statements and testify in any interference proceedings, litigation discovery proceedings and depositions, oppositions, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, administrative agency proceedings, litigation and other court actions and the like; (iv) execute and deliver any application papers, affidavits, declarations, assignments, or other instruments; and (v) do all other acts which, in the opinion of counsel for Lilly, may be necessary or desirable to secure the grant of Letters Patent and related intellectual property to Lilly or its nominees, in the United States and in all other countries where Lilly may desire to have such inventions, or any of them, patented, with specifications and claims in such form as shall be approved by counsel for Lilly and to vest and confirm in Lilly or its nominees the full and complete legal and equitable title to all such Letters Patent and related intellectual property.

I have executed this assignment on the date indicated below.

Date

Jeanette Tower DUNLAP

Oct 14, 2003
Date

Gregory Alan Stephenson
Gregory Alan STEPHENSON

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

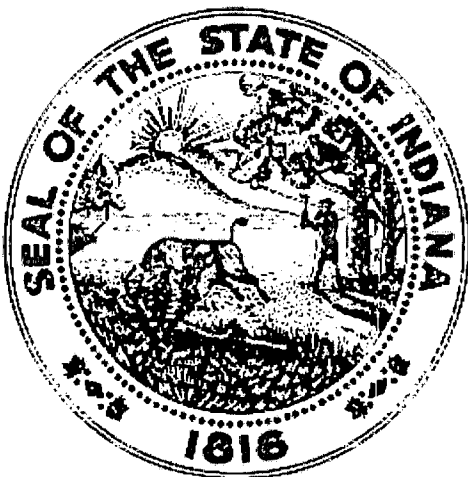
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *April L. Pratt*
3. acting in the capacity of notary public in & for *Johnson* County
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

CERTIFIED

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *Twenty Fifth* day of *May, 2010*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2010 - 16297
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Todd Rokita
Indiana Secretary of State

Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

CERTIFICATE OF CONFORMITY

21

STATE OF INDIANA
COUNTY OF MARION

I, April Pratt, a Notary Public duly commissioned in the county of Johnson, State of Indiana, United States of America, do hereby certify that the attached document(s) identified as an assignment between assignor(s) Jeanette Tower DUNLAP and Gregory Alan STEPHENSON and assignee, Eli Lilly and Company, is an exact copy of the original document.

Signed this 20 day of May 2010

April L. Pratt
NOTARY PUBLIC
April L. Pratt
My Commission Expires
November 2, 2012
Resident of Johnson County

(SEAL)

22

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 July 2009 (23.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/091634 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/497 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/030241 ✓

(22) International Filing Date: 7 January 2009 (07.01.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/021,133 ✓ 15 January 2008 (15.01.2008) ✓ US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and ✓

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUNLAP, Jeanette, Tower [US/US]; Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US); STEPHENSON, Gregory, Alan [US/US]; Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(74) Agent: MYERS, James, B.; Eli Lilly And Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

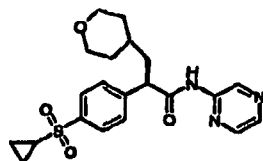
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(54) Title: CRYSTALLINE 2-(4-CYCLOPROPANESULFONYL-PHENYL)-N-PYRAZIN-2-YL-3-(TETRAHYDRO-PYRAN-4-YL)-PROPIONAMIDE



CPTP

(57) Abstract: Crystalline R-2-(4-cyclopropanesulfonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide and methods of its preparation and use are disclosed.

WO 2009/091634 A1

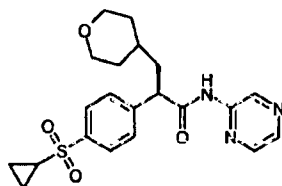
23

Crystalline (R)-2-(4-cyclopropanesulfonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide

The present invention provides a crystalline form of R-2-(4-cyclopropanesulfonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide and a process for preparing the crystalline compound.

Diabetes is a growing at alarming proportions worldwide. The body's ability to produce sufficiently quantities and/or effectively use insulin to metabolize glucose results in a plethora of adverse conditions. Glucokinase is important in regulation of plasma glucose levels. It is thought that glucokinase activators (GK activators) increase a body's sensitivity to glucose. Consequently, GK activators are thought to be effective in the treatment of hyperglycemia, insulin resistance, and diabetes, particularly in type II diabetes.

The compound, R-2-(4-cyclopropanesulfonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide (herein after CPTP), illustrated below is useful as a Glucokinase (GK) activator as disclosed in WO2004/072031.



CPTP

Amorphous CPTP can be prepared according to the procedures disclosed in that published PCT application and in WO2006/016178. However, the physical properties of the amorphous free base form make it highly undesirable for commercial processing and formulating into a pharmaceutically elegant drug product. The amorphous free base exhibits limited thermal stability and must be stored cold to inhibit degradation. Further the amorphous free base material is hygroscopic at ambient temperatures requiring storage in sealed containers to minimize adventitious introduction of moisture. Further the amorphous free base is not free a flowing powder, but is at best characterized as a "sticky" solid, which can entrap solvents and other impurities, and tends to clump together hindering processing and drug formulation.

24

These properties limit use of the amorphous material in solid, oral formulations. Similarly when a liquid formation is required, it may be necessary to dissolve or suspend the amorphous material in the pharmaceutically acceptable diluent just prior to dispensing or administration. These procedures add costs and limit the applicability or practicality of certain formulations.

Preparation of acid addition salts of CPTP is also challenging because of the relative low basicity of the amines in the compound. This limits the choice of suitable acids to the more acidic acids, which can cause decomposition of CPTP over time. This and other physical characteristics of CPTP have hampered attempts to prepare an isolatable, stable crystalline material.

A significant need exists for more effective treatment and control of hyperglycemia, insulin resistance, and diabetes. Further, there is a need to provide GK active compounds that are more stable, more readily purified, and more/or easily formulated into drug products. The present invention addresses these needs and provides related advantages as well.

In one form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å), which comprises peaks at a) 11.5° and 19.0° $\pm$ 0.1° in 2 θ ; or b) 11.5°, 17.1°, 19.0°, and 26.6° $\pm$ 0.1° in 2 θ ; or c) 11.5°, 17.1°, 19.0°, 26.6°, 29.4°, 15.0° $\pm$ 0.1°, 16.5° $\pm$ 0.1°, and 20.7° $\pm$ 0.1° in 2 θ .

In one form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å), which comprises peaks at 11.5° and 19.0° $\pm$ 0.1° in 2 θ . In another form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide, which further comprises peaks at 17.1° and 26.6° $\pm$ 0.1° in 2 θ , and/or which further comprises peaks at 29.4°, 15.0°, 16.5°, and 20.7° $\pm$ 0.1° in 2 θ .

In one form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by a solid state NMR pattern, which comprises peaks, relative to

25

adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) at δ 172.8, 49.7, and 43.5 $\pm$ 0.1 ppm. In another form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide, which further comprises peaks at δ 144.7 and 140.2 $\pm$ 0.1 ppm, and/or δ 6.5, and 5.6 $\pm$ 0.1 ppm.

- 5 In one form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by a solid state NMR pattern, which comprises peaks, relative to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) at δ 172.8, 49.7, and 43.5 $\pm$ 0.1 ppm. In another form the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-
- 10 (tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by a solid state NMR pattern, which further comprises peaks, relative to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) at δ 144.7 and 140.2 $\pm$ 0.1 ppm and/or at δ 6.5 and 5.6 $\pm$ 0.1 ppm.

- In another form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form
- 15 characterized by at least one of the following: a) an X-ray powder diffraction pattern which comprises intense peaks at 11.5° and 19.0° in 2 θ obtained from a CuK α source ($\lambda = 1.54056$ Å); or b) an onset of melting using differential scanning calorimetry of 156 $\pm$ 3 °C; or c) a solid state NMR pattern which comprises peaks at 172.8, 49.7, and 43.5 ppm referenced to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm).

- 20 In another form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide comprising substantially pure crystalline *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide.

- In another form, the present invention provides a pharmaceutical composition
- 25 comprising crystalline *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide and at least one other anti-diabetic agent or anti-hyperglycemic agent.

- In another form, the present invention provides a pharmaceutical composition that includes *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-
- 30 propionamide according to the present invention in a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

76

In yet another form, the present invention provides the use of *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to the present invention for the manufacture of a medicament for the prevention of hyperglycemia.

- 5 In another form, the present invention provides for the use of a *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes or hyperglycemia.

- 10 In another form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to the present invention for use in therapy.

In another form, the present invention provides *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to the present invention for use in the treatment of diabetes or hyperglycemia.

- 15 In still yet another form, the present invention provides a method of preventing or treating hyperglycemia in a mammal including humans in need of treatment. The method comprises administering an effective amount of *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to the present invention to a patient in need of treatment. The patient includes human and non-human mammals in need of treatment.

- 20 In another form, the present invention provides method of treating diabetes in a mammal, including humans in need of treatment. The method comprises administering an effective amount of *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to the present invention. Optionally the method can also include administration of at least one other anti-diabetic agent or anti-hyperglycemic agent.

- 25 Crystalline *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide can be prepared by dissolving the amorphous CPTP material (or generating the CPTP material in situ) in a polar solvent such as, but not restricted to, isopropyl alcohol, ethanol, ethyl acetate and either cooling the resulting solution/mixture or adding an anti-solvent, such as, hexane, cyclohexane, or heptane and the like.

30

Figure 1 is a spectrogram of a representative XRD pattern for crystalline CPTP. The XRD spectrogram was obtained as described in the Experimental Section below.

Figure 2 is a spectrogram of a representative XRD pattern for amorphous CPTP. The XRD spectrogram was obtained according to the procedure described for crystalline CPTP in the Experimental Section below.

Figure 3 is a spectrogram of a representative solid state NMR pattern for crystalline CPTP. The solid state NMR spectrogram was obtained according to the procedure described in the Experimental Section below.

Glucokinase is important in regulation of plasma glucose levels. It is thought that GK activators increase a body's sensitivity to glucose. Consequently, GK activators are effective in the treatment of hyperglycemia, insulin resistance, and diabetes, particularly in type II diabetes. Amorphous CPTP has been demonstrated to be active in both an *in-vitro* and *in-vivo* GK assays. (WO2004/072031) However, amorphous CPTP is not suitable for pharmaceutically elegant drug formulation. The amorphous material exhibits limited thermal stability as evidenced by its low glass transition temperature (Tg (°C): 68 to 77 °C affected by thermal and solvent history); is hygroscopic; and does not provide a free flowing powder.

Attempts to find more stable and suitable forms have been extensively investigated. Table 1 below provides a representative listing of attempts to crystallize amorphous CPTP from a variety of different solvents including ethanol, methyl t-butyl ether, acetone, isopropanol, ethyl acetate, either with or without an anti-solvent, such as, heptane, toluene, and water. As noted in the Table 1 these attempts failed to provide crystalline CPTP.

Table 1

Attempts to Crystallize Amorphous CPTP (98% HPLC purity)

Solvent		Ratio A:B	Temp. (°C)	Remarks
A	B			
t-Butylmethyl ether	Heptane	1:9	RT	white amorphous solid
Ethanol	Heptane	1:9	RT	oily residue forms
Acetone	Heptane	1:9	RT	oily residue forms
i-Propanol	Heptane	1:19	RT	oily residue forms
Ethanol	Toluene	1:9	RT	oily residue forms
i-Propyl acetate	Heptane	1:9	RT	suspension and then an oily residue forms after 1 h

76

				stirring
i-Propyl acetate	Heptane	0.5:9.5	RT	White amorphous solid
Ethyl acetate	Heptane	1:9	RT	oily residue forms
t-Butylmethyl ether	H ₂ O	A saturated with B	RT	oily residue forms
t-Butylmethyl ether	Heptane	1:9	40	white amorphous solid
t-Butylmethyl ether	Heptane	1:9	60	oily residue forms

Salt formation was also extensively investigated. However, formation of isolable CPTP salts is hampered by the low pK (pK_a = 0.17, determined by photometric titration) of CPTP. Table 2 below provides a representative listing of attempts to form crystalline

5 CPTP salts.

Table 2
Salt Screen

Acid	CPTP (g)	Solvent	Anti-solvent	Remarks
p-Toluenesulfonic acid	1	Ethanol	Diethyl ether	Yellow oily residue after 30 min stirring
HCl gas	2	Dioxane	Diethyl ether	Oil which solidified after trituration
4 M HCl/Dioxane	0.5	Dioxane	Diethyl ether	Oily Residue
6 M HCl/ i-Propanol	0.5	Dioxane/ i-Propanol	Diethyl ether	Sticky suspension, very hygroscopic in air
H ₂ SO ₄ , 96% tech.	1	Ethanol	Diethyl ether	Yellow oily residue

Unexpectedly it has now been discovered that crystalline CPTP can be prepared.

10 Originally crystalline CPTP was discovered during salt screening attempts to prepare the base addition salt (instead of the acid addition salt) after forming the CPTP anion by adding a variety of different bases, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and diethyl amine among other bases. While the base addition salt was not identified, a white crystalline material did precipitate out of the reaction medium. The white
15 crystalline material was identified as crystalline CPTP (as the free base). The procedure later repeated on a larger scale again yielded the same crystalline CPTP.

ga

Crystalline CPTP can be prepared from amorphous CPTP under suitable conditions with or without seed crystals. Typically, CPTP can be crystallized from a single or mixed solvent system prepared by first dissolving amorphous CPTP in polar solvent then adding an anti-solvent (or non-polar solvent). Alternative procedures can also employ repeated heating and cooling cycles to modify crystalline particle size. Examples of polar solvents for use in this invention include, but are not restricted to, ethyl acetate; ketones, such as, acetone or methyl ethyl ketone (MEK); ethers, such as methyl tert-butyl ether (MTBE). Alcohols, for example, ethanol and isopropyl alcohol, can also be used. Typical non-polar solvents for use in this invention include alkanes and cycloalkanes such as n-heptane or cycloheptane. Mixtures of the alkanes, for example, mixtures of hexanes or heptanes, although less preferred, can also be employed. Preferred solvents include isopropyl alcohol and ethyl acetate either with or without an anti-solvent. Additionally, it is preferred that the solvent system be anhydrous.

A typical crystallization process can include heating suspended CPTP in a single or mixed solvent system to between about 50 °C and about 70 °C, with or without stirring or sonication to affect dissolution, then cooling the resulting solution to a temperature level between ambient temperature and about 0 °C with stirring for a period of time to allow crystals to form. If crystals do not form, then a seed crystal can be added. If desired, the solution can be subjected to repeated heating/cooling cycles to modify crystal particle size.

In one preferred procedure, it has been found that impurities and/or moisture found in amorphous CPTP inhibit crystallization. The impurities can be removed by acid/base extractions, chromatography, or precipitation, repeatedly if necessary, from a mixed solvent system prior to crystallization.

In one procedure, crystalline CPTP can be prepared by removing the solvent used in the purification procedures for the synthesis of amorphous CPTP; re-dissolving the amorphous CPTP in warm isopropyl alcohol; and then cooling the resulting solution to effect crystallization of CPTP. A seed crystal of previously purified CPTP can be added to the cooled solution to facilitate the crystallization process.

The above crystallization procedure provides substantially pure crystalline CPTP. As used herein the term "substantially pure" refers to a composition comprising greater

30

than 80% w/w of the crystalline CPTP, preferable greater than 95 % w/w, and yet more preferable greater than 98 % w/w of crystalline CPTP.

The crystalline CPTP exhibits superior properties over those of amorphous CPTP. The superior properties include, *inter alia*, better thermal, chemical stability, and processability. Crystalline CPTP can be stored at ambient temperature with minor or no degradation. Crystalline CPTP has an onset of melting as measured by differential scanning calorimetry of 156 °C, which renders it acceptable for standard industrial processes such as milling. Further, crystalline CPTP remains anhydrous and is not hygroscopic when stored at ambient temperature. Table 3 below lists the stability data for crystalline CPTP material.

Table 3
Crystalline CPTP Stability Summary

	25 °C 60 % relative humidity			40 °C 60 % relative humidity		
	Initial	1 month	3 months	Initial	1 Month	3 Months
Appearance	White Powder	White Powder	White Powder	White Powder	White Powder	White Powder
Water (% w/w)	< 0.07	< 0.10	< 0.01	< 0.07	< 0.10	< 0.01
Assay (% w/w)	100.3	99.9	99.6	100.3	100.1	99.3
Chiral Purity † (% a/a)	100	100	100	100	100	100
Achiral Purity ‡ (% a/a)	0.25	0.18	0.23	0.25	0.20	0.25
Total Impurities	0.25	0.18	0.23	0.25	0.20	0.25

†As measured by area percent using chiral HPLC analysis.
‡Total impurities measured are percent using achiral HPLC analysis.

Crystalline CPTP is a free flowing powder suitable for formulating into a drug product or pharmaceutical composition. It can be readily formulated into pharmaceutical compositions such as tablets, solid or gel filled capsules, powders, suspensions, or solutions. The pharmaceutical composition can comprise crystalline CPTP in amounts between 1 % and 75 % w/w, and more preferable 10 to 65 % w/w. The composition can

31

also include one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients and diluents. Non limiting examples of pharmaceutically acceptable carriers, excipients, and diluents are suitable for such formulations include the following: starch, sugars, mannitol, and silica derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl-pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as calcium carbonate and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surface active agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium, and magnesium stearate, and solid polyethyl glycols.

Preferred pharmaceutical compositions include crystalline CPTP formulated as a tablet or capsule for oral administration. The tablet or capsule can include crystalline CPTP in amount between about 4 mg to about 300 mg, more preferably between about 40 mg and about 260 mg per tablet. In one embodiment, the table or capsule can be formulated to provide a sustained release of CPTP to the patient allowing a single or twice a day dosing regime.

The pharmaceutical composition is administered to a patient in amounts effective to treat or prevent hyperglycemia, insulin resistance or diabetes. An appropriate amount or dose effective to treat a patient can be determined by a health care provider. In one form the pharmaceutical composition can be administered in an amount sufficient to provide a patient with between 1 and 20 mg/kg patient/day and more preferably between about 2.5 to 15 mg/kg patient/day of CPTP.

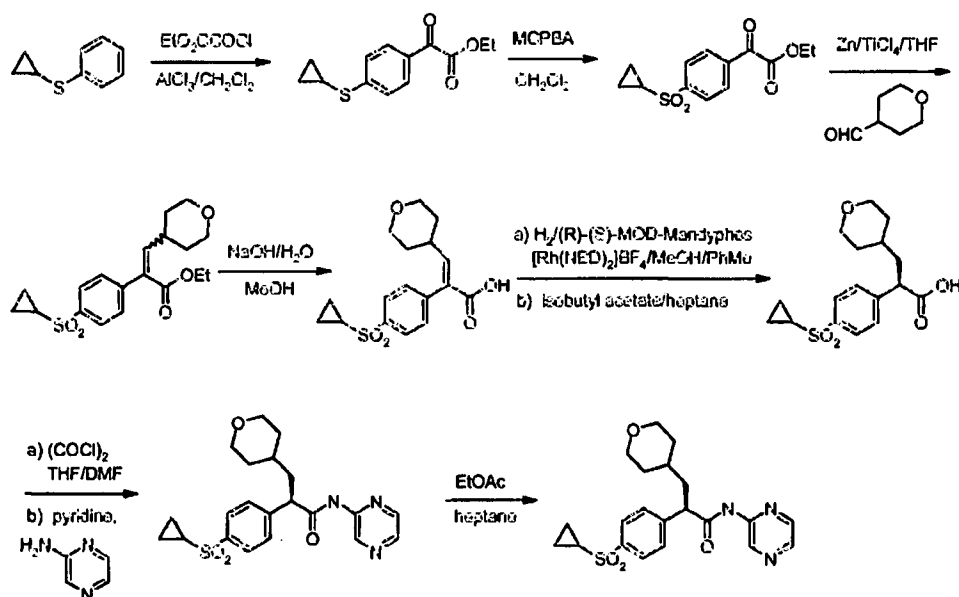
The crystalline compound and compositions of the present invention may be employed in combination with one or more other anti-diabetic agents or anti-hyperglycemic agents. Examples of these agents include, sulfonylureas (e.g. glyburide, glimepiride, glipiride, glipizide, chlorpropamide, glimepiride, glisoxepid, acetohexamide, glibornuride, tolbutamide, tolazamide, carbutamide, gliquidone, glyhexamide, phenbutamide, tolcyclamide, etc.), biguanides (e.g. metformin, phenformin, buformin, etc.), glucagon antagonists (e.g. a peptide or non-peptide glucagon antagonist), glucosidase inhibitors (e.g. acarbose, miglitol, etc.), insulin secretagogues, insulin sensitizers (e.g. troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, etc.) and the like; or anti-obesity agents (e.g. sibutramine, orlistat, etc.) and the like. The compound and compositions of

32

the present invention and the other anti-diabetic agents or anti-hyperglycemic agents may be administered simultaneously in a single delivery form, i.e. a single table, capsule or solution; in separate delivery forms administered simultaneously, sequentially, or at separate time periods.

- 5 The compound CPTP can be prepared according to the procedure illustrated below in Scheme 1 and more specifically described in the following preparations and Examples.

Scheme 1



10

Preparation 1. Ethyl 4-(cyclopropylsulfonyl)phenylglyoxylate.

- Charge a 2-L, three-necked, round bottomed flask equipped with a mechanical stirrer, thermometer, calcium chloride drying tube, and a pressure equalizing addition funnel with a mixture of dichloromethane (1490 mL) and aluminum chloride (190.0 g, 1.420 mol); cool the resulting mixture to -5°C using a salt-ice bath. Dropwise add ethyl chlorooxoacetate (124.3 mL, 1.420 mol) as a yellow suspension over 1 hour at -5 °C. Stir the resulting brown solution for 30 min at 0 °C. Remove the cooling bath, and add cyclopropyl phenyl sulfide (148.3 mL, 1.030 mol) over 2 hrs at 18-20 °C. (The brown solution turns a violet color after the addition of 4-5 drops of cyclopropyl phenyl sulfide, and in the last 10 min of addition, gas evolves from the reaction mixture.) Stir the reaction mixture for 4 hrs at 20 °C. The reaction mixture can be monitored for

23

- completion by GC and TLC (eluent: n-hexane:ethyl acetate = 6:4). Add the resulting reaction mixture to deionized water (2 L) at 10-15 °C with ice cooling. Separate the organic phase, and extract the aqueous phase with dichloromethane (350 mL). Combine the organic layers, and wash the combined organic layers with 500 mL of saturated
- 5 NaHCO₃. Remove the dichloromethane under reduced pressure to provide 231.5 g (90% yield) of the title compound as a dark brown oil.

Preparation 2. Ethyl 4-(cyclopropylsulfonyl)phenylglycoxyate.

- Charge a 2-L, three-necked round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, addition funnel, and thermometer, with a mixture of ethyl 4-
- 10 (cyclopropylthio)phenylglyoxilate (80.0 g, 320 mmol) and dichloromethane (640 mL). Cool the solution to +5 °C, and add a solution of MCPBA (meta chloroperbenzoic acid) (144.0 g, 640 mmol) in dichloromethane (620 mL) at +5 to +20 °C over 1 hr. Stir the resulting reaction mixture for 1 hr at room temperature. Completion of the reaction can be monitored by GC and TLC (eluent: n-hexane:ethyl acetate = 6:4). After the reaction is
- 15 deemed complete, add 1 L of 2M NaHCO₃ over 20 min at 20 °C during which time gas evolution can be observed. Separate the organic and aqueous layers. Extract the aqueous layer with 100 mL of dichloromethane. Combine the organic layers, and sequentially wash the combined organic layers with 300 and 200 mL of water. Evaporate the dichloromethane under reduced pressure to provide 88.1 g (97.5% yield, 95% purity via
- 20 GC) of the title compound.

Preparation 3. Ethyl 2-(4-cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyran-4-yl)acrylate.

Ethyl 2-(4-cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyran-4-yl)acrylate can be prepared as described in US Patent 7,214,681, Preparation 23.

- 25 **Preparation 4. (E)-2-(4-Cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyran-4-yl)acrylic acid.**

- Charge a 1600 liter reactor with 200 ± 5 kg of deionized water, 16.5 ± 2 kg of sodium hydroxide and agitate the resulting mixture to dissolve the solids. After dissolution add 255 ± 5 kg (330 L) methanol and 55 ± 2 kg ethyl 2-(4-
- 30 cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyran-4-yl)acrylate. Warm the resulting mixture to 65-70 °C and agitate the mixture for 1 hr while maintaining the temperature level between 65 -70 °C. Thereafter cool the mixture to 30 °C and sample the reaction to

3H

determine the amount of starting material, ethyl 2-(4-cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyran-4-yl)acrylate, still present (HPLC). Continue agitating the mixture until the starting material is less than 1 % (area percent measured via HPLC). Remove the solvents *in vacuo* (0.8-0.9 bar) at 30-35 °C (330-350 L distillate). Then add 350 ± 10 kg of deionized water and agitate for 1 hr. Remove the resulting solid triphenyl phosphine bi-product via filtration and/or via a centrifuge. Sequentially wash the solid with 1.5 ± 0.1 kg sodium hydroxide dissolved in 50 ± 1 kg deionized water and then with 30 ± 1 kg deionized water. Collect the aqueous washings and extract with dichloromethane (2 x 75 L). Acidify the aqueous layer with 46 ± 1 kg hydrochloric acid diluted with 370 ± 10 kg deionized water (pH = 1). Extract the acidified aqueous layer with methyl tert butyl ether (MTBE) (1x with 360 L, then 2x with 170 L). Combine the MTBE extracts and wash with deionized water (90 ± 5 kg). Warm the resulting MTBE solution to 40-45 °C and add activated charcoal (1.5 ± 0.2 kg). After about 1 hr filter off the charcoal and wash the charcoal with 25 ± 1 kg MTBE. Remove the MTBE solvent *in vacuo* (0.8-0.9 bar) to a volume of approximately 80 L. Crystallize the title compound from the solvent at 0-5 °C. Recrystallize the compound from methanol and dry the crystallized compound *in vacuo* without heating to yield between 15-20 kg of the titled compound.

Preparation 5. (R)-2-(4-Cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyran-4-yl)propionic acid.

Charge a 50 L steel autoclave with 2.9 kg of (E)-2-(4-cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyran-4-yl)acrylic acid dissolved in 23.8 L of a solvent mixture of methanol/toluene (5/1). Close and then inertize the autoclave (pressurize 10 X to 10 bar with N₂). Stir the solution for 1 min at 800 rpm. Charge a separate 0.5 L glass vessel with the solvent mixture methanol/toluene 5/1. Inertize the glass vessel by applying three consecutive argon/vacuum cycles. Thereafter add to the inertized glass vessel 6.14 g [Rh(NBD)₂]BF₄ (17.2 mmol, 0.21 mol %, s/c = 500, where NBD is norbornadiene) and 18.2 g of (αR,αR)-1,1'-bis[α-(dimethylamino)benzyl]-(S,S)-2'-bis[bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphino]ferrocene ((R)-(S)-MOD-Mandyphos, 18.1 mmol, 0.21 mol %) under argon. (See WO 06/161178) Inertize the glass vessel one more time by applying three consecutive argon/vacuum cycles. Stir the solution for 30 min under argon. Transfer the contents of the glass vessel via a cannula wire under nitrogen into the autoclave. Close and inertize the autoclave with N₂ (10 bar) and once with H₂ (10 bar).

85

Set the pressure in the autoclave to 50 bar and check for leaks. Thereafter conduct the hydrogenation under H_2 50 bar, with stirring (1000 rpm) for 20 h at 30 °C. Thereafter stop stirring, release the pressure in the autoclave and sample the reaction mixture to ensure completion of the reaction. Unload the reaction solution from the autoclave into a

5 100 L vessel and add 1.4 kg (50 w/w %) of the adsorber MSA FC C-1 (formerly W-HP-04-69P) from Engelhard. Stir the resulting suspension for 2 h at room temperature. Filter the solution through a pad of ca 500 g CELITE. Collect the filtrate, and wash the CELITE pad twice with 4 L of methanol. Combine methanol washing with the filtrate. Remove the solvent from the combined filtrate and methanol washings under reduced

10 pressure to provide the title compound (2,299 g, 89 % yield, 86 % ee). Alternative catalyst adsorbers, in place of MSA FC C1, can also be used including Monmorillonit K10 or Degussa Charcoal 109.

Preparation 6. Preparation of CPTP.

Charge a 10 L reaction vessel, purged with N_2 with dichloromethane (2 L) and

15 DMF (54.7 mL, 0.709 mol) and cool to -10 °C. Slowly add oxalylchloride (60.0 mL, 0.709 mol) over 15 min. Strong gas evolution can be observed and a white suspension forms. Continue stirring the mixture until no further gas evolution is observed, then cool the resulting suspension to -20 °C. Add a suspension of the acrylic acid (200 g 0.590 mol) in dichloromethane (1 L) over a 1 h period. Stir the resulting yellow solution for an

20 additional 0.5 h, then cool to -45 °C. Add to the cooled solution, pyridine (51.0 mL, 0.590 mol) in dichloromethane (0.25 L) over a 20 min. While maintaining the temperature under -45 °C, add a suspension of 2-aminopyrazine (112.4 g, 1.180 mol) in THF (1.1 L) and a solution of pyridine (154 mL, 1.770 mol) in dichloromethane (0.9 L) in parallel over 1.25 h. Thereafter, remove the cooling bath and stir the resulting orange

25 suspension for an additional 16 h. Concentrate the solution under reduced pressure and add ethyl acetate in 3 X 800 mL portions, then remove the solvents under reduced pressure to provide a brown oil. Add ethyl acetate (2 L) and aqueous HCl (2 M, 2 L). Separate the organic and aqueous phases, and extract the organic phase with ethyl acetate (2 L). Collect the organic phases and sequentially wash the combined organic phases with water

30 (2 L) and a saturated aqueous of $NaHSO_3$ (2 X 1 L). The aqueous phase can be analysis via HPLC to determine if it contains additional product. If so an additional amount of the titled compound can be obtained by extracting the aqueous phase again with additional

36

ethyl acetate (2 L). Collect all the organic fractions, wash the collected fractions with water (1 L), and brine (1 L), dry the resulting fractions with Na_2SO_4 and filter. Collect the filtrate and remove the solvent under reduced pressure add ethanol portionwise (3 X 0.5 L) removing the organic solvents each time under reduced pressure to yield the title compound as brown oil (248 g, 96.5 % pure via HPLC and ^1H NMR, 84% corrected yield and > 98.0% ee). Figure 2 is a spectrogram of a representative XRD pattern for amorphous CPTP prepared as described in this preparation.

The reaction yield can be improved by rigorously keeping moisture from the reaction. One source of moisture can be the 2-aminopyrazine reagent. Purification and drying this reagent by recrystallization from toluene reduces its water content to near 0 % w/w.

Preparation 7. Alternative Preparation of CPTP.

Charge a 10 L reaction vessel, purged with N_2 with dichloromethane (2 L) and DMF (54.7 mL, 0.709 mol) and cool to -10°C . Slowly add oxalylchloride (60.0 mL, 0.709 mol) over 15 min. Strong gas evolution can be observed and a white suspension forms. Continue stirring the mixture until no further gas evolution is observed, then cool the resulting suspension to -20°C . Add a suspension of the acrylic acid (200 g 0.590 mol) in dichloromethane 1 L) over a 1 h period. Stir the resulting yellow solution for an additional 0.5 h, then cool to -45°C . Add to the cooled solution, pyridine (51.0 mL, 0.590 mol) in dichloromethane (0.25 L) over a 20 min. While maintaining the temperature under -45°C , add a suspension of 2-aminopyrazine (112.4 g, 1.180 mol) in THF (1.1 L) and a solution of pyridine (154 mL, 1.770 mol) in dichloromethane (0.9 L) in parallel over 1.25 h. Thereafter, remove the cooling bath and stir the resulting orange suspension for an additional 16 h. Concentrate the solution under reduced pressure and add ethyl acetate in 3 X 800 mL portions, then remove the solvents under reduced pressure to provide a brown oil. Add ethyl acetate (2 L) and aqueous HCl (2 M, 2 L). Separate the organic and aqueous phases, and extract the organic phase with ethyl acetate (2 L). Collect the organic phases and sequentially wash the combined organic phases with water (2 L) and a saturated aqueous of NaHSO_3 (2 X 1 L). The aqueous phase can be analysis via HPLC to determine if it contains additional product. If so an additional amount of the titled compound can be obtained by extracting the aqueous phase again with additional ethyl acetate (2 L). Collect all the organic fractions, wash the collected fractions with

37

water (1 L), and brine (1 L), dry the resulting fractions with Na_2SO_4 and filter. Collect the filtrate and remove the solvent under reduced pressure add ethanol portionwise (3 X 0.5 L) removing the organic solvents each time under reduced pressure to yield the title compound as brown oil (248 g, 96.5 % pure via HPLC and ^1H NMR, 84% corrected yield and > 98.0% ee). Figure 2 is a spectrogram of a representative XRD pattern for amorphous CPTP prepared as described in this preparation.

The reaction yield can be improved by rigorously keeping moisture from the reaction. One source of moisture can be the 2-aminopyridine reagent. Purification and drying this reagent by recrystallization from toluene reduces its water content to near 0 % w/w.

Example 1. Initial Preparation of crystalline form of CPTP.

Initially, crystalline CPTP was isolated by scaling up one of the promising hits from the salt screen, in which an attempt was made to prepare the lysine salt. A quantity (120.6 mg) of the CPTP was weighed into a vial and then 1 mL acetone was added to the vial. The sample was heated to $\sim 50^\circ\text{C}$ with stirring. An equivalent molar amount of L-lysine was dissolved in minimal water and added to the CPTP solution. After a few hours, the sample was cooled to -25°C . The sample was evaporated under a stream of nitrogen resulting in an oil. Methyl ethyl ketone (MEK, $\sim 3\text{mL}$) was added to the oil with sonication and then stirred at $\sim 60^\circ\text{C}$. An oil remained. After ~ 2 hours of no change, the sample was cooled to $\sim 25^\circ\text{C}$ and left uncapped at ambient temperature. Ethyl acetate (EtOAc , $\sim 3\text{mL}$) was added to the oil while stirring at $\sim 60^\circ\text{C}$. The sample was cooled to $\sim 25^\circ\text{C}$. The clear solution was evaporated under a stream of nitrogen resulting in an oil. Methyl tert-butyl ether (MTBE, $\sim 3\text{mL}$) was added to the oil with sonication and then stirred at $\sim 60^\circ\text{C}$. An oil remained. After ~ 2 hours of no change, the sample was cooled to $\sim 25^\circ\text{C}$ and left uncapped at ambient temperature over night and a solid crystalline material resulted, which was characterized as crystalline free base CPTP by X-ray powder diffraction.

Example 2. Preparation of crystalline form CPTP.

Charge a vial with 529 mg of amorphous CPTP and add 3 x 200 μL ethanol (EtOH) aliquots while shaking. White solids precipitate from the sample. There after add additional EtOH to provide a total volume of 2 mL. The white solids remain undissolved. Stir the resulting mixture at ambient temperature for several hours. Isolate the solids by

vacuum filtration to recover 73% percent yield based on the amount of the original amorphous material. Inspection of the solid reveals needle shaped crystals. These crystals can be used as seed crystals for subsequent crystallization procedures.

Example 3. Preparation of crystalline form CPTP from ethyl acetate and Hexane.

5 Single crystals suitable for X-ray diffraction can be grown by dissolving approximately 25 mgs of amorphous CPTP in 2 mL of ethyl acetate and then diffusing hexane vapor at room temperature until large crystals appeared in the bottom of the vial.

Example 4. Preparation of crystalline form CPTP from Isopropyl alcohol.

Suspend the crude material from the amide coupling reaction according to
10 Preparation 6 in 4 vol. of isopropyl alcohol and heat the mixture to 80 °C until the solids dissolve. Slowly cool the mixture to 20 °C to induce crystallization. Alternatively, suspend the crude material in 4 vol. of isopropyl alcohol and heat the suspension to 70 °C and slowly cool the resulting mixture to 20 °C to induce crystallization if CPTP.

Example 5. Preparation of crystalline form CPTP from Isopropyl alcohol with

15 **Thermal Cycling.**

Suspend the crude material from the amide coupling reaction according to Preparation 6 in 4 vol. of isopropyl alcohol and heat the mixture to 75 °C. Slowly cool the mixture to 40 °C to induce crystallization. Re-heat the resulting suspension to 65 °C and cool slowly to 40 °C. Again, re-heat the resulting suspension to 60 °C and cool
20 slowly to 20 °C. Collect crystalline CPTP.

Example 6 CPTP.

Charge a 250 mL round bottom flask equipped with an over head stirrer, thermocouple and a nitrogen inlet line, with (R)-2-(4-Cyclopropanesulfonylphenyl)-3-(tetrahydropyrid-4-yl)propionic acid H_N Benzyl- α -methylbenzylamine (10 g, 29.55
25 mmol), THF (100 mL), and DMF (100 μ L) to provide a hazy yellow solution. Sweep nitrogen gas over the reaction mixture for several minutes. Thereafter add oxalyl chloride to the mixture while maintaining the temperature at about 20 °C. Assay the reaction mixture after about 1 hr to determine if the formation of the acid chloride of CPTP is complete. In a second 250 round bottom flask equipped with an over head stirrer,
30 thermocouple and nitrogen inlet line, add 2-aminopyrazine (3.09 g, 32.5 mmol), THF (50 mL), and pyridine (24 mL). Analyze this solution for water. The water content should preferably below 0.03%. Add 4A molecular sieves if necessary to remove water from the



solution. When the solution is sufficiently dry, add a 125 additional funnel to the round bottom flask and charge the funnel with the CPTP acid chloride solution. Drop-wise add the CPTP acid chloride solution to the second round bottom flask while maintaining the reaction mixture at 20 °C to yield a yellow slurry. Filter the slurry collecting the clear filtrate. Wash the filtrate with aqueous HCl (1 M, 50 mL) 3 times. Then wash the filtrate with saturate aqueous NaHCO₃ (50 mL). Remove the solvent under vacuum to provide an orange oil. Redissolve the orange oil in EtOAc 100 mL. Remove the EtOAc under vacuum if an aqueous layer is visible in the resulting mixture. Repeat as necessary until dissolution of the residue with EtOAc (100 mL, 40 °C) provides a clear homogeneous solution. Filter off any solids if necessary. Seed the warm 40 °C EtOAc solution with seed crystals of CPTP. Cool the mixture with stirring to allow the title compound to crystallize. Additional crystalline CPTP can be recovered from the mother liquor. (Yield: 7 g, 16.85 mmol, 56.8 %)

X-Ray Powder Diffraction

X-ray powder diffraction analysis is performed with a D4 Endeavor diffractometer, equipped with a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) operating at 40 kV and 50 mA. The sample is scanned from 3° to 40° in 2 θ , with a step size of 0.009° in 2 θ and a scan rate of ≥ 1.5 sec per step. Sample displacement errors is corrected using the NIST standard SRM675 (standard peak at 8.5° in 2 θ). It is well known in the crystallography art that, for any given crystal form, the relative intensities of the diffraction peaks may vary due to preferred orientation resulting from factors such as crystal morphology and habit. Where the effects of preferred orientation are present, peak intensities are altered, but the characteristic peak positions of the polymorph are unchanged. See, e.g., The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Furthermore, it is also well known in the crystallography art that for any given crystal form the angular peak positions may vary slightly. For example, peak positions can shift due to a variation in the temperature at which a sample is analyzed, sample displacement. In the present case, a peak position variability of ± 0.3 , preferably 0.2, and more preferably 0.1 in 2-theta will take into account these potential variations without hindering the unequivocal identification of the indicated crystal form.

Confirmation of a crystal form may be made based on any unique combination of distinguishing peaks (in units of degrees ° 2 θ), typically the more prominent peaks.

40

Crystalline CPTP is characterized by an X-ray powder diffraction pattern having distinguishing peaks at a 2θ value of 11.5° and 19.0° . A well known and accepted method for searching crystal forms in the literature is the "Fink" method, see for example, Bigelow, W. and Smith, J.V. (1965). *ASTM Spec. Tech. Publ. STP*, **372**, 54-89. The Fink method uses the four most intense lines for the initial search followed by the next four most intense lines. As used herein the term "intense peaks" refers to peaks observed in the spectrum great than 5%, preferable greater than 10% over the base line. In accord with the Fink method, based on peak intensities as well as 10 peak position, the desired crystalline form of R-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide may be identified by the presence of peaks at $11.5 \pm 0.1^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$, and $26.6^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; when the pattern is obtained from a copper radiation source. The presence of desired R-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide crystalline form may be further verified by additional peaks at $9.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $15.0 \pm 0.1^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.1^\circ$, and $20.7^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; when the pattern is obtained from a copper radiation source. A representative example of an X-ray powder diffraction pattern of CPTP that can be obtained using the procedure described above is illustrated in Figure 1. Table 4 below is a listing of 14 peaks observed in the x-ray powder diffraction analysis described above.

20

Table 4

X-ray powder diffraction (CuK α radiation source, $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$)
peaks of crystalline CPTP

2θ Angle ($\pm 0.1^\circ$)	Intensity (%)
9.4	36
11.5	87
12.5	26
15.0	38
16.5	38
17.1	51
18.4	15
19.0	100

ul

2 θ Angle ($\pm 0.1^\circ$)	Intensity (%)
20.7	31
21.9	19
23.4	21
23.8	25
24.8	20
26.6	63

Solid State NMR

¹³C Cross polarization/magic angle spinning (CP/MAS) NMR (solid-state NMR or SSNMR) spectra is obtained using a Bruker Avance II 400 MHz NMR spectrometer operating at a carbon frequency of 100.622 MHz and equipped with a Bruker 4mm double resonance probe (K299552). TOSS sideband suppression is used along with cross polarization employing SPINAL64 decoupling (95.4Watts) and a RAMP100 shaped H-nucleus CP pulse. Acquisition parameters are as follows: 90° proton r.f. pulse width of 3.0 μ s, contact time was 3.0 ms, pulse repetition time of 25 s, MAS frequency of 10 kHz, spectral width of 30 kHz, acquisition time was 34 ms and the number of scans was 2,187. Chemical shifts are referenced to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) in a separate experiment. A representative solid state NMR spectrogram for crystalline CPTP is provided in Fig. 3. Representative resonances from the solid state NMR of crystalline CPTP include: chemical shifts of 172.8, 148.1, 144.7, 143.1, 140.2, 138.1, 133.0, 130.7, 128.2, 126.0, 69.3, 68.7, 49.7, 43.5, 35.2, 34.3, 32.1, 31.5, 6.5, and 5.6 ppm.

42

What is claimed is:

1. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å) which comprises
5 peaks at: 11.5° and $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
 2. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form according to claim 1 characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source
10 ($\lambda=1.54056$ Å) which further comprises peaks at 17.1° and $26.6^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
 3. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form according to claim 1 or 2 characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source
15 ($\lambda=1.54056$ Å) which further comprises peaks at 29.4° , 15.0° , 16.5° , and $20.7^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
 4. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by a solid state
20 NMR pattern which comprises peaks referenced to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) at δ 172.8, 49.7, and 43.5 ± 0.1 ppm.
 5. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form according to claim 4
25 characterized by a solid state NMR pattern which further comprises peaks referenced to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) at δ 144.7 and 140.2 ± 0.1 ppm.
 6. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form according to claim 4 or 5
30 characterized by a solid state NMR pattern which further comprises peaks referenced to adamantane ($\delta = 29.5$ ppm) at δ 6.5 and 5.6 ± 0.1 ppm.
-

43

7. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by at least one of the following:

- a) an X-ray powder diffraction pattern which comprises intense peaks at 11.5° and 19.0° $\pm$ 0.1° in 2 θ obtained from a CuK α source (λ =1.54056 Å); or
- b) an onset of melting using differential scanning calorimetry of 156 $\pm$ 3 °C; or
- c) a solid state NMR pattern which comprises peaks at δ 172.8, 49.7, and 43.5 $\pm$ 0.1 ppm referenced to adamantane (δ = 29.5 ppm).

8. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide comprising substantially pure crystalline *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any of claims 1 to 7.

9. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according comprising greater than 95% of the crystalline *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any of claims 1 to 8.

10. A pharmaceutically composition comprising *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 8 and at least one other anti-diabetic agent or anti-hyperglycemic agent.

11. A pharmaceutical composition comprising *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according any one of claims 1 to 8 and at least one of a pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

12. Use of *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prevention of hyperglycemia.

13. Use of *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 5 for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes or hyperglycemia.

5

14. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 8 for use in therapy.

10

15. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 8 for use in the treatment of diabetes or hyperglycemia.

HS

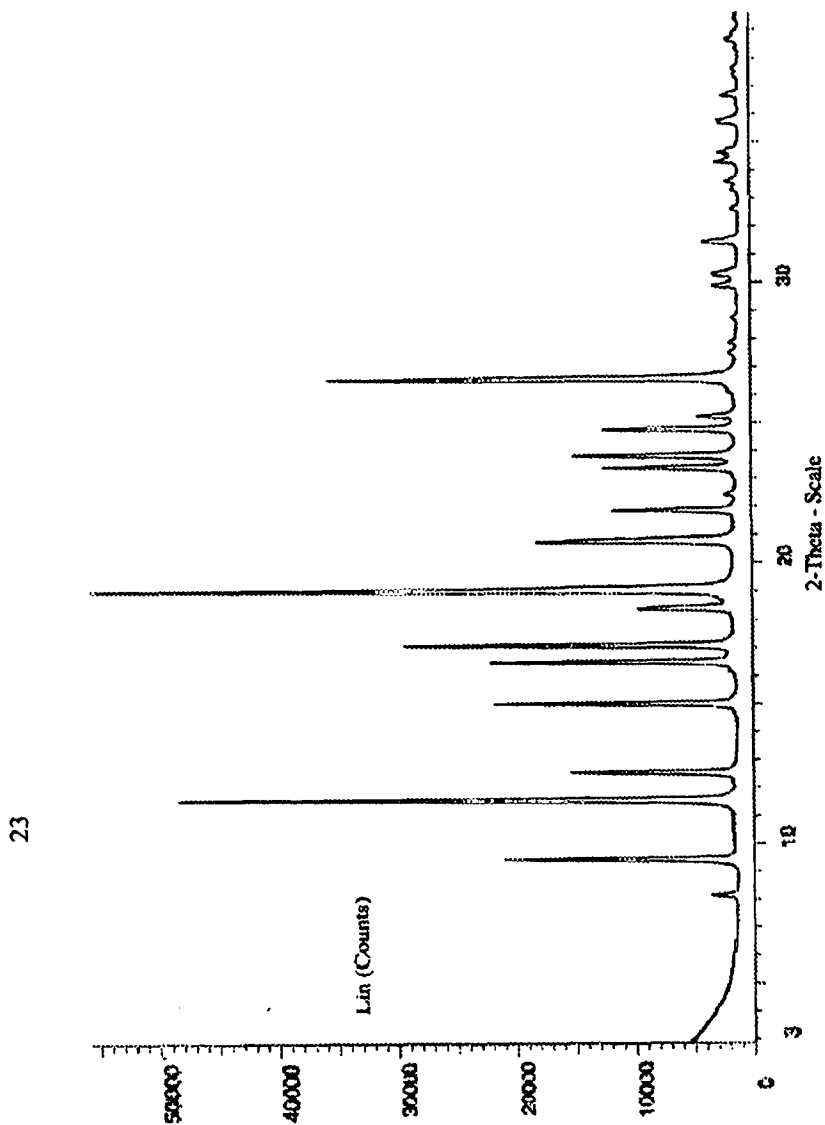


Fig. 1

2/6

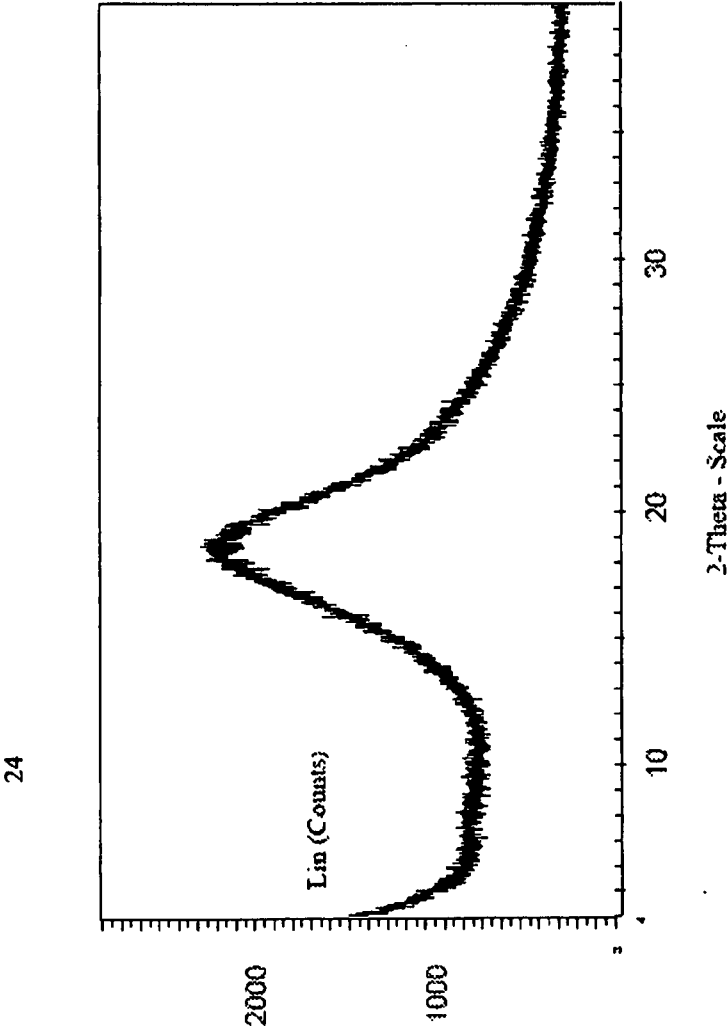


Fig. 2



X-17841 WO

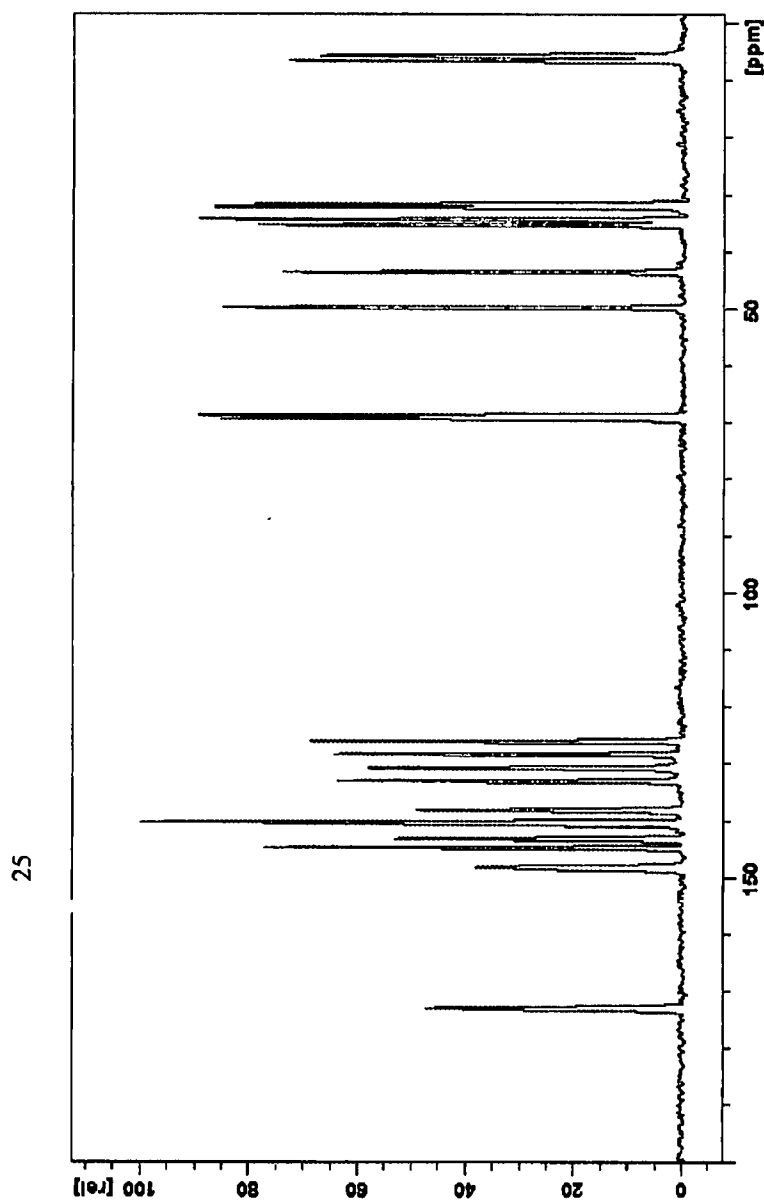


Fig. 3

**(R)-2-(4-CICLOPROPANSULFONIL-FENIL)-N-PIRAZIN-2-IL-3-
(TETRAHIDROPIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA CRISTALINA**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención proporciona una forma cristalina de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida y un proceso para preparar el compuesto cristalino.

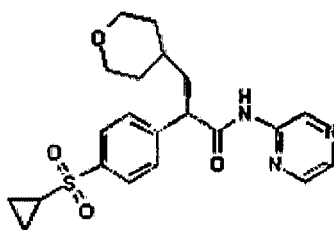
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 La diabetes está creciendo a proporciones alarmantes alrededor del mundo. La capacidad del cuerpo para producir cantidades suficientes y/o usar efectivamente insulina para metabolizar la glucosa, resulta en una
15 abundancia de condiciones adversas. La glucocinasa es importante en la regulación de niveles de glucosa en plasma. Se piensa que los activadores de glucocinasa (activadores de GK), incrementan la sensibilidad del cuerpo a la glucosa. Consecuentemente, los activadores de GK se piensa son
20 efectivos en el tratamiento de hiperglicemia, resistencia a la insulina y diabetes, particularmente en diabetes tipo II.

25 El compuesto R-2(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida (en la presente posteriormente CPTP), ilustrado abajo, es empleado

49

como un activador de Glucocinasa (CK) como se describe en el documento WO2004/072031.



CPTP

El CPTP amorfo puede ser preparado de conformidad con los procedimientos descritos en tal solicitud de PCT publicada y en el documento WO2006/016178. Sin embargo, las propiedades físicas de la forma de base libre amorfa lo hacen altamente indeseable para procesamiento comercial y formulación en un producto de fármaco farmacéuticamente elegante. La base libre amorfa exhibe estabilidad térmica limitada y debe ser almacenada en frío para inhibir la degradación. Además, el material de base libre amorfa es higroscópico a temperaturas ambientales que requieren almacenamiento en contenedores sellados para minimizar la introducción adventicia de humedad. Además, la base libre amorfa no está libre de un polvo fluido, sino está mejor caracterizado como un sólido "pegajoso", el cual puede atrapar solventes y otras impurezas, y tiende a aglomerarse en conjunto obstaculizando el procesamiento y formulación de fármaco.

50

Estas propiedades limitan el uso del material amorfo en formulaciones orales, sólidas. De manera similar, cuando se requiere una formación líquida, puede ser necesario disolver o suspender el material amorfo en el diluyente farmacéuticamente aceptable solo antes de la dispensación o administración. Estos procedimientos agregan costos y limitan la aplicabilidad o factibilidad de ciertas formulaciones.

La preparación de sales de adición de ácido de CPTP es también difícil debido a la basicidad relativamente baja de las aminas en el compuesto. Esto limita la elección de ácidos adecuados a más ácidos, los cuales pueden causar descomposición de CPTP con el tiempo. Estas y otras características físicas de CPTP han obstaculizado intentos por preparar un material cristalino estable, aislable.

Existe una necesidad significativa para tratamiento y control más efectivo de hiperglicemia, resistencia a la insulina y diabetes. Además, existe una necesidad para proporcionar compuestos activos de GK que son más estables, más fácilmente purificados, y más/o fácilmente formulados en productos de fármaco. La presente invención abarca estas necesidades y proporciona ventajas relacionadas también.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En una forma, la presente invención proporciona R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

51

(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X, obtenido de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), el cual comprende picos a, a) 11.5° y $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ ; o b) 5 11.5° , 17.1° , 19.0° , y $26.6^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ ; o c) 11.5° , 17.1° , 19.0° , 26.6° , 9.4° , $15.0 \pm 0.1^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.1^\circ$, y $20.7^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ .

En una forma, la presente invención proporciona R-
2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-piperazin-2-il-3-
10 (tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido a partir de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$), el cual comprende picos a 11.5° y $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ . En otra forma, la presente invención proporciona R-2-(4-
15 ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida, la cual además comprende picos a, 17.1° y $26.6^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ , y/o la cual además comprende picos a 29.4° , 15.0 , 16.5° , y $20.7^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ .

En una forma, la presente invención proporciona R-
20 2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, caracterizado por un patrón de NMR de estado sólido, el cual comprende picos, con relación a adamantano ($\delta = 29.5 \text{ ppm}$) a δ 172.8 , 49.7 , y $43.5 \pm 0.1 \text{ ppm}$. En otra forma, la presente
25 invención proporciona R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-

52

pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida, la cual además comprende picos a δ 144.7 y 140.2 $\pm$ 0.1 ppm, y/o δ 6.5, y 5.6 $\pm$ 0.1 ppm.

En una forma, la presente invención proporciona R-2-
5 (4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina caracterizado por un patrón de NMR de estado sólido, el cual comprende picos, con relación a adamantano (δ = 29.5 ppm) a δ 172.8, 49.7, y 43.5 $\pm$ 0.1 ppm. En otra forma, la presente
10 invención proporciona R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, caracterizado por un patrón de NMR de estado sólido, el cual además comprende picos, con relación a adamantano (δ = 29.5 ppm) a δ 144.7 y 140.2 $\pm$ 0.1 ppm y/o
15 a δ 6.5 y 5.6 $\pm$ 0.1 ppm.

En otra forma, la presente invención proporciona R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
20 (tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, caracterizado por al menos uno de los siguientes: a) un patrón de difracción en polvo de rayos X, el cual comprende picos intensos a 11.5° y 19.0° en 2 θ , obtenido a partir de una fuente de CuK α (λ =1.54056 Å); o b) un comienzo de fusión usando calorimetría de exploración diferencial de 156 $\pm$ 3 °C; o c) un patrón de NMR de estado sólido, el cual comprende
25 picos a 172.8, 49.7, y 43.5 ppm con referencia a adamantina

53

(δ = 29.5 ppm).

En otra forma, la presente invención proporciona R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

(tetrahidropiran-4-il)-propionamida, que comprende R-2-(4-
5 ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida cristalina sustancialmente pura.

En otra forma, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-
10 4-il)-propionamida cristalina, y al menos un agente anti-diabético o agente anti-hiperglicémico.

En otra forma, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye, R-2-(4-cyclopropanesulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
15 (tetrahidropiran-4-il)-propionamida, de conformidad con la presente invención en un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En aún otra forma, la presente invención proporciona el uso de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-
20 pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida, de conformidad con la presente invención para la manufactura de un medicamento para la prevención de hiperglicemia.

En otra forma, la presente invención proporciona el uso de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
25 (tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con la

54

presente invención, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de diabetes o hiperglicemia.

En otra forma, la presente invención proporciona R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

5 (tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con la presente invención para uso en terapia.

En otra forma, la presente invención proporciona R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

(tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con la
10 presente invención, para uso en el tratamiento de diabetes o hiperglicemia.

En todavía aún otra forma, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar hiperglicemia en un mamífero, que incluye humanos en necesidad de tratamiento.

15 El método comprende administrar una cantidad efectiva de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

(tetrahidropiran-4-il)-propionamida, de conformidad con la presente invención, a un paciente en necesidad del tratamiento. El paciente incluye mamíferos humanos y no
20 humanos en necesidad de tratamiento.

En otra forma, la presente invención proporciona un método para tratar diabetes en un mamífero, que incluye humanos en necesidad de tratamiento. El método comprende administrar una cantidad efectiva de R-2-(4-
25 ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-

55

4-il)-propionamida, de conformidad con la presente invención. Opcionalmente, el método también puede incluir la administración de al menos otro agente anti-diabético o agente anti-hiperglicémico.

5 La R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida cristalina, puede ser preparada disolviendo el material CPTP amorfo (o generar el material CPTP in situ), en un solvente polar, tal como pero no restringido a, alcohol isopropílico, acetato de etilo
10 y ya sea, enfriar la solución/mezcla resultante o agregando un anti-solvente, tal como hexano, ciclohexano o heptano y similares.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15 La Figura 1 es un espectrograma de un patrón de XRD representativo para CPTP cristalino. El espectrograma de XRD se obtuvo como se describe en la Sección Experimental siguiente.

 La Figura 2 es un espectrograma de un patrón de XRD
20 representativo para CPTP amorfo. El espectrograma de XRD se obtuvo de conformidad con el procedimiento descrito para CPTP cristalino en la Sección Experimental siguiente.

 La Figura 3 es un espectrograma de un patrón de NMR de estado sólido representativo, para el CPTP cristalino. El
25 espectrograma de NMR de estado sólido, se obtuvo de

56

conformidad con el siguiente procedimiento descrito en la Sección Experimental siguiente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 La glucocinasa es importante en la regulación de niveles de glucosa en el plasma. Se piensa que los activadores de GK incrementan la sensibilidad del cuerpo a la glucosa. Consecuentemente, los activadores de GK son efectivos en el tratamiento de hiperglicemia, resistencia a la insulina y diabetes, particularmente en diabetes tipo II. El CPTP amorfo, ha sido demostrado por ser activo en ensayos de GK tanto *in vitro* como *in vivo*. (Documento WO2004/072031). Sin embargo, el CPTP amorfo no es adecuado para formulación de fármaco farmacéuticamente elegante. El material amorfo exhibe estabilidad térmica limitada como se evidencia por su temperatura de transición vítrea baja $T_g(^{\circ}\text{C}): 68$ a 77°C , afectada por historia térmica y de solvente); es higroscópica; y no proporciona un polvo de flujo libre.

 Intentos por encontrar formas más adecuadas y estables han sido extensivamente investigados. La Tabla 1 abajo, proporciona un listado representativo de intentos para cristalizar CPTP amorfo a partir de una variedad de solventes diferentes que incluyen, etanol, metil t-butyl éter, acetona, isopropanol, acetato de etilo, ya sea con o sin un anti-solvente, tal como, heptano, tolueno y agua. Como se notó en

5X

la Tabla 1, estos intentos fracasaron para proporcionar CPTP cristalino.

Tabla 1

Intentos por Cristalizar CPTP Amorfo (Pureza de HPLC al 98%)

5	Solvente		Relación A:B	Temp. (° C)	Observaciones
	A	B			
	<i>t</i> -Butilmetil éter	Heptano	1:9	TA	Sólido amorfo blanco
	Etanol	Heptano	1:9	TA	Forma residuo aceitoso
	Acetona	Heptano	1:9	TA	Forma residuo aceitoso
	<i>i</i> -Propanol	Heptano	1:19	TA	Forma residuo aceitoso
10	Etanol	Tolueno	1:9	TA	Forma residuo aceitoso
	<i>i</i> -Propil acetato	Heptano	1:9	TA	Se forma suspensión y después un residuo aceitoso después de 1 h de agitación
	<i>i</i> -Propil acetato	Heptano	0.5:9.5	TA	Sólido amorfo blanco
	Etil acetato	Heptano	1:9	TA	Forma residuo aceitoso
15	<i>t</i> -Butilmetil éter	H ₂ O	A saturado con B	TA	Forma residuo aceitoso
	<i>t</i> -Butilmetil éter	Heptano	1:9	40	Sólido amorfo blanco
	<i>t</i> -Butilmetil éter	Heptano	1:9	60	Forma residuo aceitoso

La formación de sal también fue extensivamente investigada. Sin embargo, la formación de sales CPTP aislables es obstaculizada por el pK bajo ($pK_{a1} = 0.17$, determinado por titulación fotométrica) de CPTP. La Tabla 2 abajo, proporciona un listado representativo de intentos para formar sales de CPTP cristalinas.

Tabla 2

Selección de Sal

Ácido	CPTP (g)	Solvente	Anti-solvente	Observaciones
Ácido p-Tolunesulfónico	1	Etanol	Dietil éter	Residuo de aceite amarillo después de 30 minutos de agitación
gas de HCl	2	Dioxano	Dietil éter	Aceite el cual solidifica después de la titulación
HCl/Dioxano 4M	0.5	Dioxano	Dietil éter	Residuo aceitoso
HCl/ i-Propanol 6M	0.5	Dioxano/ i-Propanol	Dietil éter	Suspensión viscosa, muy higroscópico en aire
H ₂ SO ₄ , 96% tec.	1	Etanol	Dietil éter	Residuo aceitoso amarillo

5
 10 Inesperadamente, se ha descubierto ahora, que el CPTP cristalino puede ser preparado. El CPTP originalmente cristalino, se descubrió durante los intentos de selección de sal para preparar la sal de adición de base (en lugar de sal de adición de ácido), después de la formación del anión de CPTP agregando una variedad de bases diferentes, por ejemplo,

15 hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y dietilamina entre otras bases. Mientras la sal de adición de base no fue identificada, un material cristalino blanco precipitó fuera del medio de reacción. El material cristalino blanco se

20 identificó como CPTP cristalino (como la base libre). El procedimiento después se repitió en una escala más grande nuevamente proporcionando el mismo CPTP cristalino.

El CPTP cristalino puede ser preparado de CPTP amorfo bajo condiciones adecuada, sin o con cristales

25 sembrados. Típicamente, el CPTP puede ser cristalizado a

59

partir de un sistema de solvente único o mezclado, preparado disolviendo primero CPTP amorfo en solvente polar, después agregando un anti-solvente (o solvente no polar). Los procedimientos alternativos pueden también emplear ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento para modificar el tamaño de partícula cristalina. Ejemplos de solventes polares para uso en esta invención incluyen, pero no se restringen a, acetato de etilo; cetonas, tales como acetona o metil etil cetona (MEK); éteres, tales como metil terc-butil éter (MTBE). Alcoholes, por ejemplo, etanol y alcohol isopropílico, también pueden ser usados. Los solventes no polares típicos para uso en esta invención incluyen, alcanos y cicloalcanos tales como n-heptano o cicloheptano. Mezclas de alcanos, por ejemplo, mezclas de hexanos o heptanos, aunque menos preferidas, también pueden ser empleadas. Solventes preferidos incluyen alcohol isopropílico y acetato de etilo, ya sea con o sin un anti-solvente. Adicionalmente, se prefiere que el sistema de solvente sea anhidro.

Un proceso de cristalización típico puede incluir calentar CPTP suspendido en un sistema de solvente mezclado o único entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 70°C, con o sin agitación o sonicación para afectar la disolución, después enfriar la solución resultante a un nivel de temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 0°C, con agitación por un periodo de tiempo para permitir formar

los cristales. Si los cristales no se forman, entonces se puede agregar un cristal sembrado. Si se desea, la solución puede ser sometida a ciclos repetidos de calentamiento/enfriamiento, para modificar el tamaño de
5 partícula de cristal.

En un procedimiento preferido, se ha encontrado que impurezas y/o humedad encontradas en CPTP amorfo, inhiben la cristalización. Las impurezas pueden ser removidas por extracciones de ácido/base, cromatografía o precipitación,
10 repetidamente si es necesario, a partir de un sistema de solvente mezclado antes de la cristalización.

En un procedimiento, el CPTP cristalino puede ser preparado removiendo el solvente usado en los procedimientos de purificación para la síntesis de CPTP amorfo; re-
15 disolviendo el CPTP amorfo en alcohol isopropílico caliente; y después enfriando la solución resultante para efectuar la cristalización de CPTP. Una semilla de cristal de CPTP previamente purificada puede ser agregada a la solución enfriada para facilitar el proceso de cristalización.

20 El procedimiento de cristalización anterior, proporciona CPTP cristalino sustancialmente puro. Como se usa en la presente, el término "sustancialmente puro", se refiere a una composición que comprende más de 80% en p/p del CPTP cristalino, preferiblemente más de 95% en p/p, y aún más
25 preferiblemente, más de 98% en p/p de CPTP cristalino.

61

El CPTP cristalino exhibe propiedades superiores sobre aquellos del CPTP amorfo. Las propiedades superiores incluyen, entre otras cosas, mejor estabilidad química, térmica y procesabilidad. El CPTP cristalino puede ser almacenado a temperatura ambiente con degradación menor o ninguna. El CPTP cristalino tiene un comienzo de fusión medido por calorimetría de exploración diferencial de 156°C, el cual lo proporciona aceptable para procesos industriales estándares tales como molienda. Además, el CPTP cristalino permanece anhidro y no es higroscópico cuando se almacena a temperatura ambiental. La Tabla 3 abajo, lista los datos de estabilidad para el material de CPTP cristalino.

Tabla 3

Sumario de Estabilidad de CPTP Cristalino

	25 °C 60 % de humedad relativa			40 °C 60 % de humedad relativa		
	Inicial	1 mes	3 meses	Inicial	1 mes	3 meses
Apariencia	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
Agua (% p/p)	< 0.07	< 0.10	< 0.01	< 0.07	< 0.10	< 0.01
Ensayo (% p/p)	100.3	99.9	99.6	100.3	100.1	99.3
Pureza quirál † (% a/a)	100	100	100	100	100	100
Pureza aquiral ‡ (% a/a)	0.25	0.18	0.23	0.25	0.20	0.25
Impurezas Totales	0.25	0.18	0.23	0.25	0.20	0.25



†Medido por porcentaje de área usando análisis de HPLC quiral.

‡Las impurezas totales medidas están en porcentaje usando análisis de HPLC aquiral.

5

EL CPTP cristalino es un polvo libre de flujo adecuado para formulación en un producto de fármaco o composición farmacéutica. Puede ser fácilmente formulado en composiciones farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas
10 llenas de gel o sólidas, polvos, suspensiones, o soluciones. La composición farmacéutica puede comprender CPTP cristalino en cantidades entre 1% y 75% en p/p y más preferiblemente, 10 a 65% en p/p. La composición puede también incluir uno o más portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente
15 aceptables. Ejemplos no limitantes de portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para tales formulaciones incluyen los siguientes: almidón, azúcares, manitol y derivados de sílice; agentes enlazantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de
20 celulosa, alginatos, gelatina y polivinil-pirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes desintegrantes tales como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución tales como parafina; aceleradores de resorcpción tales como compuestos de
25 amonio cuaternarios; agentes activos de la superficie tales

63

como alcohol cetílico, monostearato de glicerol; portadores adsorptivos tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, calcio y estearato de magnesio y polietilenglicoles sólidos.

5 Composiciones farmacéuticas preferidas incluyen, CPTP formulados como una tableta o cápsula para administración oral. La tableta o cápsula puede incluir CPTP cristalino en una cantidad entre aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 300 mg, más preferiblemente, entre
10 aproximadamente 40 mg y aproximadamente 260 mg por tableta. En una modalidad, la tableta o cápsula puede ser formulada para proporcionar una liberación sostenida de CPTP al paciente, permitiendo un régimen de dosificación de una o dos veces al día.

15 La composición farmacéutica es administrada a un paciente en cantidades efectivas para tratar o prevenir la hiperglicemia, resistencia a la insulina o diabetes. Una cantidad o dosis efectiva apropiada para tratar un paciente, puede ser determinada por un proveedor al cuidado de la
20 salud. En una forma, la composición farmacéutica puede ser administrada en una cantidad suficiente para proporcionar un paciente con entre 1 y 20 mg/kg de paciente/día y más preferiblemente, entre aproximadamente 2.5 hasta 15 mg/kg de paciente/día de CPTP.

25 El compuesto cristalino y composiciones de la

64

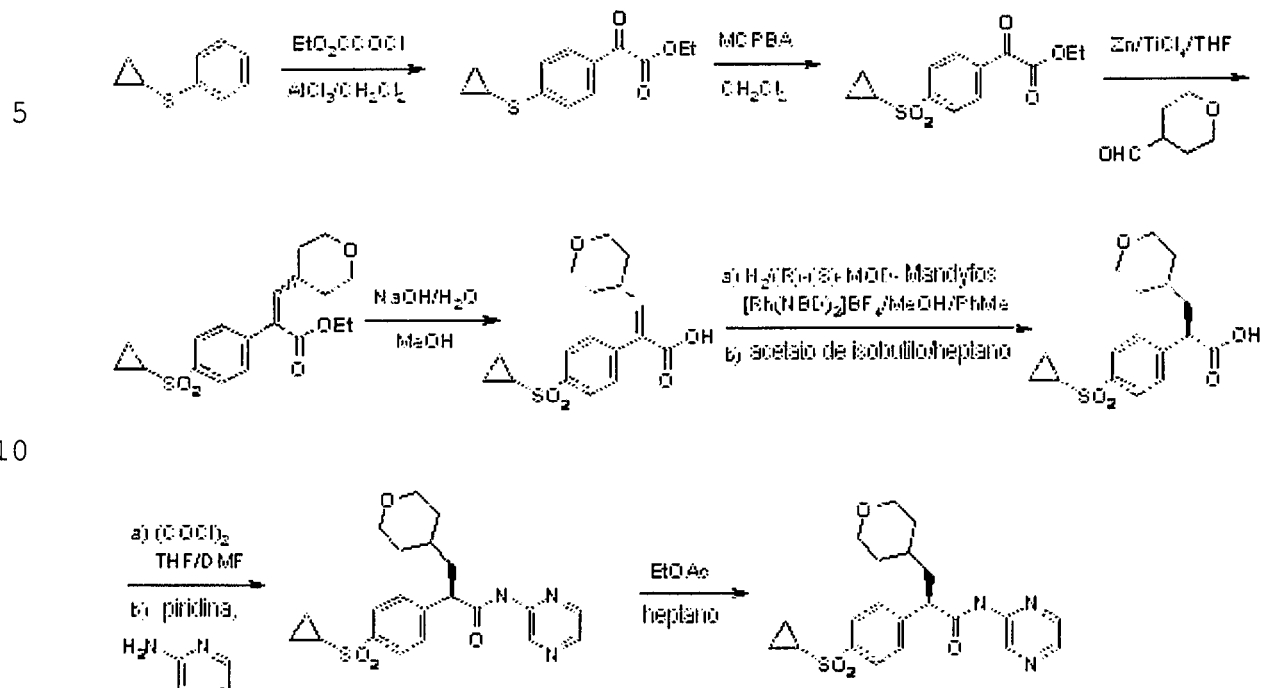
presente invención, pueden ser empleados en combinación con uno o más de otros agentes anti-diabéticos o anti-hiperglicémicos. Ejemplos de estos agentes incluyen, sulfonilureas (por ejemplo, gliburido, glimepirido, 5 glipirido, glipizido, clorpropamida, glicazida, glisoxepid, acetohexamida, glibornurida, tolbutamida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolcíclamida, etc.), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina, buformina, etc.), antagonistas de glucagón (por ejemplo, un antagonista 10 del glucagón peptídico o no peptídico), inhibidores de glucosidasa, (por ejemplo, acarbosa, miglitol, etc.), secretagogos de la insulina, sensibilizadores de insulina (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, etc.) y similares; o agentes anti-obesidad (por ejemplo, 15 sibutramina, orlistat, etc.) y similares. El compuesto y composiciones de la presente invención y otros agentes anti-diabéticos y agentes anti-hiperglicémicos, pueden ser administrados simultáneamente en una forma de suministro único, es decir, una tableta única, cápsula o solución; en 20 formas de suministro separadas, administradas simultáneamente, secuencialmente, o a periodos de tiempo separados.

El compuesto CPTP puede ser preparado de conformidad con el procedimiento ilustrado abajo en el 25 Esquema de Reacción 1, y más específicamente descrito en las

6

siguientes preparaciones y Ejemplos.

Esquema de Reacción 1



Preparación 1. 4-(ciclopropilsulfonil)fenilglioxilato

Se cargó un matraz de fondo redondo, de tres cuellos de 2 l, equipado con un agitador mecánico, termómetro, tubo de secado de cloruro de calcio y un embudo de adición ecualizante de presión, con una mezcla de diclorometano (1490 ml) y cloruro de aluminio (190.0 g, 1.420 mol); la mezcla resultante se enfrió a -5°C usando un baño de hielo-sal. Se agregó por goteo cloroacetoato de etilo (124.3 ml, 1.420 mol) como una suspensión amarilla durante 1 hora a -5°C . Se agitó la solución marrón resultante por 30 minutos a 0°C . Se removió el baño enfriante y se agregó

ciclopropilfenil sulfuro (148.3 ml, 1.030 mol) durante 2 horas a 18-20°C. (La solución marrón se volvió un color violeta después de la adición de 4-5 gotas de ciclopropilfenil sulfuro, y en los últimos 10 minutos de adición, el desprendimiento de gas de la mezcla de reacción). La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a 20°C. La mezcla de reacción puede ser monitoreada por terminación de GC y TLC (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 6:4). Se agregó la mezcla resultante a agua desionizada (2 l) a 10-15°C con enfriamiento con hielo. Se separaron las fases orgánicas, y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (350 ml). Se combinaron las capas orgánicas, y se lavaron las capas orgánicas con 500 ml de NaHCO₃ saturado. Se removió el diclorometano bajo presión reducida para proporcionar 231.5 g (90% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón oscuro.

Preparación 2. 4-(ciclopropilsulfonil)fenilglicoxilato de etilo.

Se cargó un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 l equipado con un agitador mecánico, embudo de adición y termómetro, con una mezcla de 4-(ciclopropiltio)fenilglicoxilato de etilo (80.0 g, 320 mmol) y diclorometano (640 ml). La solución se enfrió a +5°C, y se agregó una solución de MCPBA (ácido meta cloroperbenzoico)



(144.0 g, 640 mmol) en diclorometano (620 ml) a +5 hasta +20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. El término de la reacción puede ser monitoreada por GC y TLC (eluyente: n-hexano:acetato de etilo = 6:4). Después que la reacción se consideró completa, se agregó 1 l de 2M de NaHCO₃ durante 20 minutos a 20°C tiempo durante el cual se observó evolución de gas. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, y secuencialmente se lavaron las capas orgánicas combinaron con 300 y 200 ml de agua. Se evaporó el diclorometano bajo presión reducida para proporcionar 88.1 g (97.5% de rendimiento, 95% de pureza vía GC) del compuesto del título.

15

Preparación 3. 2-(4-ciclopropansulfonilfenil)-3-(tetrahidropiran-4-il)acrilato de etilo.

Se puede preparar 2-(4-ciclopropansulfonilfenil)-3-(tetrahidropiran-4-il)acrilato de etilo como se describe en la Patente Estadounidense 7,214,681, Preparación 23.

20

Preparación 4. Ácido (E)-2-(4-ciclopropnasulfonilfenil)-3-(tetrahidropiran-4-il)acrílico.

Se cargó un reactor de 1600 litros con 200 ± 5 kg de agua desionizada, 16.5 ± 2 kg de hidróxido de sodio y la

25

S

mezcla resultante se agitó para disolver los sólidos. Después de la disolución, se agregó 255 ± 5 kg (330 l) de metanol y 55 ± 2 kg de 2-(4-ciclopropansulfonilfenil)-3-(tetrahidropiran-4-il)acrilato de etilo. Se calentó la mezcla resultante a $65-70^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó por 1 hora mientras se mantiene el nivel de temperatura entre $65-70^{\circ}\text{C}$. Después de esto, la mezcla se enfrió a 30°C y se muestreo la reacción para determinar la cantidad de material de partida, 2-(4-ciclopropansulfonilfenil)-3-(tetrahidropiran-4-il)acrilato de etilo, aún presente (HPLC). Se continuó agitando la mezcla hasta que el material de partida es menor de 1% (porcentaje de área medida vía HPLC). Los solventes se removieron *in vacuo* ($0.8-0.9$ bar) a $30-35^{\circ}\text{C}$ (330-350 l de destilado). Después se agregó 350 ± 10 kg de agua desionizada y se agitó por 1 hora. Se removió el derivado trifenil fosfina sólido resultante vía filtración y/o vía una centrifugación. Se lavó secuencialmente lo sólido con 1.5 ± 0.1 kg de hidróxido de sodio disuelto en 50 ± 1 kg de agua desionizada y después con 30 ± 1 kg de agua desionizada. Se colectó lo lavado acuoso y se extrajo con diclorometano (2 x 75 l). Se acidificó la capa acuosa con 46 ± 1 kg de ácido clorhídrico diluido con 370 ± 10 kg de agua desionizada ($\text{pH} = 1$). Se extrajo la capa acuosa acidificada con metil terc butil éter (MTBE) (1x con 360 l, después 2x con 170 l). Se combinaron los extractos de MTBE y se lavaron con agua desionizada (90 ± 5 kg). Se calentó la

69

solución de MTBE resultante a 40-45°C y se agregó carbón
activado (1.5 ± 0.2 kg). Después de aproximadamente 1 hora,
se filtró el carbón y se lavó el carbón con 25 ± 1 kg de
MTBE. Se removi6 el solvente de MTBE *in vacuo* (0.8-0.9 bar) a
5 un volumen de aproximadamente 80 l. Se cristalizó el
compuesto del título a partir del solvente a 0-5°C. El
compuesto se recrystalizó a partir de metanol y se seco el
compuesto recrystalizado *in vacuo* sin calentamiento para
proporcionar entre 15-20 kg del compuesto titulado.

10

**Preparación 5. Ácido (R)-2-(4-ciclopropansulfonilfenil)-3-
(tetrahidropiran-4-il)propiónico.**

Se cargó un autoclave de acero de 50 l con 2.9 kg
de ácido (E)-2-(4-ciclopropansulfonilfenil)-3-
15 (tetrahidropiran-4-il)acrílico disuelto en 23.8 l de una
mezcla de metanol/tolueno (5/1). Se cerró y después la
autoclave se volvió inerte (presurizada 10 X hasta 10 bar con
N₂. La solución se agitó por 1 minuto a 800 rpm. Se cargó un
recipiente de vidrio de 0.5 l separado con 0.2 l de la mezcla
20 del solvente metanol/tolueno 5/1. Se volvió inerte el
recipiente de vidrio aplicando tres ciclos consecutivos de
argón/vacío. Después de esto, se agregó al recipiente de
vidrio vuelto inerte, 6.14 g de [Rh(NBD)₂]BF₄ (17.2 mmol, 0.21
mmol%, s/c = 500, cuando NBD es norbornadieno) y 18.2 g de
25 ((R)-(S)-MOD-mandifos de (αR,αR)-1,1'-bis[α-

(dimetilamino)bencil]-(S,S)-2'-bis{bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino}ferroceno, 18.1 mmol, 0.21% mol) bajo argón. (Véase WO 06/161178) el recipiente de vidrio se volvió inerte una vez más aplicando tres ciclos consecutivos de argón/vacío. La solución se agitó por 30 minutos bajo argón. Se transfirieron los contenidos del recipiente de vidrio vía un alambre de cánula bajo nitrógeno en la autoclave. La autoclave se cerró y se volvió inerte con N₂ (10 bar) y una vez con H₂ (10 bar).

10 Se fijó la presión en la autoclave a 50 bar y se verificó para goteo. Después de esto se condujo hidrogenación bajo H₂ a 50 bar, con agitación (1000 rpm) por 20 horas a 30°C. Después de esto, se detuvo la agitación, se liberó la presión en la autoclave y se muestreo la mezcla de reacción

15 para asegurar la terminación de la reacción. Se descargó la solución de reacción de la autoclave en un recipiente de 100 l y se agregó 1.4 kg (50% p/p) del adsorbador MSA FC C-1 (formalmente W-HP-04-69F) de Engelhard. Se agitó la suspensión resultante por 2 horas a temperatura ambiente. Se

20 filtró la solución a través de una almohadilla de CELITE aprox 500 g. Se colectó lo filtrado, y se lavó la almohadilla de CELITE dos veces con 4 l de metanol. Se combinó lo lavado de metanol con lo filtrado. Se removió el solvente de lo filtrado combinado y los lavados de metanol bajo presión

25 reducida para proporcionar el compuesto del título (2.299 g,

71

89% de rendimiento, 86% ee). También se puede usar adsorbedores de catalizador alternativos en lugar de MSA FC C1, que incluyen Montmorillonita K10 o carbón activado Degussa 109.

5

Preparación 6. Preparación de CPTP.

Se cargó un recipiente de reacción de 10 l, purgado con N₂ con diclorometano (2 l) y DMF (54.7 ml, 0.709 mol) y se enfrió a -10°C. Lentamente se agregó cloruro de oxalilo (60.0 ml, 0.709 mol) durante 15 minutos. Se puede observar fuerte evolución de gas y se formó una suspensión blanca. La agitación se la mezcla continuó hasta que no se observó evolución de gas adicional, después la suspensión resultante se enfrió a -20°C. Se agregó una suspensión de ácido acrílico (200 g, 0.590 mol) en diclorometano (1 l) durante un periodo de 1 hora. La solución amarilla resultante se agitó por 0.5 horas adicionales, después se enfrió a -45°C. Se agregó a una solución enfriada, piridina (51.0 ml, 0.590 mol) en diclorometano (0.25 l) durante 20 minutos. Mientras se mantiene la temperatura bajo -45°C, se agregó una suspensión de 2-aminopirazina (112.4 g, 1.180 mol) en THF (1.1 l) y una solución de piridina (154 ml, 1.770 mol) en diclorometano (0.9 l) en paralelo durante 1.25 horas. Después de esto, se removió el baño enfriante y la suspensión anaranjada resultante por unas 16 horas adicionales. La solución se

72

concentró bajo presión reducida y se agregó acetato de etilo en porciones de 3 X 800 ml, los solventes se removieron bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. Se agregó acetato de etilo (2 l) y HCl acuoso (2 M, 2 l). Las
5 fases orgánica y acuosa se separaron, y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (2 l). Se colectaron las fases orgánicas y secuencialmente se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 l) y NaHSO₃ acuoso saturado (2 X 1 l). La fase acuosa puede ser analizada vía HPLC para determinar
10 si contiene producto adicional. Si así fuera, se puede obtener una cantidad adicional del compuesto titulado extrayendo nuevamente la fase acuosa con acetato de etilo adicional (2 l). Se colectaron todas las fracciones orgánicas, se lavaron las fracciones colectadas con agua (1
15 l) y salmuera (1 l), se secaron las fracciones resultantes con Na₂SO₄ y se filtraron. Se colectó lo filtrado y se removió el solvente bajo presión reducida, se agregó etanol en porciones (3 X 0.5 l) removiendo los solventes orgánicos cada uno a la vez bajo presión reducida, para proporcionar el
20 compuesto del título como aceite marrón (248 g, 96.5% puro vía HPLC y ¹H NMR, 84% de rendimiento corregido y > 98.0% ee). La figura 2 es un espectrograma de un patrón XRD representativo para CPTP amorfo, preparado como se describe en esta preparación.

25 Se puede mejorar el rendimiento de reacción

23

manteniendo rigurosamente la humedad de la reacción. Una fuente de humedad puede ser el reactivo 2-aminopirizina. La purificación y secado de este reactivo por recristalización de tolueno, reduciendo su contenido de agua a casi 0% p/p.

5

Preparación 7. Preparación Alternativa de CPTP.

Se cargó un recipiente de reacción de 10 l, se purgó con N₂ con diclorometano (2 l) y DMF (54.7 ml, 0.709 mol) y se enfrió a -10°C. Lentamente se agregó cloruro de oxalilo (60.0 ml, 0.709 mol) durante 15 minutos. Se puede observar fuerte evolución de gas y se formó una suspensión blanca. Se continuó la agitación de la mezcla hasta que no se observó evolución de gas adicional, después se enfrió la suspensión resultante a -20°C. Se agregó una suspensión de ácido acrílico (200 g, 0.590 mol) en diclorometano (1 l) durante un periodo de 1 hora. La solución amarilla resultante se agitó por 0.5 horas adicionales, después se enfrió a -45°C. Se agregó a la solución enfriada, piridina (51.0 ml, 0.590 mol) en diclorometano (0.25 l) durante 20 minutos. Mientras se mantiene la temperatura bajo -45°C, se agregó una suspensión de 2-aminopirazina (112.4 g, 1.180 mol) en THF (1.1 l) y una solución de piridina (154 ml, 1.770 mol) en diclorometano (0.9 l) en paralelo durante 1.25 horas. Después de esto, se removi6 el baño enfriante y se agitó la suspensión anaranjada resultante por 16 horas adicionales. Se

72

concentró la solución bajo presión reducida y se agregó acetato de etilo en porciones 3 X 800 ml, se removieron los solventes bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. Se agregó acetato de etilo (2 l) y HCl acuoso (2 M, 2 l). Se separaron las fases orgánica y acuosa, y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (2 l). Se colectaron las fases orgánicas y secuencialmente se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 l) y NaHSO₃ acuoso saturado (2 X 1 l). La fase acuosa puede ser analizada vía HPLC para determinar si hay contenido de producto adicional. Si así fuera, se puede obtener una cantidad adicional del compuesto titulado extrayendo la fase acuosa nuevamente con acetato de etilo adicional (2 l). Se colectaron todas las fracciones orgánicas, se lavaron las fracciones colectadas con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron las fracciones resultantes con Na₂SO₄ y se filtraron. Se colectó lo filtrado y se removió el solvente bajo presión reducida, se agregó etano en porciones (3 X 0.5 l) removiendo los solventes orgánicos cada uno a la vez bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como aceite marrón (248 g, 96.5% de pureza vía HPLC y ¹H NMR, 84% de rendimiento corregido y > 98.0% de ee). La figura 2 es un espectrograma de un patrón XRD representativo para CPTP amorfo preparado como se describe en esta preparación.

El rendimiento de reacción puede ser mejorado



manteniendo vigorosamente la humedad de la reacción. Una fuente de humedad puede ser el reactivo 2-aminopirizina. La purificación y secado de este reactivo por recristalización a partir de tolueno, reduce su contenido de agua a casi 0% p/p.

5

Ejemplo 1. Preparación Inicial de forma cristalina de CPTP.

Inicialmente, se aisló CPTP cristalino ampliando uno de los éxitos prometedores de la sal seleccionada, en la cual se hace un intento para preparar la sal de lisina. Se pesó una cantidad (120.6 mg) del CPTP en un vial y después se agregó 1 ml de acetona al vial. La muestra se calentó a ~50°C con agitación. Se disolvió una cantidad molar equivalente de L-lisina en un mínimo de agua y se agregó a la solución CPTP. Después de unas pocas horas, la muestra se enfrió a ~25°C. La muestra se evaporó bajo una corriente de nitrógeno resultando en un aceite. Se agregó metil etil cetona (MEK, ~3 ml) al aceite con sonicación y después se agitó a ~60°C. Quedó un aceite. Después de ~2 horas sin cambio, la muestra se enfrió a ~25°C y se dejó destapada a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (EtOAc, ~3 ml) al aceite, mientras se agita a ~60°C. La muestra se enfrió a ~25°C. La solución clara se evaporó bajo una corriente de nitrógeno resultando en un aceite. Se agregó metil terc-butil éter (MTBE) al aceite con sonicación y después se agitó a ~60°C. Quedó un aceite. Después de ~2 horas sin cambio, la muestra se enfrió a ~25°C

26

y se dejó destapada a temperatura ambiente durante la noche y resultó un material cristalino sólido, el cual se caracterizó como base libre cristalina CPTP por difracción de rayos X.

5 **Ejemplo 2. Preparación de CPTP en forma cristalina**

Se cargó un vial con 529 mg de CPTP amorfo y se agregaron alícuotas 3 x 200 ul de etanol (EtOH). Mientras los sólidos se precipitaron de la muestra. Después de esto se agregó EtOH adicional para proporcionar un volumen total de 2
10 ml. Los sólidos blancos se permanecieron sin disolver. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por varias horas. Los sólidos se aislaron por filtración a vacío para recuperar el 73% del rendimiento en base a la cantidad del material amorfo original. La inspección de los sólidos reveló
15 cristales en forma de agujas. Estos cristales se pueden usar como cristales de siembra para procedimientos de cristalización subsecuentes.

20 **Ejemplo 3. Preparación de CPTP en forma cristalina a partir de acetato de etilo y Hexano.**

Se pueden hacer crecer cristales únicos adecuados para difracción de rayos X, disolviendo aproximadamente 25 mgs de CPTP amorfo en 2 ml de acetato de etilo y después difuminar vapor de hexano a temperatura ambiente hasta que
25 aparecieron cristales grandes en el fondo del vial.

XX

Ejemplo 4. Preparación de CPTP en forma cristalina a partir de alcohol isopropílico.

Se suspendió material crudo a partir de la reacción de acoplamiento de amida de conformidad con la Preparación 6 en 4 volúmenes de alcohol isopropílico y la mezcla se calentó a 80°C hasta que los sólidos se disolvieron. Lentamente se enfrió la mezcla a 20°C para inducir la cristalización. Alternativamente, se suspendió el material crudo en 4 volúmenes de alcohol isopropílico y la suspensión se calentó a 70°C y lentamente se enfrió la mezcla resultante a 20°C para inducir la cristalización si CPTP.

Ejemplo 5. Preparación de CPTP en forma cristalina a partir de alcohol isopropílico con Ciclo Térmico.

Se suspendió el material crudo a partir de la reacción de acoplamiento de amida de conformidad con la Preparación 6 en 4 volúmenes de alcohol isopropílico y la mezcla se calentó a 75°C. Lentamente se enfrió la mezcla a 40°C para inducir la cristalización. La suspensión resultante se calentó nuevamente a 65°C y se enfrió lentamente a 40°C. Nuevamente, la suspensión resultante se recalentó a 60°C y lentamente se enfrió a 20°C. Se colectó el CPTP cristalino.

Ejemplo 6 CPTP.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml

equipado con un agitador de cabeza, termoacoplador y una línea de entrada de nitrógeno con bencil- α -metilbencilamina H N del ácido (R)-2-(4-ciclopropansulfonilfenil)-3-(tetrahidropiran-4-il)propiónico (10 g, 29.55 mmol), THF (100 ml) y DMF (100 μ l) para proporcionar una solución amarilla calinosa. Se pasó rápidamente gas sobre la mezcla de reacción por varios minutos. Después de esto se agregó cloruro de oxalilo a la mezcla, mientras se mantiene la temperatura aproximadamente a 20°C. La mezcla de reacción se sometió a ensayo después de aproximadamente 1 hora para determinar si la formación del cloruro ácido de CPTP se completó. En un segundo matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador de cabeza, termoacoplador y línea de entrada de nitrógeno, se agregó 2-aminopirazina (3.09 g, 32.5 mmol), THF (50 ml) y piridina (24 ml). Se analizó esta solución para agua. Los contenidos de agua deben ser preferiblemente debajo de 0.03%. Se agregó matiz molecular 4A si es necesario para remover el agua de la solución. Cuando la solución está suficientemente seca, se agregó un embudo de adición de 125 ml al matraz de fondo redondo y se cargó el embudo con la solución de cloruro del ácido CPTP. Se agregó por goteo la solución de cloruro del ácido CPTP al segundo matraz de fondo redondo mientras se mantiene la mezcla de reacción a 20°C para proporcionar una suspensión amarilla. Se filtró la suspensión colectando lo filtrado claro. Se lavó lo filtrado



con HCl acuoso (1 M, 50 ml) 3 veces. Después se lavó lo
filtrado con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). Se removió el
solvente bajo vacío para proporcionar un aceite anaranjado.
El aceite anaranjado se redisolvió en 100 ml de EtOAc. El
5 EtOAc se removió bajo vacío si una capa acuosa está visible
en la mezcla resultante. Se repitió como sea necesario hasta
que la disolución del residuo con EtOAc (100 ml, 40°C)
proporcionó una solución homogénea clara. Se filtraron
cualquiera de los sólidos si es necesario. Se sembró la
10 solución de EtOAc calentada a 40°C con cristales sembrados de
CPTP. La mezcla se enfrió con agitación para permitir al
compuesto del título cristalizarse. Se puede recuperar CPTP
cristalino adicional a partir del licor madre. (Rendimiento:
7 g, 16.85 mmol, 56.8%).

15

Difracción en Polvo de Rayos X

Se realizó en análisis de difracción en polvo de
rayos X con un difractómetro Endeaver D4, equipado con una
fuente CuK α (λ = 1.54056 Å) operando a 40 kV y 50 mA. La
20 muestra se exploró de 3° hasta 40° en 2 θ , con un tamaño de
etapa de 0.009° en 2 θ y una velocidad de exploración de $\geq$ 1.5
segundos por etapa. Los errores de desplazamiento de la
muestra se corrigieron usando SRM675 estándar de NIST (pico
estándar a 3.8° en 2 θ). Es bien conocido en la técnica de
25 cristalografía, para cualquier forma de cristal

proporcionado, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a orientaciones preferidas resultando de factores tales como morfología de cristal y hábitos. En donde los efectos de la orientación preferidas
5 están presentes, las intensidades del pico son alteradas, pero las posiciones del pico características del polimorfo están sin cambio. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, páginas 1843-1844, 1995. Además, es también conocido en la técnica de
10 cristalografía que cualquiera de las posiciones angulares del pico que forman cristales puede variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones del pico pueden cambiar debido a una variación en la temperatura, en la cual una muestra es analizada, desplazamiento muestra. En el presente caso, una
15 posición del pico varía de ± 0.3 , preferiblemente 0.2 y más preferiblemente 0.1 en 2-teta tomando en cuenta estas variaciones potenciales sin impedir la identificación inequívoca de la forma de cristal indicada.

La confirmación de una forma de cristal se puede
20 hacer en base de cualquier combinación única de picos distinguidos (en unidades de grados $^{\circ}$ 2 θ), típicamente los picos más prominentes.

Se caracterizó el CPTF cristalino por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos distinguidos a
25 un valor 2 θ de 11.5 $^{\circ}$ y 19.0 $^{\circ}$. Un método bien conocido y

81

aceptado para búsqueda de formas de cristal en la literatura es el método "Fink", véase por ejemplo, Bigelow, W. and Smith, J.V. (1965). ASTM Spec. Tech. Publ. STP, 372, 54-89. El método Fink usa cuatro líneas más intensas para la

5 búsqueda inicial seguido por las siguientes cuatro líneas más intensas. Como se usa en este documento, el término "picos intensos" se refiere a picos observados en el espectro, mayores que 5%, preferiblemente mayores que 10% sobre la línea base. De acuerdo con el método Fink, en base a las

10 intensidades del pico, así como también a la posición del pico 10, la forma cristalina deseada de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida puede ser identificada por la presencia de picos a $11.5 \pm 0.1^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ y $26.6^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ ; cuando el patrón es obtenido de una fuente de radiación de cobre. La presencia de la forma cristalina de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

15 (tetrahidropiran-4-il)-propionamida deseada puede ser además verificada por picos adicionales a $9.4^\circ \pm 0.1^\circ$, $15.0 \pm 0.1^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.1^\circ$ y $20.7^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ ; cuando el patrón es obtenido a partir de una fuente de radiación de cobre. Un ejemplo representativo de un patrón de difracción en polvo de rayos X de CPTP que se puede obtener usando el procedimiento descrito anteriormente se ilustra en la Figura 1. La tabla 4

20 posterior es un listado de 14 picos observados en el análisis

25

82

de difracción en polvo de rayos X descrito anteriormente.

Tabla 4

Difracción el polvo de rayos X (fuente de radiación CuK α , λ =
1.54056 Å) picos de CPTP cristalino

Ángulo 2 θ ($\pm$ 0.1°)	Intensidad (%)
9.4	36
11.5	87
12.5	26
15.0	38
16.5	38
17.1	51
18.4	15
19.0	100
20.7	31
21.9	19
23.4	21
23.8	25
24.8	20
26.6	63

NMR en Estado Sólido

Se obtuvo el espectro NMR (NMR o SSNMR en estado sólido) girando el ángulo de polarización/mágico (CP/MAS) a través de ¹³C usando un espectrómetro Bruker Avances II de 400 MHz NMR que opera a una frecuencia de carbono de 100.622 MHz y equipado con una sonda Bruker 4 mm de resonancia doble

83

(K299552). Se usó una supresión de banda lateral TOSS a lo largo con polarización cruzada que emplea desacoplado SPINAL64 (95.4 Watts) y un pulso de núcleo CP en forma de H RAMP100. Los parámetros de adquisición son como sigue: 90°
5 protón, r.f. amplitud de pulso de 3.0 μ s, el tiempo de contacto es 3.0 ms, tiempo de repetición de pulso de 25 s, frecuencia MAS de 10 kHz, amplitud del espectro de 30 kHz, tiempo de adquisición es 34 m y el número de exploración es 2,187. Los cambios químicos son referenciados por adamantano
10 (δ = 29.5 ppm) en un experimento por separado. Se proporciona un espectrograma NMR en estado sólido representativo para CPTF cristalino en la Figura 3. Las resonancias representativas del NMR de estado sólido de CPTF cristalino incluyen: cambios químicos de 172.8, 148.1, 144.7, 143.1,
15 140.2, 138.1, 133.0, 130.7, 128.2, 126.0, 69.3, 68.7, 49.7, 43.5, 35.2, 34.3, 32.1, 31.5, 6.5, y 5.6 ppm.

20

25

gk

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

1. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, caracterizada porque un patrón de difracción en polvo de rayos X se obtiene de una fuente CuK α ($\lambda=1.54056$ Å), la cual
10 comprende picos a: 11.5° y $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ .

2. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque un patrón de difracción en polvo de rayos X se obtiene de una
15 fuente CuK α ($\lambda=1.54056$ Å), la cual además comprende picos a 17.1° y $26.6^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ .

3. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada
20 porque un patrón de difracción en polvo de rayos X se obtiene de una fuente CuK α ($\lambda=1.54056$ Å), la cual además comprende picos a 29.4° , 15.0° , 16.5° , y $20.7^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ .

4. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina,
25 caracterizada porque un patrón de NMR de estado sólido,

85

comprende picos referenciados a adamantina ($\delta = 29.5$ ppm) a δ 172.8, 49.7, y 43.5 ± 0.1 ppm.

5. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque un patrón de NMR de estado sólido, comprende además, picos referenciados a adamantina ($\delta = 29.5$ ppm) a δ 144.7 y 140.2 ± 0.1 ppm.

6. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, de conformidad con la reivindicación 4 o 5, caracterizada porque un patrón de NMR de estado sólido, comprende además, picos referenciados a adamantina ($\delta = 29.5$ ppm) a δ 6.5 y 5.6 ± 0.1 ppm.

7. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida en forma cristalina, caracterizada por al menos uno de los siguientes:

a) un patrón de difracción en polvo de rayos X, el cual comprende picos intensos a 11.5° y $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ en 2θ obtenidos a partir de una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$); o

b) un comienzo de fusión usando calorimetría de exploración diferencial de $156 \pm 3^\circ \text{C}$; o

c) un patrón de NMR de estado sólido, el cual comprende picos a δ 172.8, 49.7, y 43.5 ± 0.1 ppm referenciados a adamantina ($\delta = 29.5$ ppm).

86

8. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida, caracterizada porque comprende R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida cristalina
5 sustancialmente pura, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida caracterizada porque comprende más de 95% de la R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-
10 N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida cristalina, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-
15 2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y al menos uno de otro agente anti-diabético o agente anti-hiperglicémico.

11. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-
20 pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y al menos uno de un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-
25 pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la manufactura de un medicamento para la prevención de hiperglicemia.

13. Uso de R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-piracin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de diabetes o hiperglicemia.

14. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-piracin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en terapia.

15. R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-piracin-2-il-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de diabetes o hiperglicemia.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a R-2-(4-ciclopropansulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidropiran-
5 4-il)-propionamida cristalina, y a métodos para su
preparación y uso.

10

15

20

25

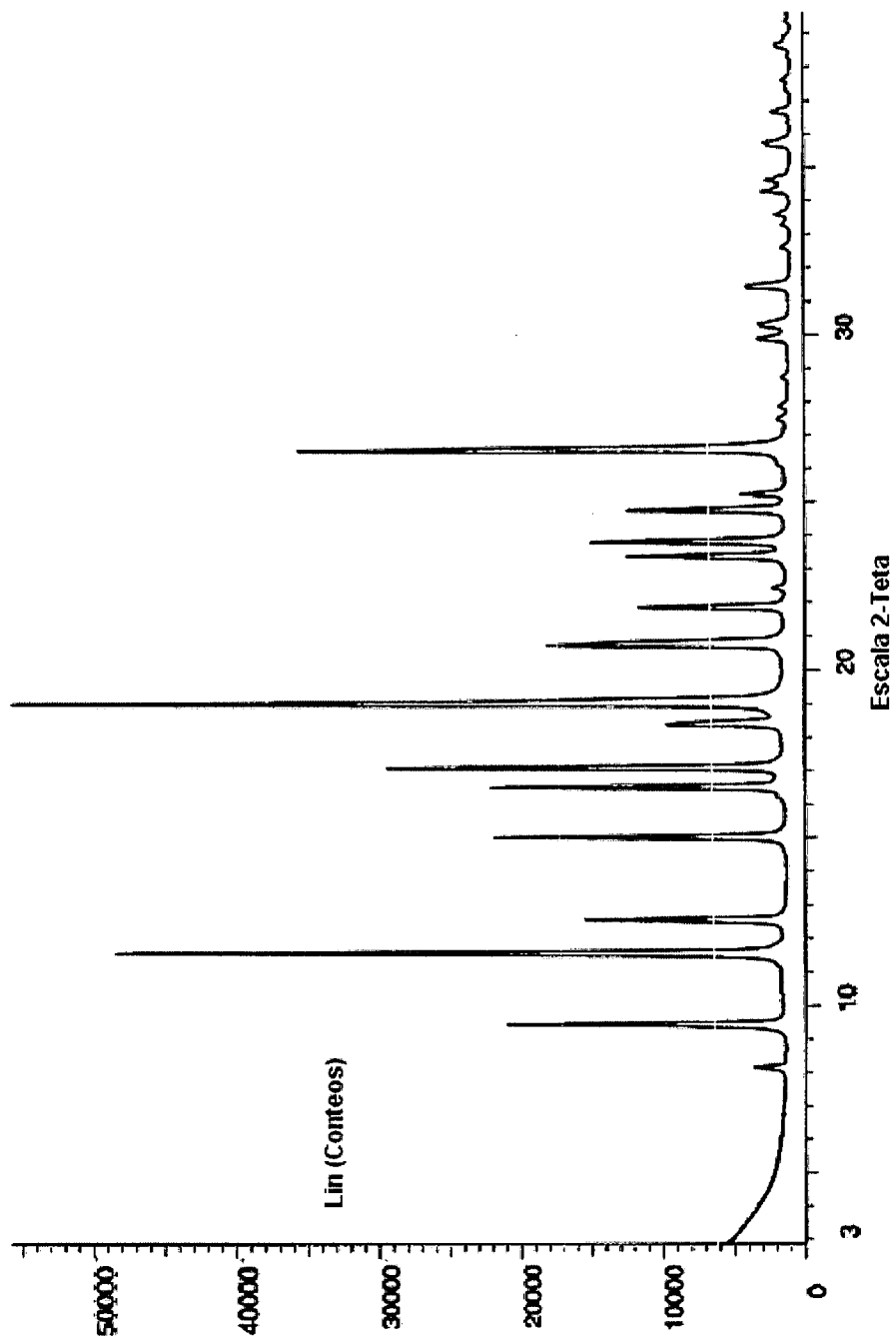


Fig. 1

89

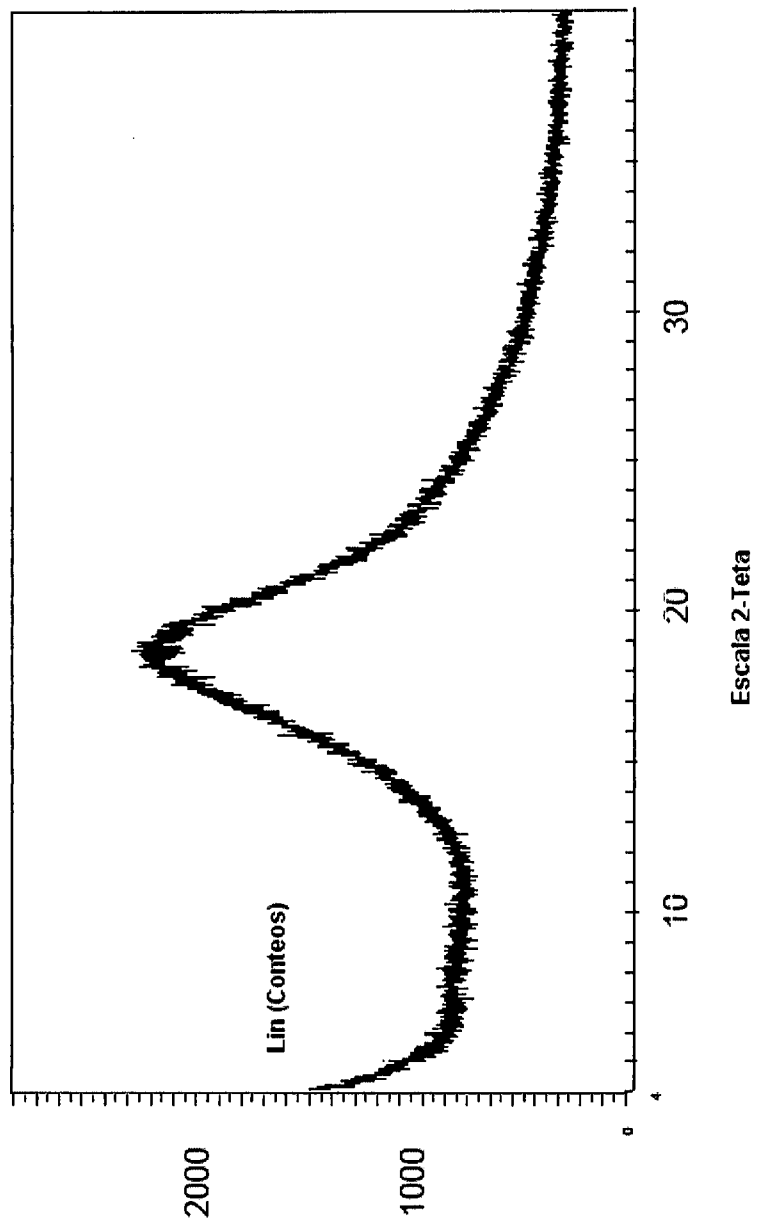


Fig. 2

90

91

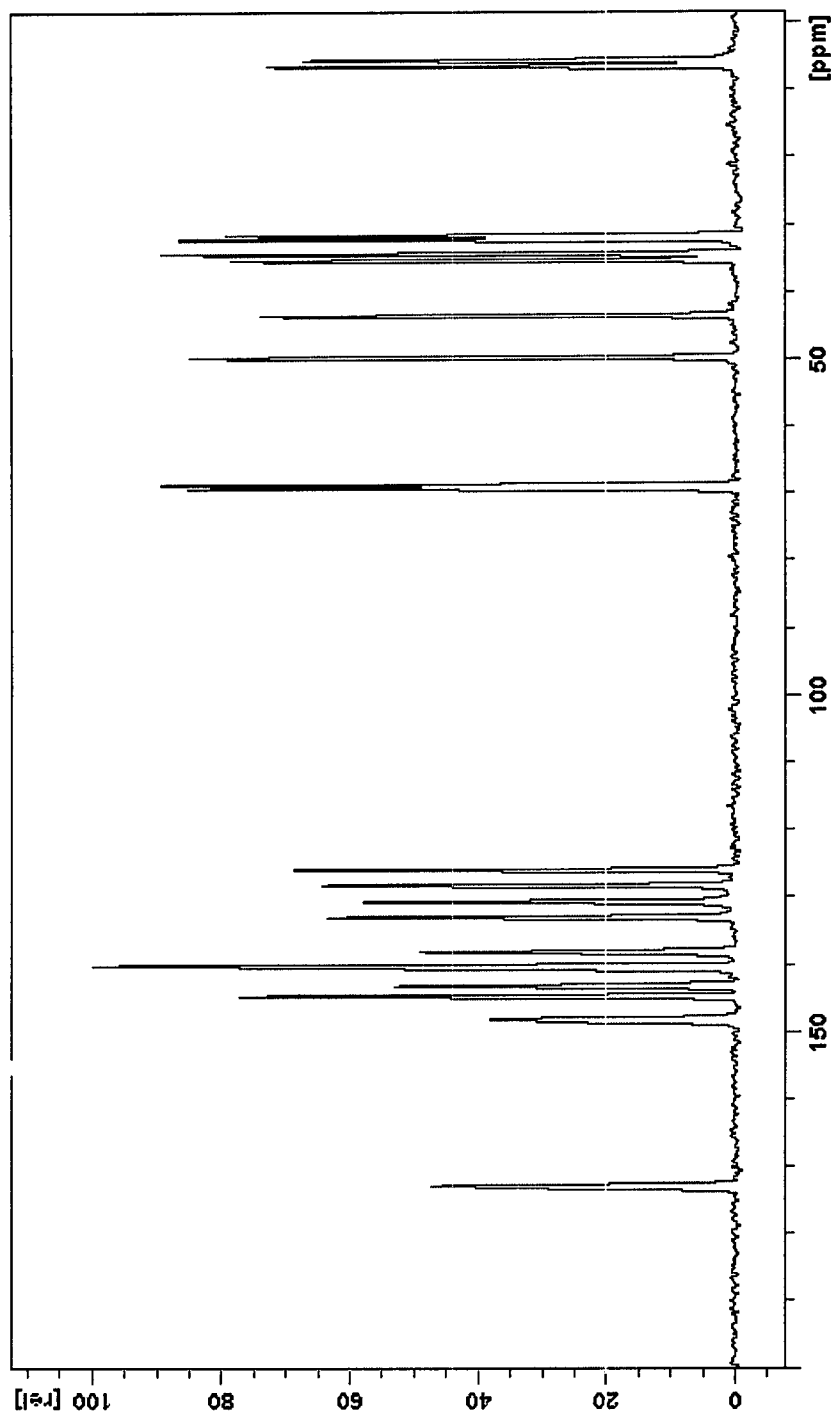


Fig. 3

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

APR 26 2010

ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division
P.O. Box 6288
Indianapolis IN 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

16.04.2010

Applicant's or agent's file reference
X17841

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2009/030241 ✓

International filing date (day/month/year)
07.01.2009 ✓

Priority date (day/month/year)
15.01.2008 ✓

Applicant

ELI LILLY AND COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

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

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369-0
Fax: +49 89 2369-4185

Authorized Officer

Gallego, Antonio

Tel. +49 89 2369-8102



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X17841	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2009/030241	International filing date (day/month/year) 07.01.2009	Priority date (day/month/year) 15.01.2008	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/497			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>2</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-11-11		Date of completion of this report 16.04.2010	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399-4465		Authorized officer Lewis, Sara Telephone (No. +49 89 2399-2837)	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2009/030241

94

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-19 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 filed with the demand for preliminary international examination

Drawings, Figures

1-3 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 12-15
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2009/030241

95

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2006/016178 A (PROSIDION LTD [GB]; BRINER PAUL HOWARD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR () 16 February 2006
- D2 WO 2004/072031 A (OSI PHARM INC [US]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; GARDNER LISA SARAH () 26 August 2004
- D3 WO 2007/051845 A (PROSIDION LTD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; PROCTOR MARTIN JAMES) 10 May 2007

2 Novelty

D1 discloses an enantioselective process for the preparation of R-2-(4-cyclopropanesulfonylphenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide (CPTP) which is isolated in amorphous form. The corresponding (2R)-propionic acid is used for the treatment of hyperglycaemia and diabetes. The current application differs from example 3 of D1 as CPTP is isolated in crystalline form.

D2 discloses tricyclo substituted amide compounds, including CPTP (examples 32 and 98), for the treatment of hyperglycaemia and diabetes. The current application differs from D2 as CPTP is prepared by a different process and D2 does not disclose whether examples 32 and 98 are isolated in crystalline form.

D3 discloses tricyclo substituted amide compounds for the treatment of hyperglycaemia and diabetes. The compounds of D3 differ from CPTP on account of the substitution of the pyrazine ring.

Thus the subject matter of claims 1-11 meets the requirements of novelty pursuant to Article 33(2) PCT.

3 Inventive step

The current application discloses a crystalline form of CPTP. The closest prior art for the assessment of inventive step is D1 and discloses the amorphous form of CPTP for the same use. The technical problem underlying the current application, vis-à-vis the closest prior art D1, is to isolate crystalline forms of CPTP for use in the treatment hyperglycaemia and diabetes. The difference between the current application and D1 lies in the isolation of CPTP in crystalline form.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/US2009/030241

The biological activity of CPTP depends primarily on its molecular structure. The skilled person would thus expect that all polymorphs of CPTP possess activity as glucokinase activators. From common general knowledge it is known that the systematic investigation of a compound to determine whether it is prone to polymorphism is routine practice in the pharmaceutical industry. It is also known methods for screening polymorphs are well known in the art. Furthermore it is known that crystalline forms are more stable than amorphous forms.

The skilled person being interested in the therapeutic application of CPTP would thus routinely screen for polymorphs of CPTP. If such routine work yields a polymorph, then its provision is an obvious solution to the problem defined above. In the absence of any substantiated unexpected property for the claimed CPTP, which is relevant for its technical application, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-11 (Article 33(1) and (3) PCT).

WO 2009/091634

PCT/US2009/030241

20

90

What is claimed is:

1. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) which comprises peaks at:
 - 5 a) 11.5° and $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; or
 - b) 11.5° , 17.1° , 19.0° , and $26.6^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; or
 - c) 11.5° , 17.1° , 19.0° , 26.6° , 9.4° , 15.0° , 16.5° , and $20.7^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
2. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by a solid state NMR pattern which
10 comprises peaks referenced to adamantane ($\delta = 29.5 \text{ ppm}$) at δ :
 - a) 172.8, 49.7, and 43.5 $\pm 0.1 \text{ ppm}$; or
 - b) 172.8, 49.7, 43.5, 144.7 and 140.2 $\pm 0.1 \text{ ppm}$; or
 - c) 172.8, 49.7, 43.5, 144.7, 140.2, 6.5 and 5.6 $\pm 0.1 \text{ ppm}$.
3. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide in crystalline form characterized by at least one of the following:
 - 15 a) an X-ray powder diffraction pattern which comprises intense peaks at 11.5° and $19.0^\circ \pm 0.1^\circ$ in 2θ obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$); or
 - 20 b) an onset of melting using differential scanning calorimetry of $156 \pm 3^\circ \text{C}$; or
 - c) a solid state NMR pattern which comprises peaks at δ 172.8, 49.7, and 43.5 $\pm 0.1 \text{ ppm}$ referenced to adamantane ($\delta = 29.5 \text{ ppm}$).
4. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide comprising substantially pure crystalline *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any of claims 1
25 to 3.
5. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide comprising greater than 95% w/w of the crystalline *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide
30 according to any of claims 1 to 4.

AMENDED SHEET

Received at the EPO on Nov 11, 2009 20:50:23. Page 15 of 16

1

11/11/2009

WO 2009/091634

PCT/US2009/030241

21

99

6. A pharmaceutically composition comprising *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 4 and at least one other anti-diabetic agent or anti-hyperglycemic agent.

5 7. A pharmaceutical composition comprising *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according any one of claims 1 to 4 and at least one of a pharmaceutically acceptable: carrier, excipient, or diluent.

8. Use of *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 4 for the manufacture of a medicament for the prevention of hyperglycemia.

9. Use of *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 4 for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes or hyperglycemia.

10. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 4 for use in therapy.

20 11. *R*-2-(4-cyclopropanesulphonyl-phenyl)-*N*-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide according to any one of claims 1 to 4 for use in the treatment of diabetes or hyperglycemia.

AMENDED SHEET

Received at the EPO on Nov 11, 2009 20:50:23. Page 16 of 16

** TOTAL 11/11/2009 **

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

PCT APR 10 2009

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

ELI LILLY AND COMPANY
Attn. Myers, James B. ✓
Patent Division
P.O. Box 6288
Indianapolis IN 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF COMPANY
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	08/04/2009
Applicant's or agent's file reference X17841 ✓	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2008/030241 ✓	International filing date (day/month/year) 07/01/2009 ✓
Applicant ELI LILLY AND COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90b/s.1 and 90b/s.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5819 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Isabelle Lombart

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(C), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 24 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

102

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 8 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 16 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 18 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 52.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/PEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 62.1b(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/030241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P31/497 C07D405/12 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)
A61K C07D A61P

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/016172 A (PROSIDION LTD [GB]; BRINER PAUL HOWARD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR []) 16 February 2006 (2006-02-16) cited in the application page 14; example 3	1-15
X	WO 2004/072031 A (OSI PHARM INC [US]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; GARDNER LISA SARAH []) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application pages 52,62; examples 32,98	1-15
A	WO 2007/051845 A (PROSIDION LTD [GB]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; PROCTOR MARTIN JAMES) 10 May 2007 (2007-05-10) page 16; example 1	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2009

Date of mailing of the international search report

08/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 240-2040,
Fax: (+31-70) 240-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/030241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006016178 A	16-02-2006	EP 1778678 A1 JP 2008509897 T	02-05-2007 03-04-2008
WO 2004072031 A	26-08-2004	AT 391712 T AU 2004212500 A1 BR PI0407139 A CA 2515670 A1 DK 1594867 T3 EP 1594867 A2 ES 2303628 T3 HR 20050687 A2 JP 2006517590 T KR 20060058049 A MA 27708 A1 MX PA05008406 A SI 1594867 T1	15-04-2008 26-08-2004 07-02-2006 26-08-2004 21-07-2008 16-11-2005 16-08-2008 28-02-2006 27-07-2006 29-05-2006 02-01-2006 17-02-2006 31-10-2008
WO 2007051845 A	10-05-2007	AU 2006310474 A1 CA 2626475 A1 EP 1948644 A1 US 2009005391 A1	10-05-2007 10-05-2007 30-07-2008 01-01-2009

104

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

105

To:		WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)	
see form PCT/ISA/220 X 1984		Date of mailing (day/month/year) 15 Nov 2009 see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No PCT/JS2009/030241	International filing date (day/month/year) 07.01.2009	Priority date (day/month/year) 15.01.2008	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IIIV. A61K31/497 C07D405/12 A61P3/10			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY			
1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.			
Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80299 Munich Tel: +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399-4465		Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Lewis, Sara Telephone No. +49 89 2399-2837



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/030241

106

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **107**
PCT/US2009/030241

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

30 March 2009 Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Relevant prior art is provided by:

D1: WO 2006/016178 A (PROSIDION LTD; BRINER ET AL.) 16 February 2006

D2: WO 2004/072031 A (OSI PHARM INC; FYFE ET AL.) 26 August 2004

D3: WO 2007/051845 A (PROSIDION LTD; FYFE ET AL.) 10 May 2007

2. Novelty

D1 discloses an enantioselective process for the preparation of R-2-(4-cyclopropanesulfonylphenyl)-N-pyrazin-2-yl-3-(tetrahydropyran-4-yl)-propionamide (CPTP) which is isolated as a brown oil. The corresponding (2R)-propionic acid is used for the treatment of hyperglycaemia and diabetes. Example 3 of D1 differs from the current application as does not disclose isolation of the product in solid form.

D2 discloses tricyclo substituted amide compounds, including CPTP, for the treatment of hyperglycaemia and diabetes. Examples 32 and 98 of D2 differ from the current application as they do not disclose whether they are isolated in solid form.

D3 discloses tricyclo substituted amide compounds for the treatment of hyperglycaemia and diabetes. The compounds of D3 differ from CPTP on account of the substitution of the pyrazine ring.

Thus the subject matter of claims 1-15 meets the requirements of novelty pursuant to Article 33(2) PCT.

3. Inventive step

The technical problem underlying the current application, vis-à-vis the closest prior art D1, is to isolate crystalline forms of CPTP, for use in the treatment hyperglycaemia and diabetes. A polymorph can only be inventive against known forms if it demonstrates a qualitative or quantitative improvement vis-à-vis the prior

art. The applicant identifies on page 1, lines 23-26, the problems associated with the amorphous form of CPTP, namely limited thermal stability and hygroscopicity at ambient temperature. However the applicant does not demonstrate any advantages of the form disclosed in the current application over the prior art therefore the subject-matter of claims 1-15 does not involve an inventive step (Article 33(1) and (3) PCT).

The Applicant should demonstrate that the problem underlying the current application has in fact been solved. In order to be fully convincing any comparative tests used to demonstrate this must be carried out against the structurally closest prior art.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. All references e.g. on page 4, lines 29-30 to "not restricted to" should be deleted (Art 6 PCT).
2. The reference e.g. on page 9, line 2 to "non-limiting" should be deleted (Art 6 PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. Claims 2 and 3 depend on claim 1 and give additional XRD peaks for CPTP. Claims 2 and 3 are not preferred embodiments of claim 1 in the sense of Rule 6.4 PCT but instead claim CPTP several times using different parameters. The aforementioned claims therefore do not meet the requirements of Article 6 as they are neither concise nor clear. The same applies to claims 4-7.
2. The definition of crystalline form of CPTP as "substantially pure" and "comprising greater than 95% of the crystalline form...according to claims 1 to 8" renders the meaning of claim 1 unclear and therefore does not meet the requirements of Article 6.



No. 10-092662- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

Fecha: 2010-07-29 17:10:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	10 092662
	Solicitud internacional	PCT/US2009/030241
	Fecha inicio fase nacional	15/08/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	111661

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. No obstante al haber presentado de manera correcta el documento de cesión de los inventores al solicitante; esta oficina requiere aclaración del nombre de los inventores (segundo inventor), por cuanto difieren en la publicación internacional y en el documento de cesión aportado con la solicitud, con lo consignado en el petitorio fase nacional.

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

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

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

10 SET. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

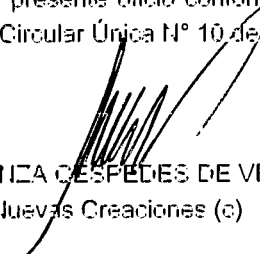
Doctor(a)
CLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	10 092662
	Solicitud internacional	PCT/US2009/030241
	Fecha inicio fase nacional	15/08/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>11662</u>

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 12 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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


ALIC CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

10 SET. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11