

2 F.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-112189

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO PROCESO PARA LA PREPARACION DE 2-CIANOPIRROLIDINAS N-SUSTITUIDAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C 07D 207/16) /

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., Nov. 3-2005

55
3 100
10 100 5

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL.**

16-11-05

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**S LICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea,
Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
AP DERADO
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39:779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

Folio 3

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/003980

Fecha 15 de abril de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/092127 A1

Fecha 28 de octubre de 2004

6 **TÍTULO (54)** PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE
2-CIANOPIRROLIDINAS N-SUSTITUIDAS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 207/16 ; A61K 31/40L ; A61P 3/10

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Reino Unido de la Gran Bretaña
Reino Unido de la Gran Bretaña

(32) Fecha

16 de abril de 2003

22 de mayo de 2003

(31) Número de Solicitud

0308854.9

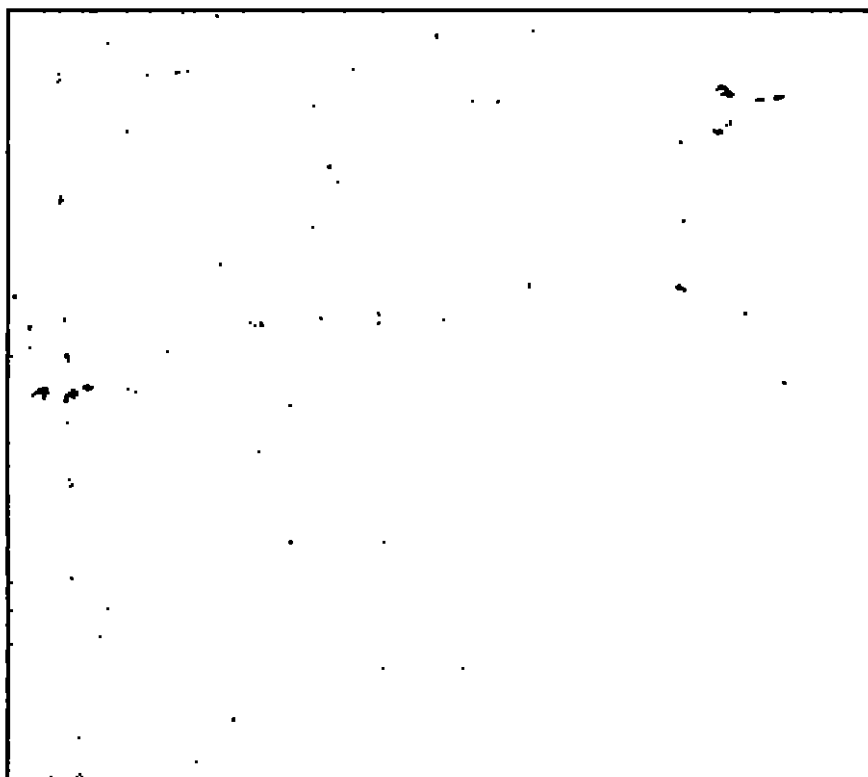
0311836.1

9 **Comprobante de pago No.** 05 - 67.570

Fecha 5 de septiembre de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

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

2878

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05112143 00000000 Folios: 53
Fecha (AMD): 2005-11-03 14:29:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 67,570
FECHA : SEPTIEMBRE 5 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43461272	02/09/2005	3,909,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.)

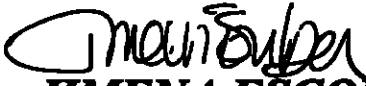
SCHÄFER, Frank
(Sennmattstrasse 8, 79618 Rheinfelden-Adelhausen, Alemania);
- 2.)

SEDELMEIER, Gottfried
(Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Alemania).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada **“PROCESO PARA LA
PREPARACIÓN DE 2-CIANOPIRROLIDINAS
N-SUSTITUIDAS”**.

Clase: C07D 207/16

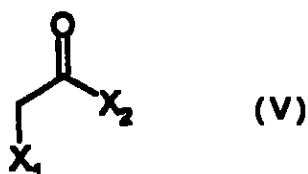

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Extracdo publications
Felic J

Resumen

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidina, el cual comprende cuando menos:

- 5 (a) hacer reaccionar, en la presencia de dimetil-formamida, un compuesto de la fórmula (V):



- 10 en donde, de manera independiente unos de otros, X₁ y X₂ son halógeno; X₂ es halógeno, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono), u -O-SO₂-(arilo), con L-prolinamida, seguido por:

- 15 (b) hacer reaccionar el compuesto resultante, sin aislamiento, con un agente de deshidratación, opcionalmente seguido por:

 (c) hacer reaccionar, en la presencia de una base, el compuesto resultante, sin aislamiento, con una amina apropiada; y

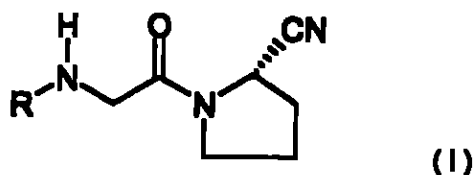
- 20 (d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

* * * * *

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE
2-CIANOPIRROLIDINAS N-SUSTITUIDAS

La presente invención se refiere a un proceso
5 novedoso para la preparación de N-(glicilo N'-sustituido)-2-
ciano-pirrolidinas y a una composición que se obtiene de
acuerdo con el proceso novedoso que comprende de manera
predominante N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina.

Las N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidinas, de
10 manera especial aquéllas de la fórmula I:



en donde R es como se define más adelante, en
15 forma libre o en forma de sal de adición de ácido,

son valiosos inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV
(DPP-IV), los cuales se han descrito en la Publicación
Internacional Número: WO 98/19998, por ejemplo.

El proceso convencional para la preparación de N-
20 (glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidinas, en especial
aquéllas de la fórmula I anterior, comprende hacer reaccionar
un (2-ciano-pirrolidino)-carbonil-metileno sustituido por
halógeno (de preferencia cloro o bromo), con una amina
apropiada. Se puede obtener (2-ciano-pirrolidino)carbonil-
25 metileno sustituido mediante la reacción de un haluro de

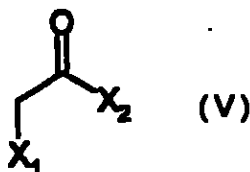
haloacetilo con L-prolinamida seguida por una deshidratación con anhídrido trifluoroacético. Este proceso tiene inconvenientes significativos, en especial cuando se considera la producción industrial de N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidinas, debido a que tanto el intermediario de 1-haloacetil-2-ciano-pirrolidina como su precursor directo son clasificados como irritantes. Además, el proceso necesita de un procesamiento acuoso en varios pasos, dando como resultado problemas de desechos potenciales y bajos rendimientos. También se ha reportado recientemente una síntesis alternativa basada en química de fase sólida, la cual evita la 1-haloacetil-2-ciano-pirrolidina libre, pero cuyo proceso no es adecuado para escalar de acuerdo con sus autores (N. Willand y colaboradores, *Tetrahedron* 58 (2002) 5741-5746). Por consiguiente, existe una necesidad de un proceso mejorado.

Ahora se ha encontrado que de manera sorprendente el intermediario de 1-haloacetil-2-ciano-pirrolidina se puede preparar de manera tal que no se necesita aislar el compuesto irritante. Este compuesto, por consiguiente, además se puede hacer reaccionar directamente con la amina apropiada. En adición, el nuevo proceso permite reciclar todos los solventes y los únicos subproductos son sales inorgánicas. El nuevo proceso se caracteriza por un alto rendimiento global y porque es

adecuado para la producción industrial.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es el proceso para la preparación de N-(glicilo N'-sustituido)-2-clano-pirrolidina, el cual comprende, por lo
5 menos:

(a) hacer reaccionar, en la presencia de dimetilformamida, un compuesto de la fórmula (V):



10

en donde, independientemente unos de otros, X_1 y X_2 son halógeno; X_2 es halógeno, OH, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{X}_3$, $\text{O}-\text{SO}_2$ -alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono), u $\text{O}-\text{SO}_2$ -(arilo),

con L-prolinamida, seguido por:

15

(b) hacer reaccionar el compuesto resultante, sin aislamiento, con un agente de deshidratación, de manera opcional seguido por:

(c) hacer reaccionar, en la presencia de una base, al compuesto resultante, sin aislamiento, con una
20 amina apropiada, y

(d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

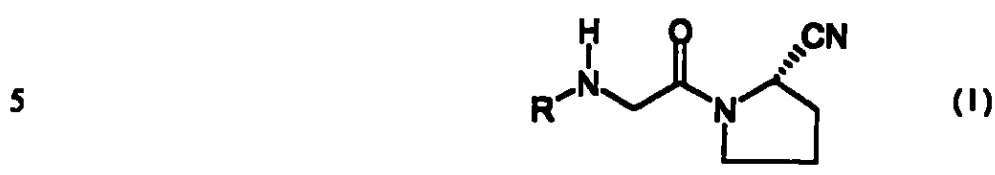
Cuando X_2 es $-\text{O}-\text{SO}_2$ -(arilo), el término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos monocíclicos o
25 bicíclicos, que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la

porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, y tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales, de manera opcional, puede ser sustituido por 1 a 4 sustituyentes, así como alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, por ejemplo, trifluoro-metilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), acilo. De preferencia el grupo arilo es un fenilo, o un fenilo sustituido.

Cuando X_2 es $-O-SO_2$ -alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono), u $-O-SO_2$ -(arilo), el término "alquilo" se refiere a alquilo de cadena recta o ramificada, el cual, de manera opcional, puede ser sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, de preferencia flúor, cloro, bromo, o yodo. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, butilo terciario, isobutilo, trifluoro-metilo.

En el proceso descrito anteriormente, la amina es una amina primaria o secundaria. Este tipo de aminas útiles en química orgánica, para la síntesis de compuestos farmacéuticos, son bien conocidas por las personas expertas en la materia. La persona experta en este campo puede seleccionar fácilmente una amina apropiada sustituida por uno o dos grupos orgánicos basándose, por ejemplo, en la estructura de los inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV publicados, tales como en la Publicación Internacional Número WO 03/002596.

De una manera específica, un objeto de la presente invención es el proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):



en donde R es:

a) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$ - en donde:

10 R_1 es una fracción de piridinilo o pirimidinilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-sustituida con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, trifluorometilo, ciano, o nitro; o fenilo de manera opcional mono-, o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4

15 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno;

R_{1a} es hidrógeno, o alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); y

m es 2, ó 3;

20 b) cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono) opcionalmente monosustituido en la posición 1 con hidroxialquilo (de 1 a 3 átomos de carbono);

c) $R_2(CH_2)_n$ - en donde cualquiera de:

25 R_2 es fenilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-, o independientemente tri-sustituido

con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, o tiofenilo, opcionalmente monosustituido en el anillo de fenilo con hidroximetilo; o es alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una fracción carbocíclica [3.1.1]bicíclica, opcionalmente mono- o pluri-sustituida con alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una fracción de piridinilo o naftilo, opcionalmente mono- o independientemente di-sustituida con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno; ciclohexenilo; o adamantilo opcionalmente sustituido; y

n es de 1 a 3; ó

R₂ es fenoxilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ó halógeno; y

n es 2, ó 3.

d) (R₃)₂CH(CH₂)₂- en donde cada R₃ es independientemente fenilo, opcionalmente mono- o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno;

e) R₄(CH₂)_p- en donde R₄ es 2-oxopirrolidinilo o alcoxilo (de 2 a 4 átomos de carbono), y p es de 2 a 4;

f) isopropilo opcionalmente monosustituido en la

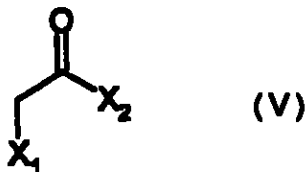
posición 1 con hidroxialquilo (de 1 a 3 átomos de carbono); o

g) R_8 en donde R_8 es: indanilo; una fracción de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituida con bencilo; una fracción carbocíclica de [2.2.1]- ó [3.1.1]-
5 bicíclica opcionalmente mono-, o pluri-sustituida con alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); adamantilo; adamantilo sustituido; o alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono) opcionalmente mono-, o independientemente pluri-sustituido con hidroxilo, hidroximetilo, o fenilo opcionalmente mono-, o
10 independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno;

en forma libre o en forma de sal de adición de ácido;

15 el cual comprende:

(a) hacer reaccionar, en la presencia de dimetilformamida, un compuesto de la fórmula (V):



20

en donde, de manera independiente unos de otros, X_1 y X_2 son halógeno; X_2 es halógeno, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-alquilo(de 1 a 8 átomos de carbono), u -O-SO₂-(arilo), con L-prolinamida, seguido por:

25 (b) hacer reaccionar el compuesto resultante sin

aislamiento con un agente de deshidratación, de preferencia, opcionalmente seguido por:

(c) hacer reaccionar, en la presencia de una base, el compuesto resultante sin aislamiento con una amina
5 apropiada, de preferencia un compuesto de la fórmula (VI):



en donde R es como se define para la fórmula (I); y

(d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

10 De manera conveniente, la reacción (a) se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte y en la presencia de dimetilformamida y un solvente orgánico inerte adicional, o una mezcla de estos solventes, de preferencia acetato de isopropilo o acetato de etilo. De preferencia, la temperatura
15 es de aproximadamente 5°C a aproximadamente 45°C, y más preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. De preferencia, se utiliza un exceso molar del 2 al 20 por ciento del (V). De preferencia, no se agrega base. Se prefieren los compuestos de la fórmula (V), en donde tanto X₁
20 como X₂ son halógeno, de preferencia cloro o bromo, en particular, X₁ y X₂ preferidos son iguales, y más preferiblemente X₁ y X₂ son ambos cloro.

De manera conveniente, la reacción (b) se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte y en la presencia de un
25 solvente orgánico inerte, de preferencia una mezcla de

acetato de isopropilo y dimetilformamida. De preferencia, la temperatura es de aproximadamente 15°C a aproximadamente 45°C y más preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C. Los agentes de deshidratación adecuados son haluros de (haloalquilen)-dialquil-amonio, en donde el alquilo o alquileno es una cadena de carbono, de preferencia recta, de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente metilo o metileno, y el halógeno es cloro, bromo, o yodo, más preferiblemente cloro. Se prefiere más como un agente de deshidratación, el reactivo de Vilsmeier, es decir, cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio. De preferencia, se utiliza un exceso molar del 2 al 20 por ciento del agente de deshidratación. De manera subsecuente, cualquier exceso del reactivo de Vilsmeier se puede descomponer mediante la adición de una pequeña cantidad de agua.

De manera conveniente, la reacción (c) se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, en donde el producto de reacción resultante de (b) se agrega a una solución o suspensión del compuesto de amina de la fórmula (VI), en un solvente orgánico inerte, de preferencia 2-butanona, acetona, acetonitrilo, o dimetilformamida. De preferencia la temperatura es de aproximadamente 5°C a aproximadamente 60°C y más preferiblemente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. De preferencia, se utiliza una

cantidad catalítica (por ejemplo del 1 al 10 por ciento, de preferencia, aproximadamente el 5 por ciento) de yoduro de potasio. La amina de la fórmula (VI) se utiliza en un exceso molar del 5 al 35 por ciento, de preferencia en un exceso molar del 10 al 25 por ciento. De manera conveniente, la base, utilizada en una cantidad de 2 a 10 equivalentes, de preferencia de aproximadamente 5.5 equivalentes, puede ser un carbonato alcalino o NaOH, de preferencia Na_2CO_3 , ó K_2CO_3 , y más preferiblemente K_2CO_3 .

De manera conveniente, la recuperación (d) comprende filtrar la mezcla de reacción, remover los solventes bajo presión reducida, y recrystalizar el producto crudo a partir de un solvente que contenga una base orgánica o inorgánica. En una modalidad preferida, el solvente contiene una N-base, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4]-undec-7-eno, tetra-metil-guanidina, $\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, isobutil-morfolina, o tetra-metil-piperidina.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en "forma libre" o en forma de sal de adición de ácido. Las formas de sal se pueden recuperar a partir de la "forma libre" de una manera conocida y *viceversa*. Las sales de adición de ácido, por ejemplo, pueden ser aquéllas de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Aunque las sales de adición de ácido preferidas son los clorhidratos, también se pueden utilizar sales de ácido metansulfónico,

sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico y acético.

"Alquilo" y "alcoxilo" son de cadena recta o ramificada, de los cuales, los ejemplos de los últimos son isopropilo y butilo terciario.

5 R de preferencia es a) o c), como se define anteriormente.

De preferencia R_1 es una fracción de piridinilo, o pirimidinilo, o piperazinilo, opcionalmente sustituida como se define anteriormente. De preferencia R_{1a} es hidrógeno. De
10 preferencia R_2 es fenilo o adamantilo opcionalmente sustituido. De preferencia R_3 es fenilo insustituido. De preferencia R_4 es alcoxilo como se define anteriormente. De preferencia R_5 es alquilo opcionalmente sustituido, como se define anteriormente., De preferencia m es 2. De preferencia
15 n es 1 ó 2, en especial 2. De preferencia p es 2 ó 3, en especial 3.

De preferencia el piridinilo es piridin-2-ilo; de preferencia está insustituido o monosustituido, de preferencia en la posición 5. De preferencia el pirimidinilo es
20 pirimidin-2-ilo. De preferencia está insustituido o monosustituido, de preferencia en la posición 4. Los sustituyentes preferidos para piridinilo y pirimidinilo son halógeno, ciano, y nitro, en especial ciano.

Cuando el fenilo está sustituido, de preferencia
25 está monosustituido; de preferencia está sustituido con

halógeno, de preferencia cloro, o metoxilo. De preferencia está sustituido en las posiciones 2, 4 y/o 5, en especial en la posición 4.

5 De preferencia el cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono) es ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando se sustituye, de preferencia se sustituye con hidroximetilo. De preferencia el alcóxido (de 2 a 4 átomos de carbono) es de 1 ó 2 átomos de carbono, en especial es metoxilo. De preferencia el alcóxido (de 1 a 8 átomos de carbono) es de 3 átomos de carbono, en especial es isopropóxido. Halógeno es flúor, 10 cloro, bromo, o yodo, de preferencia flúor, cloro, o bromo, en especial cloro. De preferencia el alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono) es de 1 a 6, de preferencia de 1 a 4 ó de 3 a 5, en especial de 2 ó 3 átomos de carbono, o metilo. De 15 preferencia el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) es metilo o etilo, en especial metilo. De preferencia el hidroxialquilo (de 1 a 3 átomos de carbono) es hidroximetilo.

Una fracción carbocíclica [3.1.1]-bicíclica opcionalmente sustituida como se define anteriormente, de 20 preferencia es biciclo[3.1.1]-hept-2-ilo opcionalmente disustituido en la posición 6 con metilo, o biciclo[3.1.1]-hept-3-ilo opcionalmente trisustituido con un metilo en la posición 2, y dos grupos metilo en la posición 6. Una fracción carbocíclica [2.2.1]-bicíclica opcionalmente sustituida como 25 se define anteriormente, de preferencia es biciclo[2.2.1]-

hept-2-ilo.

De preferencia el naftilo es 1-naftilo. De preferencia el ciclohexeno es ciclohex-1-en-1-ilo. De preferencia el adamantilo es insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo, 2 sustituyentes 1- ó 2-adamantilo. Los sustituyentes preferidos son seleccionados a partir de alquilo, $-OR_{10}$ ó $-NR_{11}R_{12}$; en donde R_{10} , R_{11} , y R_{12} son independientemente hidrógeno, alquilo, alcanollo de 1 a 8 átomos de carbono, carbamilo, o $-CONR_{13}R_{14}$; en donde R_{13} y R_{14} son independientemente alquilo, arilo insustituido o sustituido, y en donde uno de R_{13} y R_{14} , de manera adicional, es hidrógeno, o R_{13} y R_{14} representan juntos alquileno de 2 a 7 átomos de carbono.

Una fracción de pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituida como se define anteriormente, de preferencia es pirrolidin-3-ilo o piperidin-4-ilo. Cuando está sustituida de preferencia está N-sustituida.

Se prefieren todavía más los compuestos de la fórmula (I), en donde:

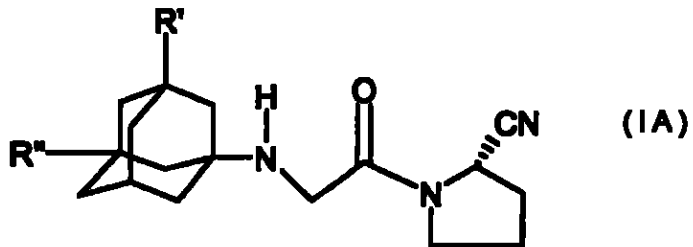
R es $R_2(CH_2)_n-$ y R_2 es adamantilo sustituido; y n es 0, 1, 2, ó 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

Un grupo preferido es uno de los compuestos anteriores de la fórmula (I), en donde el sustituyente sobre el

adamantilo está enlazado sobre una cabeza de puente.

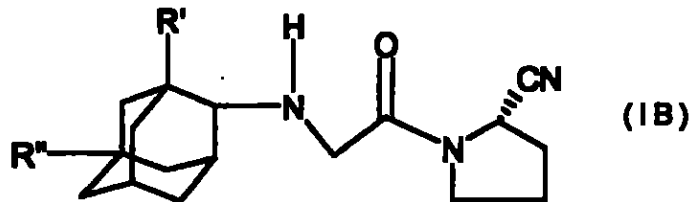
Los compuestos especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula:

5



6

10



15

en donde R' es hidroxilo, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoliloxido de 1 a 8 átomos de carbono, o R'''R''''N-C(O)O-, en donde R''' y R'''' son independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o fenilo, el cual está insustituído o sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno, y trifluorometilo, y en donde R'', de manera adicional, es hidrógeno; o R''' y R'''' son juntos alquileno de 3 a 6 átomos de carbono; y R'' es hidrógeno; o R' y R'' son independientemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono; en

20

25

forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

Se prefiere muy particularmente el compuesto de la fórmula (IA), en donde R' es hidroxilo y R'' es hidrógeno en forma libre o en forma de sal de adición de ácido. Este compuesto también es conocido como pirrolidina, 1-[(3-
5 hidroxil-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-, (S) ó LAF237.

La amina apropiada preferida es un compuesto de la fórmula (VI):



10 en donde los R preferidos son los mismos que aquéllos definidos para la fórmula (I), en especial R es $\text{R}_2(\text{CH}_2)_n$ -, y R_2 es adamantilo sustituido, en especial como se define anteriormente; y

15 n es 0, 1, 2, ó 3; en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

Los compuestos de la fórmula (I) existen en la forma de isómeros o esteroisómeros ópticamente activos, y se pueden separar y recuperar mediante técnicas convencionales; sin embargo, el proceso descrito
20 anteriormente es capaz de producir los compuestos de la fórmula (I), con una pureza enantiomérica alta (cuando menos del 95 por ciento) de la N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina.

Por consiguiente, un objeto adicional de la
25 presente invención es una composición de N-(glicilo N'-

22
24

sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, el cual se obtiene de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, en donde del 95 por ciento al 99.9 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 5 por ciento al 0.1 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, en especial, en donde del 98 por ciento al 99.9 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina, y del 2 por ciento al 0.1 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, y de preferencia, en donde del 98 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 2 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, y muy preferiblemente, en donde del 99 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 1 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina.

En una modalidad adicional, la presente invención cubre una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica, la cual comprende, una N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y una N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, en donde del 95 por ciento al 99.9 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 5 al 0.1 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, de preferencia, en donde del 95 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-

29
22

sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 5 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, más preferiblemente, en donde del 98 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 2 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, y muy preferiblemente, en donde del 99 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 1 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina. Un ejemplo preferido es una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica de N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, en donde del 99 por ciento al 99.5 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 1 por ciento al 0.5 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, o en donde del 99.2 por ciento al 99.9 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 0.8 por ciento al 0.1 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición de N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y/o N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, la cual se obtiene de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

De preferencia, la presente invención es una composición que comprende N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y/o N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-

pirrolidina, en donde los únicos subproductos son sales inorgánicas, de preferencia las que se puedan obtener de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

La presente invención también se refiere a:

5 i) una composición farmacéutica que comprende:
a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

b) cuando menos una N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina, que se puede obtener de
10 acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

ii) una composición farmacéutica que comprende:
a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

b) cuando menos una N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina, y
15

c) entre el 0.00001 por ciento y el 5 por ciento en peso de cuando menos un haluro de (halo-alquilen)-dialquil-amonio, de preferencia cloruro de (cloro-metilen)-dimetil-amonio.

20 De preferencia la N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina se obtiene de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

Las N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidinas preferidas son aquéllas descritas como compuestos
25 preferidos en el proceso anterior.

EJEMPLOS

Ejemplo 1):

Preparación de 1-[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil-2-
5 ciano-pirrolidina, (S):

Paso (a):

Un reactor de 1500 mililitros, equipado con un
agitador mecánico, se carga con 212 gramos de acetato de
isopropilo y 19.8 gramos de dimetilformamida. El reactor se
10 hace inerte. A aproximadamente una IT (temperatura interna)
de 15°C, se agregan 125 gramos de cloruro de cloroacetilo
dentro de 15 minutos; después de la adición completa, la
temperatura interna se ajusta a aproximadamente 15°C, y se
agrega una solución de 110 gramos de L-prolinamida en 304
15 gramos de dimetilformamida dentro de 1 hora. El embudo de
adición se enjuaga con 18 gramos de acetato de isopropilo.
La mezcla de reacción se calienta a una temperatura interna
de aproximadamente 35°C durante 1.5 horas.

Paso (b):

20 Después de enfriarse a aproximadamente 15°C, se
agregan 142 gramos de reactivo de Vilsmeier en porciones.
La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a una
temperatura interna de aproximadamente 25°C. Se agregan
4.4 gramos de agua a una temperatura interna máxima de
25 25°C.

Paso (c):

Un reactor de 4.5 litros, equipado con un agitador mecánico, se carga con 733 gramos de carbonato de potasio, 194 gramos de 3-hidroxi-amino-adamantano, 8.0 gramos de yoduro de potasio, y 880 gramos de 2-butanona. La suspensión se calienta a aproximadamente 35°C. A esta temperatura se agregan 937 gramos de la solución del paso b) ((S)-1-cloroacetil-pirrolidin-2-carbonitrilo crudo), dentro de 1.5 horas. El embudo de adición se enjuaga con 20 gramos de 2-butanona. Después de agitar durante 1 hora adicional, la suspensión se calienta a una temperatura interna de aproximadamente 70°C durante 30 minutos. La suspensión caliente se filtra, y la torta del filtro se enjuaga tres veces con 331 gramos de 2-butanona caliente. El filtrado se concentra a aproximadamente una JT (temperatura de camisa) de 60°C bajo presión reducida (aproximadamente 20 mbar).

Paso (d):

A una temperatura de camisa de aproximadamente 60°C, se agregan 8.8 gramos de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno y 44 gramos de isopropanol, y se agita durante 30 minutos a una temperatura interna de aproximadamente 60°C. La suspensión resultante se enfría a una temperatura interna de aproximadamente 40°C y se agregan 814 gramos de terbutil-metil-éter a una temperatura de camisa de 40°C. La suspensión se enfría a una temperatura interna de

aproximadamente 20°C y se agita durante cuando menos 2 horas a esta temperatura; luego se enfría hasta de aproximadamente -10°C a 0°C, se agita durante 1 hora y se filtra. La "torta" de la filtración se lava dos veces con 168
5 gramos de una mezcla fría (a aproximadamente -10°C) de 1:1 (volumen : volumen) de isopropanol y terbutil-metil-éter . El producto crudo (247 gramos) se seca bajo presión reducida a una temperatura de camisa de aproximadamente 55°C.

10 **Ejemplo 2:**

Purificación de 1-[(3-hidroxi-1-adamantil)-amino]-acetil-2-ciano-pirrolidina, (S):

Un reactor de 750 mililitros, equipado con un agitador mecánico, se carga con 199 gramos de 1-[(3-hidroxi-
15 adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo) crudo, y 800 gramos de 2-butanona. La mezcla se calienta a reflujo (temperatura de camisa de 95°C) y se agita durante 15 minutos. La mezcla se filtra en un reactor caliente (temperatura de camisa de 75°C), y la torta del filtro se lava
20 con 80 gramos de 2-butanona. La temperatura interna se ajusta a 70°C, y se agregan 0.18 gramos de (1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(S)-carbonitrilo) suspendido en 1.6 gramos de 2-butanona. La suspensión resultante se agita durante 30 minutos, se enfría a una
25 temperatura interna de 50°C dentro de 2 horas, luego a 30°C

dentro de 1 hora, y finalmente a 0°C dentro de 1 hora, y se
agita durante 1 hora adicional. Después de esto, la
suspensión se filtra y el producto crudo se lava dos veces
con una mezcla fría (0°C) de 60.4 gramos de 2-butanona y
5 55.5 gramos de terbutil-metil-éter. El producto se seca bajo
presión reducida a una temperatura de camisa de
aproximadamente 55°C. El punto de fusión es de 148°C.

10

15

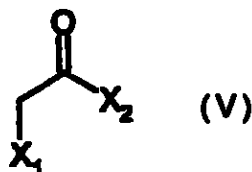
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidina, el cual comprende,
5 por lo menos:

(a) hacer reaccionar, en la presencia de dimetil-formamida, un compuesto de la fórmula (V):



10

en donde, independientemente unos de otros, X_1 y X_2 son halógeno; X_2 es halógeno, OH, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{X}_3$, $\text{O}-\text{SO}_2$ -alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono), u $\text{O}-\text{SO}_2$ -(arilo),

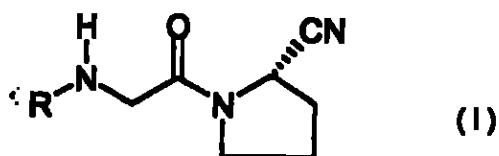
con L-prolinamida, seguido por:

15 (b) hacer reaccionar el compuesto resultante, sin aislamiento, con un agente de deshidratación, de manera opcional seguido por:

(c) hacer reaccionar, en la presencia de una base, el compuesto resultante, sin aislamiento, con una
20 amina apropiada, y

(d) recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la N-(glicilo N'-sustituido)-2-ciano-pirrolidina es
25 un compuesto de la fórmula (I):



en donde R es:

a) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m-$ en donde:

5 R_1 es una fracción de piridinilo o pirimidinilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-sustituida con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, trifluorometilo, clano, o nitro; o fenilo de manera opcional mono-, o
10 independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno;

R_{1a} es hidrógeno, o alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); y

15 m es 2, ó 3;

b) cicloalquilo (de 3 a 12 átomos de carbono) opcionalmente monosustituido en la posición 1 con hidroxialquilo (de 1 a 3 átomos de carbono);

c) $R_2(CH_2)_n-$ en donde cualquiera de:

20 R_2 es fenilo, de manera opcional mono-, o independientemente di-, o independientemente tri-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, o tiofenilo, opcionalmente monosustituido en el anillo de fenilo con hidroximetilo; o es
25 alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una fracción

carbocíclica [3.1.1]bicíclica, opcionalmente mono- o pluri-
sustituida con alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); una
fracción de piridinilo o naftilo, opcionalmente mono- o
independientemente di-sustituida con alquilo (de 1 a 4
5 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o
halógeno; ciclohexenilo; o adamantilo opcionalmente
sustituido; y

n es de 1 a 3; ó

R₂ es fenoxilo, de manera opcional mono-, o
10 independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4
átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ó
halógeno; y

n es 2, ó 3.

d) (R₃)₂CH(CH₂)₂- en donde R₃ es
15 independientemente fenilo, opcionalmente mono- o
independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4
átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o
halógeno;

e) R₄(CH₂)_p- en donde R₄ es 2-oxopirrolidinilo o
20 alcoxilo (de 2 a 4 átomos de carbono), y p es de 2 a 4;

f) isopropilo opcionalmente monosustituido en la
posición 1 con hidroxialquilo (de 1 a 3 átomos de carbono); o

g) R₆, en donde R₆ es: indanilo; una fracción de
pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituida con
25 bencilo; una fracción carbocíclica [2.2.1]- ó [3.1.1]-bicíclica

opcionalmente mono- o multi-sustituida con alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono); adamantilo; adamantilo sustituido; o alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono) opcionalmente mono-, o independientemente pluri-sustituido con hidroxilo, hidroximetilo, o fenilo opcionalmente mono-, o independientemente di-sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcóxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halógeno;

en forma libre o en forma de sal de ácido de adición.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el agente de deshidratación del paso (b) es un haluro de (haloalquilen)-dialquil-amonio.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el agente de deshidratación del paso (b) es cloruro de (clorometilen)-dimetil-amonio.

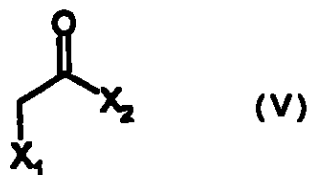
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la amina del paso (c) es un compuesto de la fórmula (VI):



en donde R es como se define para la fórmula (I) en la reivindicación 2.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, el cual comprende:

(a) hacer reaccionar, en la presencia de dimetil-formamida, un compuesto de la fórmula (V):



en donde, X_1 es halógeno; X_2 es halógeno, OH, O-
5 $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{X}_3$, $-\text{O}-\text{SO}_2$ -alquilo (de 1 a 8 átomos de carbono), o
 $-\text{O}-\text{SO}_2$ -(arilo),

con L-prolinamida, seguido por:

(b) hacer reaccionar el compuesto resultante sin
aislamiento con cloruro de (clorometilen)-dimetil-amonio
10 seguido por:

(c) hacer reaccionar, en la presencia de una
base, el compuesto resultante, sin aislamiento, con un
compuesto de la fórmula (VI):



15 en donde R es como se define para la fórmula (I); y

(d) recuperar el compuesto resultante en forma
libre o en forma de sal de adición de ácido.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación
6, en donde R es $\text{R}_2(\text{CH}_2)_n$ - y R_2 es adamantilo sustituido;

20 y n es 0, 1, 2, ó 3.

8. Una composición de N-(glicilo N'-sustituido)-
2(S)-ciano-pirrolidina y N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-
pirrolidina, la cual se obtiene de acuerdo con el proceso de
la reivindicación 1 ó 2, en donde del 95 por ciento al 99.9
25 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y

del 5 por ciento al 0.1 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, en especial, en donde del 98 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina, y del 2 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina.

9. Una composición que comprende una N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y una N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, en donde del 98 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 2 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, de preferencia, en donde del 98 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 2 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, muy preferiblemente, en donde del 99 por ciento al 99.99 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y del 1 por ciento al 0.01 por ciento es N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina.

10. Una composición de N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina y N-(glicilo N'-sustituido)-2(R)-ciano-pirrolidina, que se obtiene de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1, ó 2.

11. Una composición farmacéutica que comprende:
a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

b) cuando menos una N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina, que se obtiene de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1, ó 2.

12. Una composición farmacéutica que comprende:

5 a) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y

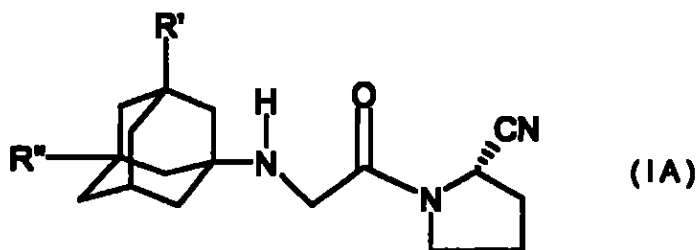
b) cuando menos una N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina, y

10 c) entre el 0.00001 por ciento y el 5 por ciento en peso de cuando menos un haluro de (halo-alquilen)-dialquil-amonio.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina se obtiene de acuerdo con el proceso de la
15 reivindicación 1 ó 2.

14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde la N-(glicilo N'-sustituido)-2(S)-ciano-pirrolidina es un compuesto de la fórmula:

20



25 en donde R' es hidroxilo y R'' es hidrógeno en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 2004 / 0 0 3 9 8 0

International Application No.

(15 04 2004)
International Filing Date

15 APR 2004

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-33172A

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

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SCHÄFER, Frank Sennmattstrasse 8 79618 Rheinfelden-Adelhausen DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SEDELMEIER, Gottfried Erlenweg 11 79227 Schallstadt DE	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Supplemental Box

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

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

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

- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor-applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

- (v) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).

3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 16 April 2003 (16.04.03)	0308854.9	GB		
item (2) 22 May 2003 (22.05.03)	0311836.1	GB		
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
-----------------------	--------	------------------------------

Box No. VII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | | |
|--------------------------|--------------------|--|---|
| ☐ | Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ | Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ | Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ | Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ | Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) in paper form, the following number of sheets:

request (including declaration sheets) : 5

description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 11

claims : 4

abstract : 1

drawings : 1

Sub-total number of sheets : 21

sequence listing : 1

tables related thereto : 1

(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)

Total number of sheets : 21

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))(i) ☐ sequence listing(ii) ☐ tables related thereto(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))(i) ☐ sequence listing(ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listing:☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

1. ☒ fee calculation sheet : 12. ☒ original separate power of attorney : 13. ☐ original general power of attorney : 14. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671.+48171 : 25. ☐ statement explaining lack of signature : 16. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (2) : 27. ☐ translation of international application into (language): : 18. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 19. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :11. ☐ other (specify): : 1

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

English

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

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

In the name of the applicant, the representative



04.03.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 48171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

(15.04.04)

15 APR 2004

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
28 October 2004 (28.10.2004) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/092127 A1 ✓

(51) International Patent Classification⁷: C07D 207/16,
A61K 31/401, A61P 3/10

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/003980 ✓

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

(22) International Filing Date: 15 April 2004 (15.04.2004) ✓

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0308854.9 ✓ 16 April 2003 (16.04.2003) ✓ GB ✓
0311836.1 22 May 2003 (22.05.2003) GB

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

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventor; and

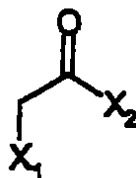
(75) Inventor/Applicants (for US only): SCHÄFER, Frank [DE/DE]; Semmlistrasse 8, 79618 Rheinfelden-Adelshausen (DE). SEIDLMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE).

Published:

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

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

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF N-SUBSTITUTED 2-CYANOPYRROLIDINES



(V)

(57) Abstract: The present invention relates to a process for the preparation of a N-(N'-substituted glycyI)-2-cyanopyrrolidine comprising at least (a) reacting, in the presence of dimethylformamide, a compound of formula (V) wherein, independently of each other, X₁ and X₃ are halogen; X₂ is halogen, OH, O-C(=O)-CH₂X₃, -O-SO₂-(C₁₋₄)alkyl or -O-SO₂-(aryl), with L-prolinamide, followed by (b) reacting the resultant compound without isolation with a dehydration agent, optionally followed by (c) reacting, in the presence of a base, the resultant compound without isolation with an appropriate amine and (d) recovering the resultant compound in free form or in acid addition salt form.

WO 2004/092127 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003980

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/16 A61K31/401 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/19998 A (CIBA GEIGY AG ; VILLHAUER EDWIN BERNARD (US)) 14 May 1998 (1998-05-14) cited in the application examples	1-14
Y	WO 00/34241 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); VILLHAUER EDWIN BERNA) 15 June 2000 (2000-06-15) page 10; example 1B	1-14
Y	WO 01/96295 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; NOVARTIS AG (CH); VILLHAUER EDWIN BERNA) 20 December 2001 (2001-12-20) page 11; example 1A	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2004

Date of mailing of the international search report

20/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tlx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Nenagak1, F

43
42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003980

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 380 398 B2 (KANSTRUP ANDERS ET AL) 30 April 2002 (2002-04-30) column 13, line 30	1-14
A	NICOLAS WILLAND, ET AL: "Solid and solution phase syntheses of the 2-cyanopyrrolidide DPP-IV inhibitor NVP-DPP728" TETRAHEDRON, vol. 58, 2002, pages 5741-5746, XP002295278 UK cited in the application page 5741 - page 5742	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003980

44
43

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9819998 A	14-05-1998	AT 271543 T AU 726186 B2 AU 5318498 A BR 9714130 A CA 2269810 A1 CN 1236361 A, B CZ 9901615 A3 DE 69729947 D1 WO 9819998 A2 EP 0937040 A2 HU 0000323 A2 ID 18331 A ID 21350 A JP 3217380 B2 JP 2000511559 T KR 2000053081 A NO 992028 A NZ 335146 A PL 332777 A1 RU 2180901 C2 SK 60899 A3 TR 9901004 T2 TW 492957 B ZA 9709985 A	15-08-2004 02-11-2000 29-05-1998 29-02-2000 14-05-1998 24-11-1999 11-08-1999 26-08-2004 14-05-1998 25-08-1999 28-08-2000 26-03-1998 27-05-1999 09-10-2001 05-09-2000 25-08-2000 28-04-1999 29-11-1999 11-10-1999 27-03-2002 10-04-2000 21-07-1999 01-07-2002 07-05-1998
WO 0034241 A	15-06-2000	AU 759773 B2 AU 1658000 A BR 9915985 A CA 2350609 A1 CN 1329593 T CZ 20012028 A3 WO 0034241 A1 EP 1137635 A1 HU 0104495 A2 ID 28796 A JP 2002531547 T NO 20012853 A NZ 511935 A PL 348043 A1 SK 7892001 A3 TR 200101478 T2 TW 509674 B US 6166063 A ZA 200104581 A	01-05-2003 26-06-2000 04-09-2001 15-06-2000 02-01-2002 12-09-2001 15-06-2000 04-10-2001 29-04-2002 05-07-2001 24-09-2002 07-08-2001 28-11-2003 06-05-2002 06-11-2001 22-10-2001 11-11-2002 26-12-2000 22-05-2002
WO 0196295 A	20-12-2001	AU 1359702 A CA 2411778 A1 WO 0196295 A2 EP 1296974 A2 JP 2004503531 T	24-12-2001 20-12-2001 20-12-2001 02-04-2003 05-02-2004
US 6380398 B2	18-10-2001	US 2001031780 A1 US 2002103384 A1 AU 2830901 A WO 0155105 A1 EP 1254113 A1 JP 2003520849 T AU 3362201 A	18-10-2001 01-08-2002 07-08-2001 02-08-2001 06-11-2002 08-07-2003 03-09-2001

45
44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6380398	B2	WO 0162266 A2	30-08-2001
		EP 1259246 A2	27-11-2002
		JP 2003523396 T	05-08-2003
		US 2001025023 A1	27-09-2001

46
45

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

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-33172A	
International application No. PCT/EP 04/003980	International filing date (day/month/year) 15. April 2004 (15.04.04)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 16. April 2003 (16.04.03)	
Title of invention Organic Compounds			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> SCHAEFER Frank Sennmattstrasse 8 79618 Rheinfelden-Adelhausen DE			
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

#7
25

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 04/003980

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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

SEDELMEIER, Gottfried
Erlenweg 11
79227 Schallstadt
DE

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DE

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

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

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

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

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

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 34bis.1(e).

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

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

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

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

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

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

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

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

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

In the name of the applicants, the representative



22.10.2004

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

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

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.

7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.

8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

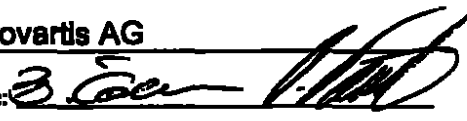
Demand received from IPEA on:

50
49

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 04/003980		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR 1530.-	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR 129.-	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR 1659.-	
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒	authorization to charge deposit account with the IPRA (see below)	☐	cash
☐	cheque	☐	revenue stamps
☐	postal money order	☐	coupons
☐	bank draft	☐	other (specify):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2811 0031	
		Date: 22.10.2004	
		Name: Novartis AG	
		Signature: 	

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

23. Juni 2004

F F/L PS Copy

From the RECEIVING OFFICE

PCT

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION NUMBER AND OF THE
INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.5(c))

To:

Grubb, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSEDate of mailing
(day/month/year)

21 JUN 2004

Applicant's or agent's file reference

4-33172A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/003980

International filing date (day/month/year)

15/04/2004

Priority date (day/month/year)

16/04/2003

Applicant

NOVARTIS AG

Title of the invention

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.
2. The applicant is further notified that the record copy of the international application was transmitted to the International Bureau on the above date of mailing.

3.

☐

Other: _____

* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

Name and mailing address of the Receiving Office

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

Authorized officer

C.A.J.M. PASCHE

Folio, 52, 53 together
or

54
51

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

8

432

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 112189

Fecha: 07 DE FEBRERO DE 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el poder
N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.)
domiciliado(a) en Basilea - Suiza
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.