

U.I-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-129153

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "SAL DE ACIDO FOSFORICO DE UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 22-11-1985

CS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05129153 00000000

Folios: 82

Fecha (AND): 2005-12-22 17:31:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-01-06

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
Estado de New Jersey 07065-0907, Estados
Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: CYPES, Stephen, Howard; CHEN, Alex, Minhua; FERLITA, Russell,
R.; HANSEN, Karl; LEE, Ivan; VYDRA, Vicky, K. y WENSLOW, Robert, M., Jr.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/019683

Fecha: 18/06/04

Publicación Internacional No. WO 2005/003135 A1

Fecha: 13/01/05

⑥

Título (54) "SAL DE ÁCIDO FOSFÓRICO DE UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

24/06/03

(31) Número de Solicitud

60/482,161

⑨

Comprobante de Pago No. 05-96,168

Fecha: Diciembre 19 de 2005

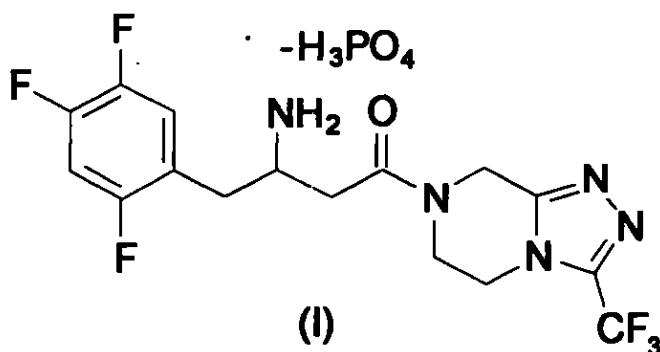
10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: *Alicia Lloreda Ricaurte*

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiracion : 05129153 88000000
Fecha (AND): 2005-12-22 17:31:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,168
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47045863	19/12/2005	8,351,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

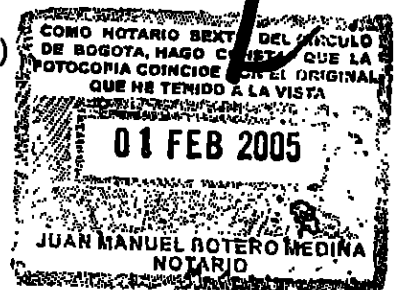
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América



4

5

Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

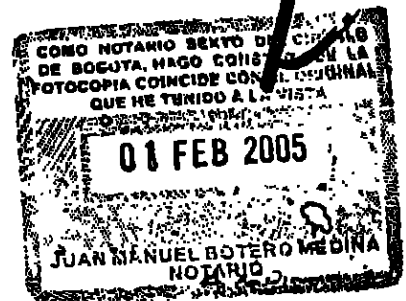
5. en Trenton, New Jersey
6. el día 14 de octubre, 2004
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. Número A210632
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
JCC
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U 5 6 6 5 5
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUST CIA



4

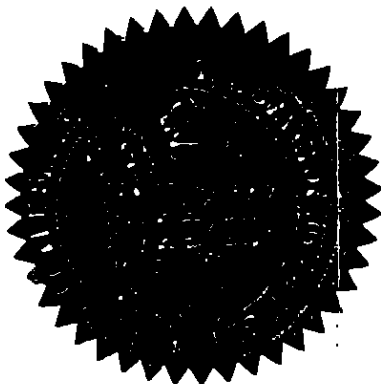
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

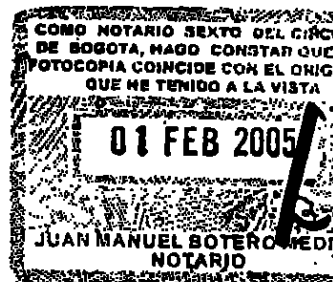
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



4

Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del Artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designen, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of Article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end; to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants, as well as defendants,
before the competent judges, to make arrangements,
to submit to arbitration, to desist, to collect, to appeal,
and in short, with all such
further powers as may be required, and we hereby
declare from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of
them appointed may do for our benefit.

COLOMBIA, BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
SUBSCRIPCIÓN DE ESTOS DOCUMENTOS ES LA
QUE HE TENIDO EN CUENTA PARA
FEB 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotto*
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent
Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

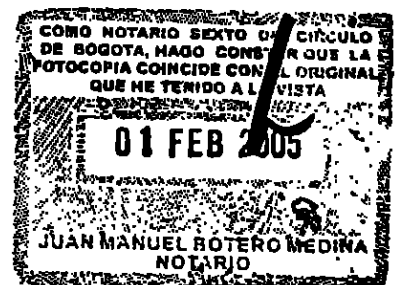
Estados Unidos de América
 Estado de New Jersey {ss
 Condado de Union
 Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
 Donna L. Margiotto, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Gerente Senior, Administración
 de Patentes de Merck & Co., Inc.
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 Rahway, Condado de Union,
 Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de
 América, legalmente constituida para un período de
 duración que aún no ha terminado, que ejerce su
 objeto social; conforme a las leyes del Estado de
 New Jersey, Estados Unidos de América;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en
 Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
 State of New Jersey {ss
 County of Union
 On this 4th day of October, 2004,
 personally
 Came Donna L. Margiotto,
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that she is the Senior
 Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
 the company named within, a Corporation organized
 and existing under the laws of the State of New
 Jersey, United States of America, domiciled at the
 City of Rahway,
 County of Union, State of New Jersey,
 United States of America, legally constituted for a
 period of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the
 State of New Jersey, United States of America; that
 the deponent is authorized by said Company to
 confer this power of attorney; that the seal affixed
 hereunto by the deponent in the name and on behalf
 of said Corporation is the corporate seal thereof; and
 that the purpose for which this instrument is granted
 is included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the
 Certificate of Incorporation of said Corporation filed
 and recorded at State of New Jersey, under date of
 April 28, 1959, and hereby certifies that under the
 laws of said State the foregoing acknowledgment is
 sufficient proof that the facts therein contained are
 true, which he attests.



Foliosos extractos

11 y 12 together



Expediente No		05129153	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ARCHIVO TAMAÑO

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21409Y	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/019683	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 18/06/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 24/06/2003
Solicitante MERCK & CO., INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante r.o sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☒ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/019683**

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X 3,01	WO 03/004498 A (EDMONDSON SCOTT D; KIM DOOSEOP (US); PARMEE EMMA R (US); WEBER ANN E) 16 de Enero de 2003 (2003-01-16) citado en la solicitud página 1, líneas 5-30 ejemplo 7 reivindicaciones 1, 15	1-35
X 4	----- EDMONDSON, S.D (MERCK)/PROUS SCIENCE: DRUG DATA REPORT vol. 25, no. 3, 2003, páginas 245-246, XP001183238 BARCELONA-ESPAÑA página 246, columna a mano izquierda compuesto 333966 ----- -/--	1-35

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. * Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes. 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 15 de Septiembre de 2004	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 18/10/2004
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Samsam Bakhtiary, M

~~14~~

1

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

12

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/019683

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X 5	DATABASE PROUSDDR 'Online! 2003, MERCK: XP002295584 Acceso a la base de datos No. 2003: 3561 resumen -----	1-35

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/019683**

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

13

~~15~~

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
UNITED STATES OF AMERICA

PAT. REG. COORD
DOCKET
ATTORNEY
MAINTENANCE

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18/10/2004

Applicant's or agent's file reference

PCT 21409Y

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/019683

International filing date
(day/month/year)

18/06/2004

Applicant

MERCK & CO., INC.

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 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

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 90bis.1 and 90bis.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. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stefan Brellmeier

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

RJW Oct 21 2004

received 10/21/04

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, 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.

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 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 26 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 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 (Administrative Instructions, 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.

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 6 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, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 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 under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

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, where 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 Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21409Y	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/019683	International filing date (day/month/year) 18/06/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/06/2003
Applicant MERCK & CO., INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐

The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant.

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/4985 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X 3.01	WO 03/004498 A (EDMONDSON SCOTT D ; KIM DOOSEOP (US); PARMEE EMMA R (US); WEBER ANN E) 16 January 2003 (2003-01-16) cited in the application page 1, lines 5-30 example 7 claims 1,15	1-35
X 4	EDMONDSON, S.D (MERCK)/PROUS SCIENCE: DRUG DATA REPORT, vol. 25, no. 3, 2003, pages 245-246, XP001183238 BARCELONA-SPAIN page 246, left-hand column compound 333966 ----- -/--	1-35

☒ 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 (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

15 September 2004

Date of mailing of the international search report

18/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X 5	DATABASE PROUSDDR 'Online! 2003, MERCK: XP002295584 Database accession no. 2003:3561 abstract ----- 	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/019683

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03004498	A	16-01-2003	BR 0210866 A	29-06-2004
			CA 2450740 A1	16-01-2003
			EP 1412357 A1	28-04-2004
			HR 20031098 A2	30-06-2004
			NZ 529833 A	19-12-2003
			WO 03004498 A1	16-01-2003
			US 2003100563 A1	29-05-2003

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Enero de 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/003135 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 487/04, A61K 31/4985, A61P 3/10

(74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/019683

(22) Fecha de Registro Internacional: 18 de Junio de 2004
(18.06.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/482,161 24 de Junio de 2003 (24.06.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (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).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): CYPES, Stephen, Howard [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). CHEN, Alex, Minhua [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). FERLITA, Russell, R. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). HANSEN, Karl [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). LEE, Ivan [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). VYDRA, Vicky, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). WENSLOW, Robert, M., Jr. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: SAL DE ÁCIDO FOSFÓRICO DE UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV

(57) Resumen: La sal dihidrogenofosfato de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina es un potente inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV y es útil para la prevención y/o tratamiento de la diabetes mellitus no-insulino dependiente, también referida como diabetes de tipo 2. La invención también es relativa a un monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato del mismo modo que a un procedimiento para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen esta nueva forma y procedimientos de uso para el tratamiento de diabetes, obesidad, y alta presión sanguínea.

22

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003135 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04, A61K 31/4985, A61P 3/10 WENSLOW, Robert, M., Jr. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2004/019683 (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).
- (22) International Filing Date: 18 June 2004 (18.06.2004) (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, EH, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/482,161 24 June 2003 (24.06.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CYPES, Stephen, Howard [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). CHEN, Alex, Minhua [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). FERLITA, Russell, R. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). HANSEN, Karl [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). LEE, Ivan [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). VYDRA, Vicky, K. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).
- (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, 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).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHOSPHORIC ACID SALT OF A DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV INHIBITOR

(57) Abstract: The dihydrogenphosphate salt of 4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3- α]-pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine is a potent inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV and is useful for the prevention and/or treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus, also referred to as type 2 diabetes. The invention also relates to a crystalline monohydrate of the dihydrogenphosphate salt as well as a process for its preparation, pharmaceutical compositions containing this novel form and methods of use for the treatment of diabetes, obesity, and high blood pressure.

WO 2005/003135 A1

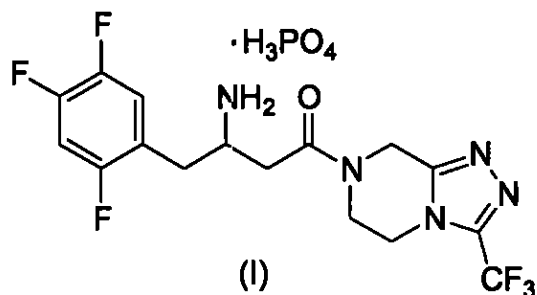
5

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES:

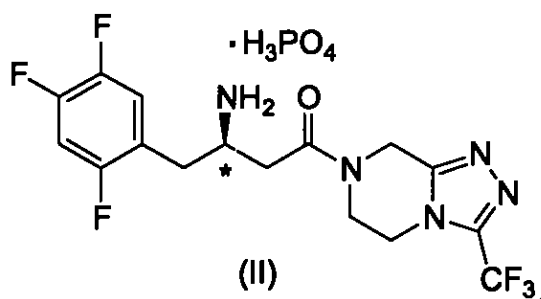
1. Una sal dihidrogenofosfato de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de fórmula estructural

5 I:

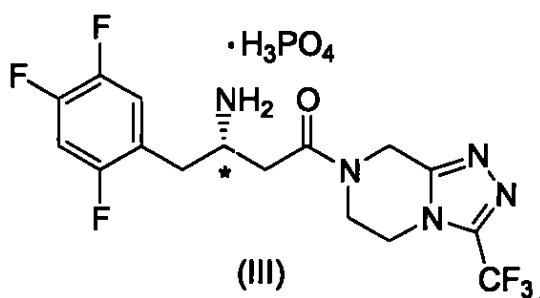


o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 2. La sal de la reivindicación 1 de fórmula estructural II que tiene la configuración-(R) en el centro quiral marcado con un *



15 3. La sal de la reivindicación 1 de fórmula estructural III que tiene la configuración-(S) en el centro quiral marcado con un *



4. La sal de la reivindicación 2 caracterizada en que es un monohidrato cristalino.

5. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por las bandas de absorción característica obtenidas del patrón de difracción de rayos X en polvo en los d-espaciamientos espectrales de 7,42, 5,48, y 3,96 angstroms. ($7,42, 5,48, \text{ y } 3,96 \times 10^{-8} \text{ cm}$).

6. El monohidrato de la reivindicación 5 caracterizado adicionalmente por bandas de absorción características obtenidas del patrón de difracción de rayos X en polvo en los d-espaciamientos espectrales de 6,30, 4,75, y 4,48 angstroms. ($6,30, 4,75, \text{ y } 4,48 \times 10^{-8} \text{ cm}$).

7. El monohidrato de la reivindicación 6 caracterizado adicionalmente por las bandas de absorción características obtenidas del patrón de difracción de rayos X en polvo en los d-espaciamientos espectrales de 5,85, 5,21, y 3,52 angstroms. ($5,85, 5,21, \text{ y } 3,52 \times 10^{-8} \text{ cm}$).

8. El monohidrato de la reivindicación 7 caracterizado adicionalmente por el patrón de difracción de rayos X en polvo de la FIG. 1.

9. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono-13 en el estado sólido que muestra señales a 169,1, 120,8, y 46,5 ppm.

10. El monohidrato de la reivindicación 9 caracterizado adicionalmente por un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono-13 en el estado sólido que muestra señales a 159,0, 150,9, y 40,7 ppm.

11. El monohidrato of Reivindicación 10 caracterizado adicionalmente por el espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono-13 en el estado sólido de la FIG. 2.

12. El monohidrato de la Reivindicación 4 caracterizado por un espectro de resonancia magnética nuclear MAS de flúor-19 en el estado sólido que muestra señales a -64,5, -114,7, -136,3, y -146,2 ppm.

5 13. El monohidrato de la reivindicación 12 caracterizado adicionalmente por un espectro de resonancia magnética nuclear MAS de flúor-19 en el estado sólido que muestra señales a -96,5, -104,4, -106,3, y -154,5 ppm.

10 14. El monohidrato de la reivindicación 13 caracterizado adicionalmente por el espectro de resonancia magnética nuclear MAS de flúor-19 en el estado sólido de la FIG. 3.

15 15. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por la curva de análisis termogravimétrico de la FIG. 4.

16. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por la curva de escaneo diferencial calorimétrico de la FIG. 5.

20 17. La sal de la reivindicación 4 que comprende una cantidad detectable de dicho monohidrato cristalino.

18. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

25 19. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

20. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

30 21. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

35 22. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

23. La sal de la reivindicación 4 que comprende sustancialmente todo el citado monohidrato cristalino en peso.

24. Una sal que consta de los iones catión 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina monoprotonada y anión dihidrogenofosfato.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de la sal de acuerdo con la reivindicación 1 o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de la sal de acuerdo con la reivindicación 4 o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

27. Un procedimiento para el tratamiento de diabetes de tipo 2 que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de acuerdo con la reivindicación 1 o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

28. Un procedimiento para el tratamiento de diabetes de tipo 2 que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de acuerdo con la reivindicación 4.

29. Un procedimiento para preparar la sal de la reivindicación 1 que comprende la etapa de poner en contacto un equivalente de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina en un disolvente orgánico o un disolvente orgánico acuoso con aproximadamente un equivalente de ácido fosfórico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25-100°C.

30. El procedimiento de la reivindicación 29 en el que dicho disolvente orgánico es un alcohol (C1-C5) lineal o ramificado.

31. Uso de la sal de la reivindicación 1 como un ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

32. Uso de la sal de la reivindicación 4 como un ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 adaptada para la administración i.v.

34. La sal de ácido fosfórico de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina preparada de acuerdo al procedimiento de la reivindicación 29.

35. Un procedimiento para preparar el monohidrato cristalino de la reivindicación 4 que comprende las etapas de:

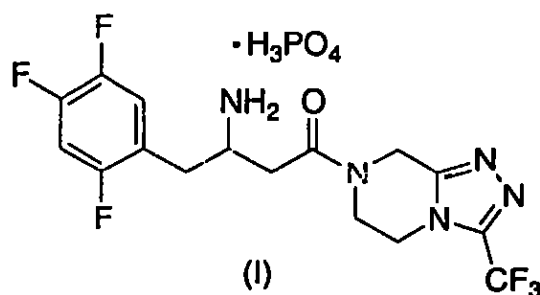
(a) cristalizar dicha sal dihidrogenofosfato de la reivindicación 1 a 25°C de una mezcla de isopropanol y agua, tal que la concentración de agua está por encima del 6,8 por ciento en peso;

(b) recuperar la fase sólida resultante; y

(c) eliminar el disolvente de ella.

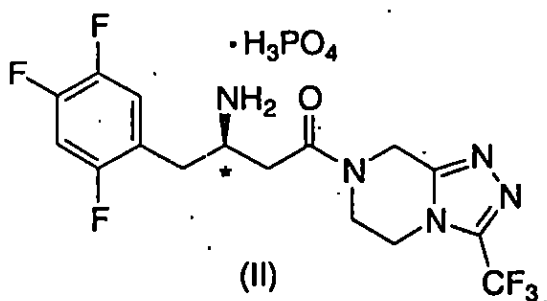
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A dihydrogenphosphate salt of 4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine of structural formula I:

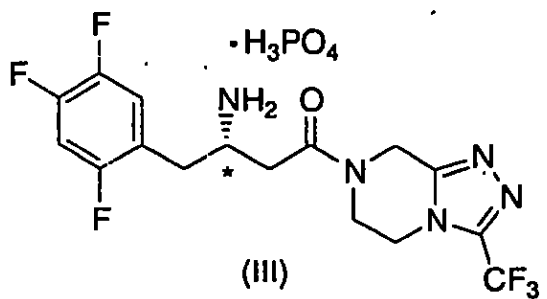


or a pharmaceutically acceptable hydrate thereof.

2. The salt of Claim 1 of structural formula II having the (*R*)-configuration at the chiral center marked with an *



3. The salt of Claim 1 of structural formula III having the (*S*)-configuration at the chiral center marked with an *



4. The salt of Claim 2 characterized in being a crystalline monohydrate.

5. The monohydrate of Claim 4 characterized by characteristic absorption bands obtained from the X-ray powder diffraction pattern at spectral d-spacings of 7.42, 5.48, and 3.96 angstroms.

5

6. The monohydrate of Claim 5 further characterized by characteristic absorption bands obtained from the X-ray powder diffraction pattern at spectral d-spacings of 6.30, 4.75, and 4.48 angstroms.

10

7. The monohydrate of Claim 6 further characterized by characteristic absorption bands obtained from the X-ray powder diffraction pattern at spectral d-spacings of 5.85, 5.21, and 3.52 angstroms.

15

8. The monohydrate of Claim 7 further characterized by the X-ray powder diffraction pattern of FIG. 1.

9. The monohydrate of Claim 4 characterized by a solid-state carbon-13 CPMAS nuclear magnetic resonance spectrum showing signals at 169.1, 120.8, and 46.5 ppm.

20

10. The monohydrate of Claim 9 further characterized by a solid-state carbon-13 CPMAS nuclear magnetic resonance spectrum showing signals at 159.0, 150.9, and 40.7 ppm.

11. The monohydrate of Claim 10 further characterized by the solid-state carbon-13 CPMAS nuclear magnetic resonance spectrum of FIG. 2.

25

12. The monohydrate of Claim 4 characterized by a solid-state fluorine-19 MAS nuclear magnetic resonance spectrum showing signals at -64.5, -114.7, -136.3, and -146.2 ppm.

30

13. The monohydrate of Claim 12 further characterized by a solid-state fluorine-19 MAS nuclear magnetic resonance spectrum showing signals at -96.5, -104.4, -106.3, and -154.5 ppm.

14. The monohydrate of Claim 13 further characterized by the solid-state fluorine-19 MAS nuclear magnetic resonance spectrum of FIG. 3.

35

15. The monohydrate of Claim 4 characterized by the thermogravimetric analysis curve of FIG. 4.

5 16. The monohydrate of Claim 4 characterized by the differential scanning calorimetric curve of FIG. 5.

17. The salt of Claim 4 comprising a detectable amount of said crystalline monohydrate.

10 18. The salt of Claim 4 comprising about 5% to about 100% by weight of said crystalline monohydrate.

15 19. The salt of Claim 4 comprising about 10% to about 100% by weight of said crystalline monohydrate.

20 20. The salt of Claim 4 comprising about 25% to about 100% by weight of said crystalline monohydrate.

21. The salt of Claim 4 comprising about 50% to about 100% by weight of said crystalline monohydrate.

25 22. The salt of Claim 4 comprising about 75% to about 100% by weight of said crystalline monohydrate.

23. The salt of Claim 4 comprising substantially all by weight of said crystalline monohydrate.

30 24. A salt comprising the ions of monoprotonated 4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine cation and dihydrogenphosphate anion.

35 25. A pharmaceutical composition comprising a prophylactically or therapeutically effective amount of the salt according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable solvate thereof in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

26. A pharmaceutical composition comprising a prophylactically or therapeutically effective amount of the salt according to Claim 4 or a pharmaceutically acceptable solvate thereof in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

5 27. A method for the treatment of type 2 diabetes comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of the salt according to Claim 1 or a pharmaceutically acceptable hydrate thereof.

10 28. A method for the treatment of type 2 diabetes comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of the salt according to Claim 4.

29. A process for preparing the salt of Claim 1 comprising the step of contacting one equivalent of 4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine in an organic solvent or aqueous organic solvent with about a one
15 equivalent of phosphoric acid at a temperature in the range of about 25-100°C.

30. The process of Claim 29 wherein said organic solvent is a C₁-C₅ linear or branched alkanol.

20 31. Use of the salt of Claim 1 as active ingredient in the manufacture of a medicament for use in the treatment of type 2 diabetes.

32. Use of the salt of Claim 4 as active ingredient in the manufacture of a medicament for use in the treatment of type 2 diabetes.

25 33. The pharmaceutical composition of Claim 25 adapted for i.v. administration.

34. The phosphoric acid salt of 4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine prepared
30 according to the process of Claim 29.

35. A process for preparing the crystalline monohydrate of Claim 4 comprising the steps of:

(a) crystallizing said dihydrogenphosphate salt of Claim 1 at 25 °C from a mixture of isopropanol and
35 water, such that the water concentration is above 6.8 weight percent;

- (b) recovering the resultant solid phase; and
- (c) removing the solvent therefrom.

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/019683	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 18.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.06.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D487/04, A61K31/4985, A61P3/10																											
Solicitante MERCK & CO., INC.																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Samsam Bakhtiary, M Teléfono No. +49 89 2399-8556																									

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/ suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

37

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 27, 28

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 27, 28 solamente con respecto a aplicabilidad industrial se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver la hoja separada para más detalles

46

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/019683

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-35 No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-35
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-26, 29-35 No: Reivindicaciones 27, 28

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se han notado los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 27, 28 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/004498 A (EDMONDSON SCOTT D; KIM DOOSEOP (US); PARMEE EMMA R (US); WEBER ANN E) 16 de Enero de 2003 (2003-01-16)
- D2: EDMONDSON, S. D. (MERCK)/PROUS SCIENCE: DRUG DATA REPORT, vol. 25, no. 3, 2003, páginas 245-246, XP001183238 BARCELONA-ESPAÑA
- D3: DATABASE PROUSDDR [Online] 2003, MERCK: XP002295584 Database accesion no. 2003:3561

2. Novedad

La materia objeto reivindicada de esta solicitud esencialmente se relaciona con una sal de fosfato de un compuesto de triazol pirazina específico.

D1 y D2 que pueden considerarse como la técnica anterior más cercana revelan la sal de cloruro el mismo compuesto específico según se reivindica en esta solicitud.

La materia objeto reivindicada puede reconocerse como novedosa.

3. Nivel Inventivo

La materia objeto de la reivindicación 1 comprende la selección de un compuesto específico (sal de sulfato) del rango de familia descrito en el documento D1 (ver la reivindicación 15, página 55, último compuesto y la página 60, línea 5).

Dicha selección únicamente puede considerarse como inventiva, si los compuestos reivindicados presentan efectos o propiedades inesperados en relación con el resto del rango. Sin embargo, dichos efectos o propiedades no se indican en la solicitud. Por lo tanto, no hay un nivel inventivo presente en la materia objeto de la reivindicación 1 y las reivindicaciones pendientes 2-35.

Re Item VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica relevante anterior revelada en los documentos D2 y D3 no es mencionada en la descripción, ni estos documentos identificados ahí.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 27, 28 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

40
41

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 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/US2004/019683

International filing date (day/month/year)
18.06.2004

Priority date (day/month/year)
24.06.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D487/04, A61K31/4985, A61P3/10

Applicant
MERCK & CO., INC.

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"). However, 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 three 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-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Samsam Bakhtiary, M
Telephone No. +49 89 2399-8556



44

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

42
International application No.
PCT/US2004/019683

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, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. 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:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ 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.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/019683

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/019683

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 27,28

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 27,28 only with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International Application No.
PCT/US2004/019683

**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	1-35
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-35
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-26,29-35
	No: Claims	27,28

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

46

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 27,28 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

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 03/004498 A (EDMONDSON SCOTT D ; KIM DOOSEOP (US);
PARMEE EMMA R (US); WEBER ANN E) 16 January 2003 (2003-01-16)
- D2: EDMONDSON, S.D (MERCK)/PROUS SCIENCE: DRUG DATA REPORT,
vol. 25, no. 3, 2003, pages 245-246, XP001183238 BARCELONA-SPAIN
- D3: DATABASE PROUSDDR [Online] 2003, MERCK: XP002295584 Database
accession no. 2003:3561

2. Novelty

The claimed subject matter of this application is essentially concerned with a phosphate salt of a specific triazolo-pyrazin compound.

D1 and D2 which may be considered as the closest prior art disclose the chloride salt the same specific compound as claimed in this application.

The claimed subject matter can be recognised as novel.

3. Inventive step

47

The subject-matter of claim 1 consists in the selection of a specific compound (phosphate salt) from the range of family described in document D1 (see claim 15, page 55, last compound and page 60, line 5).

Such a selection can only be regarded as inventive, if the claimed compound presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claim 1 and pending claims 2-35.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D2 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

For the assessment of the present claims 27,28 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

TÍTULO DE LA INVENCION
SAL DE ÁCIDO FOSFÓRICO DE UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La sal dihidrogenofosfato de 4-óxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina es un potente inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV y es útil para la prevención y/o tratamiento de la diabetes mellitus no-insulino dependiente, también referida como diabetes de tipo 2. La invención también es relativa a un monohidrato cristalino de la sal

10 dihidrogenofosfato del mismo modo que a un procedimiento para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen esta nueva forma, y procedimientos de uso para el tratamiento de diabetes, obesidad, y alta presión sanguínea.

15

20

25

30

35

TÍTULO DE LA INVENCIÓN
SAL DE ÁCIDO FOSFÓRICO DE UN INHIBIDOR DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a una sal particular de un inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV. Más particularmente, la invención se refiere a una sal dihidrogenofosfato de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, la cual es un potente inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV. Esta sal novedosa e hidratos cristalinos de la misma son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades y afecciones para las cuales está indicado un inhibidor dipeptidilpeptidasa-IV, en particular diabetes de tipo 2, obesidad, y alta presión sanguínea. La invención concierne adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden la sal dihidrogenofosfato e hidratos cristalinos útiles para tratar diabetes de tipo 2, obesidad, y alta presión sanguínea igual que procedimientos para preparar la sal dihidrogenofosfato e hidratos cristalinos de la misma y sus composiciones farmacéuticas.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

 La inhibición de la dipeptidilpeptidasa-IV (abreviadamente DP-IV), una enzima que inactiva tanto el péptido insulínico glucosa-dependiente (abreviadamente en inglés GIP) y el péptido 1 similar a glucagón (abreviadamente en inglés GLP-1), representa una aproximación novedosa al tratamiento y la prevención de la diabetes tipo 2, conocida también como una diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM). Se ha revisado el potencial terapéutico de los inhibidores DP-IV para el tratamiento de la diabetes de tipo 2: C. F. Deacon and J.J. Holst, "Dipeptidil peptidase IV inhibition as an approach to the treatment and prevención of Type 2 diabetes: a historical perspective", Biochem. Biophys. Res. Commun., 294: 1-4 (2000); K. Augustyns, et al., "Dipeptidil peptidase IV inhibitors as new therapeutic agents for the treatment of Type 2 diabetes," Expert. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); and D.J. Drucker, "Therapeutic potential of Dipeptidil peptidase IV inhibitors for the tratamiento of Type 2 diabetes," Expert Opin. Investig. Drugs, 12: 87-100 (2003).

 El documento WO 03/004498 (publicado el 16 de enero de 2003), concedido a Merck & Co., describe una clase de beta-amino tetrahidrotriazol[4,3-a]pirazinas, las cuales son potentes inhibidores de DP-IV y por lo tanto útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. La 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina se describe especialmente en el documento WO 03/004498. Las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto están comprendidas generalmente dentro del alcance del documento WO 03/004498.

30

Sin embargo, no hay una descripción específica en la referencia anteriormente mencionada en este documento de la sal dihidrogenofosfato monobásico 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina recientemente descubierta de fórmula estructural representada más adelante en este documento.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se ocupa de una sal dihidrogenofosfato novedosa del inhibidor de la dipeptidilpeptidasa-IV (DP-IV) 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina e hidratos cristalinos de la misma, en particular un monohidrato cristalino. La sal dihidrogenofosfato y los hidratos cristalinos de la presente invención tienen ventajas en la preparación de las composiciones farmacéuticas del 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina, tales como de procesamiento, manejo y dosificación. En particular, presentan estabilidad física y química mejorada, tal como estabilidad al estrés, a altas temperaturas y a la humedad, así como propiedades fisicoquímicas mejoradas, tal como solubilidad y tasas de solución, que los vuelven particularmente adecuados para la fabricación de varias formas de dosificación farmacéutica. La invención también se ocupa de composiciones farmacéuticas que contienen la sal novedosa y sus hidratos igual que procedimientos para usarlos como inhibidores de DP-IV, en particular para la prevención de diabetes de tipo 2, obesidad, y alta presión sanguínea.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 es un patrón característico de difracción de rayos X del monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato de fórmula estructural II.

La FIG. 2 es un espectro de resonancia magnética nuclear (abreviadamente RMN) de una polarización cruzada de ángulo mágico de spin de carbono 13 (abreviadamente en inglés CPMAS) del monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato de fórmula estructural II.

La FIG. 3 es un espectro de resonancia magnética nuclear de ángulo mágico de spin (abreviadamente en inglés MAS) de fluorina-19 del monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato de fórmula estructural II.

La FIG. 4 es una típica curva de análisis termogravimétrico (abreviadamente en inglés TGA) del monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato de fórmula estructural II.

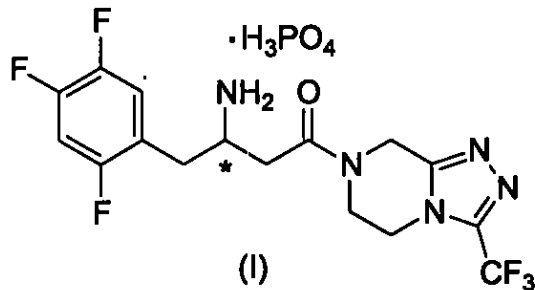
La FIG. 5 es una típica curva de exploración con escáner de calorimetría diferencial (abreviadamente en inglés DSC) del monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato de fórmula estructural II.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona una nueva sal dihidrogenofosfato monobásica de la 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de la siguiente fórmula estructural I:

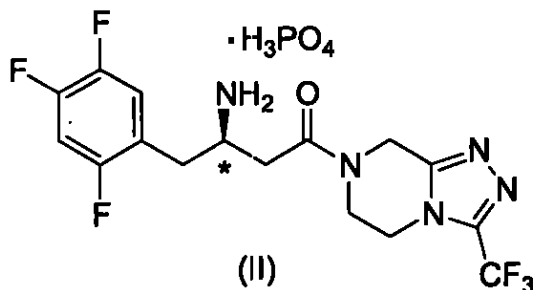
5



o un hidrato cristalino del mismo. En particular, la invención actual proporciona un monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato de fórmula I.

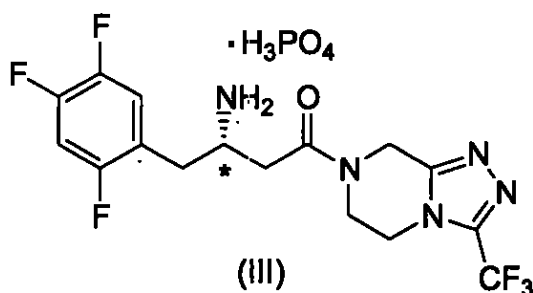
La sal dihidrogenofosfato de la invención actual tiene un centro de asimetría en el carbono estereogénico indicado con un * y así se pueden dar un racemato, una mezcla racémica, y enantiómeros simples, con todas las formas isómeras estando incluidas en la presente invención. Los enantiómeros separados, sustancialmente libres del otro, se incluyen dentro del alcance de esta invención, igual que las mezclas de dos enantiómeros.

Una realización de la presente invención proporciona la sal dihidrogenofosfato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de fórmula estructural II:



o un hidrato cristalino de la misma.

Una segunda realización de la presente invención proporciona la sal dihidrogenofosfato de (2S)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de fórmula estructural III:



o un hidrato cristalino de la misma.

Más específicamente, la sal dihidrogenofosfato de la presente invención se compone de un equivalente molar de catión 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina monoprotonada y un equivalente molar de anión dihidrogenofosfato (bifosfato).

En una realización adicional de la presente invención, la sal dihidrogenofosfato de fórmulas estructurales I-III es un hidrato cristalino. En una clase de esta realización, el hidrato cristalino es un monohidrato cristalino.

Una realización adicional de la presente invención proporciona la sustancia fármaco sal dihidrogenofosfato de fórmulas estructurales I-III que comprende el monohidrato cristalino presente en una cantidad detectable. Mediante "sustancia fármaco" se quiere decir el ingrediente farmacéutico activo ("API"). La cantidad de monohidrato cristalino en la sustancia fármaco se puede cuantificar usando procedimientos físicos tales como difracción de rayos X en polvo, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ángulo mágico de spin (MAS) de flúor-19 en estado sólido, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de polarización cruzada de ángulo mágico de spin de carbono 13 en estado sólido, espectroscopia infrarroja de la transformación de Fourier en estado sólido, y espectroscopia Raman. En una clase de esta realización, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino está presente en la sustancia fármaco. En una segunda clase de esta realización, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino está presente en la sustancia fármaco. En una tercera clase de esta realización, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino está presente en la sustancia fármaco. En una cuarta clase de esta realización, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino está presente en la sustancia fármaco. En una quinta clase de esta realización, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino está presente en la sustancia fármaco. En una sexta clase de esta realización, sustancialmente toda la sustancia fármaco sal dihidrogenofosfato es el monohidrato cristalino de la presente invención, es decir, la sustancia fármaco sal dihidrogenofosfato es sustancialmente monohidrato de fase pura.

La sal cristalina dihidrogenofosfato de la presente invención muestra ventajas farmacéuticas sobre la base libre y la sal hidrocloreto previamente descrita (documento WO 03/004498) en la preparación de un fármaco farmacéutico que contiene el ingrediente farmacológicamente activo. En particular, la estabilidad química y física de la sal monohidrato dihidrogenofosfato cristalina constituyen propiedades ventajosas en la preparación de formas de dosificación sólidas que contienen el ingrediente farmacológicamente activo.

La sal dihidrogenofosfato de la presente invención, la cual muestra potentes propiedades inhibitoras de DP-IV, es particularmente útil para la prevención o tratamiento de la diabetes tipo 2, obesidad, y alta presión sanguínea.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la prevención o tratamiento de las afecciones clínicas para las cuales está indicado un inhibidor de DP-IV, procedimiento el cual comprende administrar a un paciente que necesite tal prevención o tratamiento una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural I o un hidrato de la misma, en particular el monohidrato cristalino de la misma. Tales condiciones clínicas incluyen diabetes, en particular diabetes de tipo 2, hiperglicemia, resistencia a insulina, y obesidad.

La presente invención proporciona también el uso de la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural I o un hidrato de la misma, en particular el monohidrato cristalino, para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de afecciones clínicas para las cuales se indica un inhibidor de DP-IV.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural I o un hidrato de la misma, en particular el monohidrato cristalino, en asociación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente farmacéuticamente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables en la que el ingrediente farmacéuticamente activo comprende una cantidad detectable de monohidrato cristalino de la presente invención. En una segunda realización una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente activa del ingrediente farmacéuticamente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables en la que el ingrediente farmacéuticamente activo comprende de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino de la presente invención. En una clase de esta segunda realización, el ingrediente farmacéuticamente activo en tales composiciones comprende de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino. En una segunda clase de esta realización, el ingrediente farmacéuticamente activo en tales composiciones comprende de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino. En una tercera clase de esta realización, el ingrediente farmacéuticamente activo en tales composiciones comprende de aproximadamente el 50%

a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino. En una cuarta clase de esta realización, el ingrediente farmacéutico activo en tales composiciones comprende de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 100% en peso del monohidrato cristalino. En una quinta clase de esta realización, sustancialmente todo el ingrediente farmacéuticamente activo es la sal cristalina dihidrogenofosfato monohidrato de la presente invención, es decir, el ingrediente farmacéuticamente activo es sustancialmente sal dihidrogenofosfato monohidrato en fase pura.

Las composiciones de acuerdo con la invención están adecuadamente en unidades de formas de dosificación tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones estériles, aerosoles medidos o pulverizaciones de líquidos medidas, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios. Las composiciones se desean para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual, o rectal, o para administración por inhalación o insuflamiento. La formulación de las composiciones de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo convenientemente por procedimientos de la técnica conocidos, por ejemplo, como se describe en el documento Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1995.

El régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo, tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la severidad de la afección a tratarse; la ruta de administración; y la función renal y hepática del paciente. Un médico, veterinario, o clínico de habilidad normal puede determinar adecuadamente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el proceso de la afección.

Las dosis orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, oscilarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg/día, y más preferiblemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 200 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente a tratarse. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferiblemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de ingrediente activo. Intravenosamente, las dosis más preferidas oscilarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante infusión a velocidad constante. Ventajosamente, las formas cristalinas de la presente invención se pueden administrar en una dosis única diaria, o la dosificación total diaria se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, las formas cristalinas de la presente invención se pueden administrar en una forma intranasal por medio del uso tópico de portadores intranasales adecuados, o por medio de rutas transdermales, usando aquellas formas de parches cutáneos transdermales bien conocidas para aquellos de habilidad normal en la técnica. Para

administrarse en la forma de un sistema de administración transdermal, la dosificación de administración, por supuesto, será continua en lugar de intermitente a través del régimen de dosificación

En los procedimientos de la presente invención, la sal dihidrogenofosfato y los hidratos cristalinos descritos en detalle en el presente documento pueden formar el ingrediente farmacéuticamente activo, y se administran típicamente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (referidos colectivamente en el presente documento como materiales "vehículo") seleccionados adecuadamente con respecto a la forma deseada de administración, es decir, comprimidos, orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

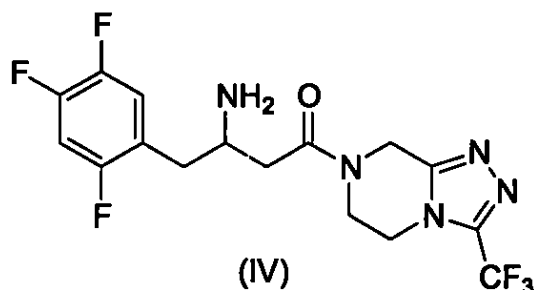
Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el ingrediente farmacéutico activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, y similares; para administración oral en forma líquida, el ingrediente farmacéutico activo se puede combinar con cualquier vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable inerte tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desea o es necesario, se pueden incorporar en la mezcla agentes de unión, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los agentes de unión adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, endulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantan y similares.

Se ha encontrado que la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural I y el monohidrato cristalino poseen una solubilidad elevada en agua, lo que les vuelve especialmente sensibles en la preparación de formulaciones, en particular formulaciones intranasales e intravenosas, lo cual requiere disoluciones acuosas relativamente concentradas de ingrediente activo. Se ha encontrado que la solubilidad de la sal dihidrogenofosfato monohidrato de fórmula I en agua es de aproximadamente 72 mg/ml.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la sal dihidrogenofosfato de fórmula I, proceso el cual incluye hacer reaccionar 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de fórmula estructural IV expuesta a continuación en este documento:

SA

57



con aproximadamente un equivalente de ácido fosfórico en un adecuado alcohol (C1-C5), tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico (abreviadamente en inglés IPA), y alcohol isoamílico (abreviadamente en inglés IAA) o alcohol (C1-C5) acuoso. La reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 25°C a aproximadamente 80°C. La disolución de ácido fosfórico se puede añadir a una disolución de la amina, o la adición puede llevarse a cabo en la dirección contraria. La sal cristalina dihidrogenofosfato monohidrato se obtiene mediante cristalización de una disolución acuosa de alcohol (C1-C5) de la sal dihidrógeno-fosfato sal como se describe más adelante en este documento.

PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA CRISTALIZAR LA SAL DIHIDROGENOFOSFATO MONOHIDRATO SAL DE FÓRMULA ESTRUCTURAL I:

15 (a) En un sistema etanol/agua a 25°C:

- (1) cristalización a partir de una mezcla de compuesto I en etanol y agua, de tal forma que la concentración de agua es superior al 31 por ciento en peso,
- (2) recuperar la fase sólida resultante, y
- (3) retirar el disolvente de allí.

20

(b) En un sistema alcohol isoamílico (abreviadamente en inglés IAA)/agua a 25°C:

- (1) cristalización a partir de una mezcla de compuesto I en IAA y agua, de tal forma que la concentración de agua está por encima del 2,9 por ciento en peso;
- (2) recuperar la fase sólida resultante; y

25 (3) retirar el disolvente de allí.

(c) En un sistema IAA/agua a 40°C:

- (1) cristalización de una mezcla de compuesto I en IAA y agua, de tal forma que la concentración de agua está por encima del 3,6 por ciento en peso;

80

- (2) recuperar la fase sólida resultante; y
- (3) retirar el disolvente de allí.

(d) En un sistema IAA/agua a 60oC:

- 5 (1) cristalización de una mezcla de compuesto I en IAA y agua, de tal forma que la concentración de agua está por encima del 4,5 por ciento en peso
- (2) recuperar la fase sólida resultante; y
- (3) retirar el disolvente de allí.

10 (e) En un sistema alcohol isopropílico (abreviadamente en inglés IPA)/agua a 25oC:

- (1) cristalización de una mezcla de compuesto I en IPA y agua de tal forma que la concentración del agua está por encima del 7,0 por ciento en peso;
- (2) recuperar la fase sólida resultante; y
- (3) retirar el disolvente de allí.

15

(f) En un sistema IPA/agua a 40oC:

- (1) cristalización de una mezcla de compuesto I en IPA y agua de tal forma que la concentración del agua está por encima del 8,1 por ciento en peso;
- (2) recuperar la fase sólida resultante; y

20

- (3) retirar el disolvente de allí.

(g) En un sistema IPA/agua a 75oC:

- (1) cristalización de una mezcla de compuesto I en IPA y agua de tal forma que la concentración del agua está por encima de aproximadamente el 20 por ciento en peso;

25

- (2) recuperar la fase sólida resultante; y
- (3) retirar el disolvente de allí.

El compuesto inicial de fórmula estructural IV se puede preparar por medio del procedimiento detallado más adelante en este documento en los esquemas 1-3 y el ejemplo 1.

30

En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de afecciones clínicas para las cuales está indicado un inhibido DP-IV, procedimiento el cual comprende administrar a un paciente que necesite tal prevención o tratamiento una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de la sal de fórmula I como se define anteriormente en este documento o un hidrato cristalino de la misma.

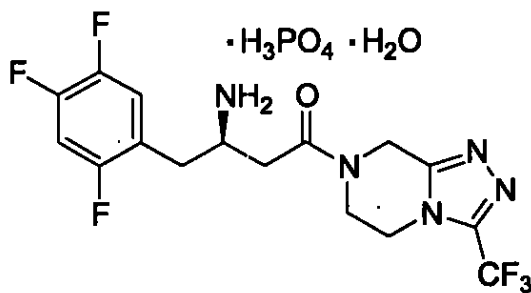
58

Los siguientes ejemplos no limitantes se desean para ilustrar la presente invención y no deberían interpretarse como que son limitaciones en el alcance o espíritu de la presente invención.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros tales como tautómeros cetoenólicos. Los tautómeros individuales al igual que las mezclas de los mismos están comprendidos con compuestos de la fórmula estructural I.

El término "% de exceso enantiomérico" (abreviadamente "ee") significará que el % del enantiómero principal es menor que el % del enantiómero menor. Así, un exceso enantiomérico del 70% corresponde a la formación del 85% de un enantiómero y un 15% del otro. El término "exceso enantiomérico" es sinónimo del término "pureza óptica".

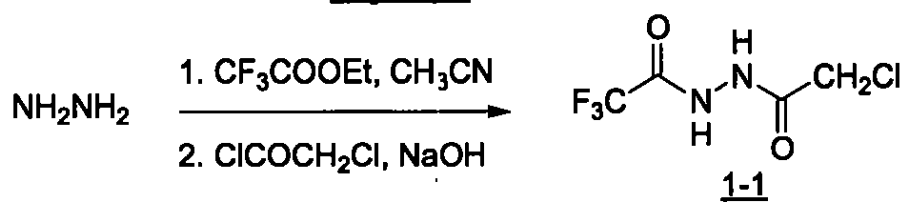
EJEMPLO

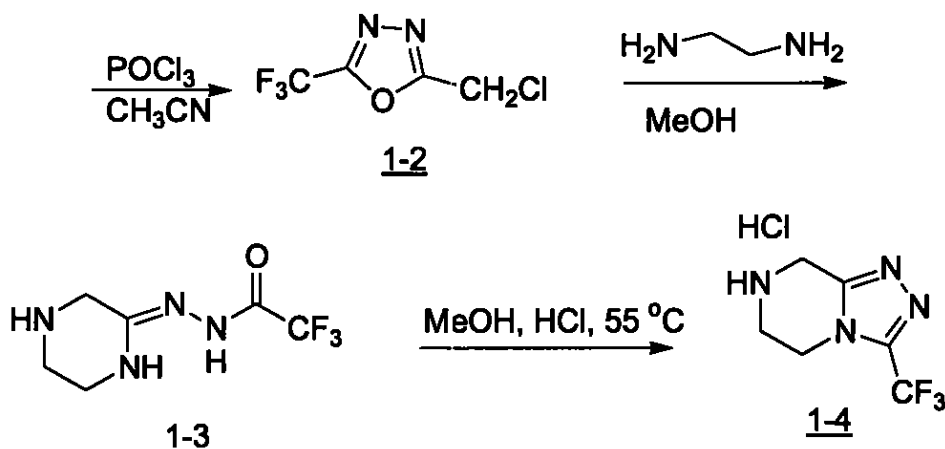


Dihidrogenofosfato monohidrato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina

Preparación de (1-4) hidrocloreuro de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Esquema 1





Etapla A: Preparación of bishidrazida (1-1)

La hidrazina (20,1 g, 35% en peso en agua, 0,22 mol) se mezcló con 310 ml de acetonitrilo. 31,5 g de trifluoroacetato de etilo (0,22 mol) se añadieron durante aproximadamente 60 min. La temperatura interna se incrementó a 25°C desde 14°C. La disolución resultante se dejó madurar a 22 - 25°C durante 60 min. La disolución se enfrió a 7°C. Se añadieron 17,9 g de 50% en peso de NaOH acuoso (0,22 mol) y se añadieron 25,3 g de cloruro de cloroacetilo (0,22 mol) simultáneamente durante aproximadamente 130 minutos a una temperatura por debajo de los 16°C. Cuando la reacción se completó, la mezcla se destiló al vacío para eliminar el agua y el etanol a 27 ~ 30°C y bajo un vacío de 26 ~ 27 mm de Hg. Durante la destilación, se añadieron lentamente 720 ml de acetonitrilo para mantener el volumen constante (aproximadamente 500 ml). La suspensión se filtró para eliminar cloruro de sodio. La torta se aclaró con aproximadamente 100 ml de acetonitrilo. La eliminación del disolvente proporcionó bis-hidrazida 1-1 (43.2 g, 96,5% de rendimiento, 94,4% del área del compuesto puro mediante ensayo de HPLC).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,2 (s, 2H), 10,7 (s, 1H), and 11,6 (s, 1H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ 41,0, 116,1 (c, J = 362 Hz), 155,8 (q, J = 50 Hz), y 165,4 ppm.

Etapla B: Preparación de 5-(trifluorometil)-2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol (1-2)

La bishidracida 1-1 de la etapa A (43,2 g, 0,21 mol) en ACN (82 ml) se enfrió a 5°C. Se añadió oxicloruro de fósforo (32,2 g, 0,21 mol), manteniendo la temperatura por debajo de los 10 °C. La mezcla se calentó a 80 °C y se dejó madurar a esta temperatura durante 24 h hasta que la HPLC mostró menos de un 2% de área de 1-1. En un vaso separado, se mezclaron 260 ml de IPAc y 250 ml de agua, y mezclaron y se enfriaron a 0 °C. La suspensión de reacción se cargó hasta desactivar manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. Después de la adición, la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, la temperatura se incrementó hasta la temperatura ambiente y la capa acuosa se eliminó. La

61

capa orgánica se lavó entonces con 215 ml de agua, 215 ml de 5% en peso de bicarbonato de sodio acuoso y finalmente 215 ml de disolución acuosa al 20% en peso de salmuera. El rendimiento del ensayo de HPLC después de conseguirlo fue del 86-92%. Los volátiles se eliminaron por destilación a 75-80 mm Hg, a 55 °C para proporcionar un aceite el cual se pudo usar directamente en la etapa C sin purificación adicional. El producto se puede purificar de otra manera mediante destilación para proporcionar 1-2 en un rendimiento del 70-80%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,8 (s, 2H) ppm.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 32,1, 115,8 (q, J = 337 Hz), 156,2 (q, J = 50 Hz), and 164,4 ppm.

10 Etapa C: Preparación de N-[(2Z)-piperazin-2-ilideno]trifluoroacetohidrazida (1-3)

A una disolución de etilendiamina (33,1 g, 0,55 mol) en metanol (150 ml) enfriada a -20°C se añadió oxadiazol destilado 1-2 de la etapa B (29,8 g, 0,16 mol) mientras se mantiene la temperatura interna a -20°C. Después de la que la adición se completó, la suspensión resultante se maduró a -20°C durante 1 h. Después, se cargó el etanol (225 ml) y la suspensión se calentó lentamente a -5°C. Después de 60 minutos a -5°C, la suspensión se filtró y se lavó con etanol (60 ml) a -5°C. La amidina 1-3 se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 72% (24,4 g, 99,5% en peso de área del compuesto puro mediante HPLC).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,9 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 3,6 (s, 2H), y 8,3 (b, 1H) ppm. ¹³C-RMN

20 (100 MHz, DMSO-d₆): δ 40,8, 42,0, 43,3, 119,3 (q, J = 350 Hz), 154,2, y 156,2 (q, J = 38 Hz) ppm.

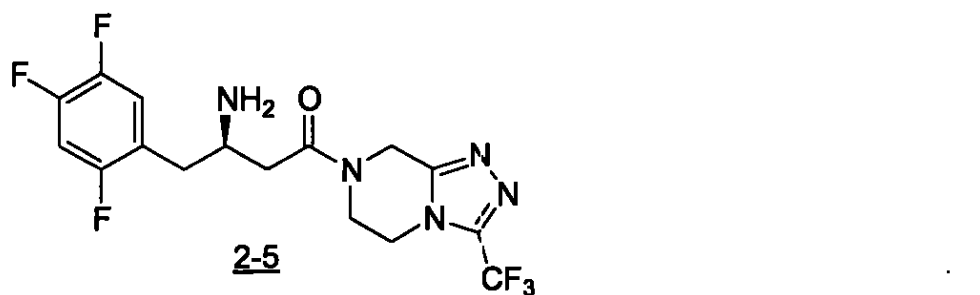
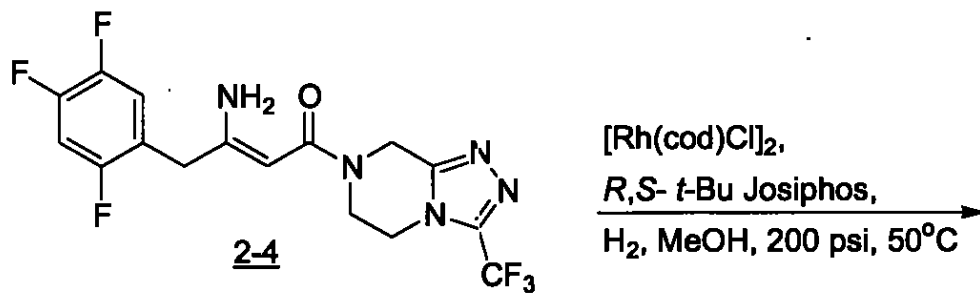
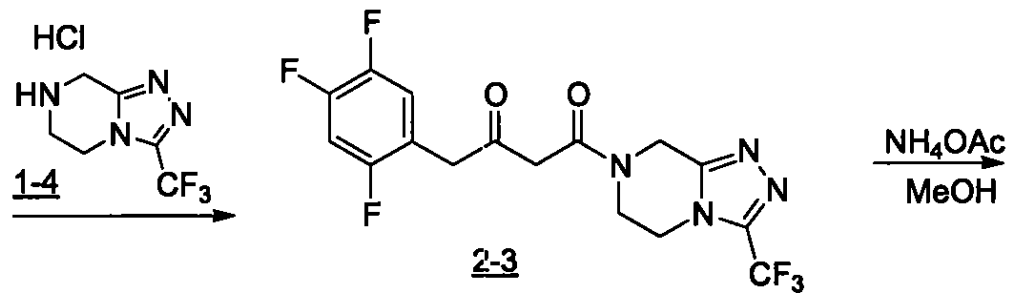
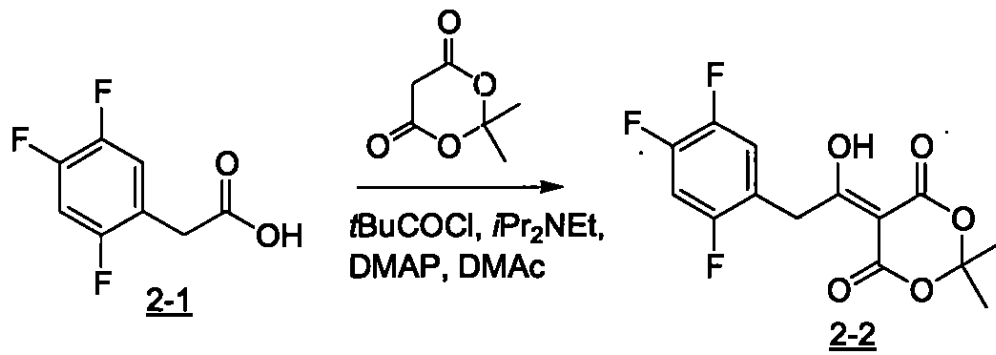
Etapa D: Preparación de (1-4) hidrocloreto de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Una suspensión de amidina 1-3 (27,3 g, 0,13 mol) en 110 ml de metanol se calentó a 55°C. Se añadió ácido clorhídrico al 37% (11,2 mL, 0,14 mol) durante aproximadamente 15 minutos a esta temperatura. Durante la adición, todos los sólidos se disolvieron dando como resultado una disolución clara. La reacción se dejó madurar durante 30 min. La disolución se enfrió hasta 20°C y se dejó madurar a esta temperatura hasta que se formó un lecho de semillas (de 10 minutos a 1 hora). Se cargaron 300 ml de MTBE a 20°C durante aproximadamente 1 h. La suspensión resultante se enfrió a 20°C, se dejó madurar durante 30 minutos y se filtró. Los sólidos se lavaron con 50 ml de etanol:MTBE (1:3) y se secaron al vacío a 45°C. La producción de triazol 1-4 fue de 26,7 g (99,5% en peso de área del compuesto puro mediante HPLC).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,6 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 4,6 (s, 2H), y 10,6 (b, 2H) ppm; ¹³C-RMN

(100 MHz, DMSO-d₆): : 39,4, 39,6, 41,0, 118,6 (q, J = 325 Hz), 142,9 (q, J = 50 Hz), y 148,8 ppm.

A

Esquema 2

Etapas A: Preparación de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-

5 7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-ona (2-3)

Se cargaron ácido 2,4,5-trifluorofenilacético (2-1) (150 g, 0,789 mol), ácido de Meldrum (125 g, 0,868 mol), y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (7,7 g, 0,063 mol) en un matraz de 3 cuellos de 5 l. Se añadió N,N-dimetilacetamida (abreviadamente DMAc) (525 mL) en una parte a temperatura ambiente para disolver los sólidos. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (282 mL, 1,62 mol) en una parte a temperatura ambiente mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 40°C. Se añadió cloruro de pivaloilo (107 ml, 0,868 mol) gota a gota durante aproximadamente de 1 a 2 h mientras se mantuvo la temperatura entre 0 y 5°C. La mezcla de reacción se dejó madurar a 5°C durante 1 hora. El hidrocloreuro de triazol 1-4 (180 g, 0,789 mol) se añadió en una parte a 40-50°C. La disolución de reacción se dejó madurar a 70°C durante varias horas. Se añadió un 5% de disolución de hidrogenocarbonato de sodio (625 ml) gota a gota a 20 – 45°C. El lote se sembró y se dejó madurar a 20 – 30°C durante 1-2 horas. Entonces 525 ml adicionales de disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 5% se añadieron gota a gota durante aproximadamente 2-3 h. Después de dejar envejecer varias horas a temperatura ambiente, la suspensión se enfrió a 0 – 5°C y se dejó madurar 1 hora, antes de filtrar el sólido. La torta húmeda se lavó por desplazamiento con DMAc acuosa al 20% (300 ml), seguido por dos lotes adicionales de DMAc acuosa al 20% (400 ml), y finalmente agua (400 ml). La torta se secó por succión a temperatura ambiente. El rendimiento aislado del producto final 2-3 fue del 89%.

Etapa B: Preparación de (2Z)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-en-2-amina (2-4)

Un matraz de fondo redondo de 5 l se cargó con metanol (100 ml), la cetoamida 2-3 (200 g), y el acetato de amonio (110,4 g). Se añadieron después metanol (180 ml) y 28% de hidróxido de amonio acuoso (58,6 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C durante la adición. Se añadió metanol adicional (100 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se dejó madurar durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después a aproximadamente 5°C en un baño de hielo. Después de 30 minutos, el sólido se filtró y se secó para proporcionar 2-4 bajo la forma de un sólido (180 g); p.f. 271,2 C.

Etapa C: Preparación de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina (2-5)

Dentro de un matraz de 500 ml se cargó el dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) {[Rh(cod)Cl]₂} (292 mg, 1,18 mmol) y (R,S) t-butil Josiphos (708 mg, 1,3 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. El MeOH desgasificado (200 ml) se añadió entonces y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Dentro de un hidrogenador de 4 l se cargó la amida enamina 2-4 (118 g, 0,29 mol) junto a con MeOH (1 l). La suspensión se desgasificó. La disolución catalizadora se transfirió después al hidrogenador bajo nitrógeno. Después de desgasificar tres veces, la amida enamina se hidrogenó bajo

200 psi de gas hidrógeno a 50°C durante 13 horas. En rendimiento del ensayo se determinó mediante HPLC siendo el 93% y siendo la pureza óptica del 94% ee.

La pureza óptica se mejoró adicionalmente de la siguiente manera. La disolución de metanol de la reacción de hidrogenación (18 g en 180 ml de MeOH) se concentró y cambió a metil-t-butiléter (abreviadamente en inglés MTBE) (45 ml). En esta disolución se añadió una disolución acuosa de H₃PO₄ (0,5 M, 95 ml). Después de la separación de las capas, se añadió NaOH 3N (35 ml) a la fase acuosa, la cual se extrajo después con MTBE (180 ml + 100 ml). La disolución MTBE se concentró y se cambió el disolvente a tolueno caliente (180 ml, aproximadamente a 75°C). La disolución en tolueno caliente se dejó enfriar a 0°C lentamente (5 – 10 horas). Los cristales se aislaron mediante filtración (13 g, rendimiento del 72%, 98 – 99% ee); p.f. 114,1 – 115,7°C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃CN): δ 7,26 (m), 7,08 (m), 4,90 (s), 4,89 (s), 4,14 (m), 3,95 (m), 3,40 (m), 2,68 (m), 2,49 (m), 1,40 (bs).

El compuesto 2-5 existe como rotámeros del enlace amida. A menos que se indique, los rotámeros principal y menor se agrupan juntos dado que las señales de carbono-13 no se resuelven bien:

¹³C RMN (CD₃CN): δ 171,8, 157,4 (ddd, JCF = 242,4, 9,2, 2,5 Hz), 152,2 (principal), 151,8 (menor), 149,3 (ddd; JCF = 246,7, 14,2, 12,9 Hz), 147,4 (ddd, JCF = 241,2, 12,3, 3,7 Hz), 144,2 (q, JCF = 38,8 Hz), 124,6 (ddd, JCF = 18,5, 5,9, 4,0 Hz), 120,4 (dd, JCF = 19,1, 6,2 Hz), 119,8 (q, JCF = 268,9 Hz), 106,2 (dd, JCF = 29,5, 20,9 Hz), 50,1, 44,8, 44,3 (menor), 43,2 (menor), 42,4, 41,6 (menor), 41,4, 39,6, 38,5 (menor), 36,9.

La base libre cristalina se puede aislar también como sigue:

(a) La mezcla de reacción tras completar la etapa de hidrogenación se cargó con ecosorbC'941 al 25% en peso. La mezcla se agita bajo nitrógeno durante una hora y entonces se filtra. La torta se lava con 2l/kg de metanol. La recuperación de la base libre es de aproximadamente el 95% y la pureza óptica es de aproximadamente el 95% ee.

(b) La disolución de la base libre en metanol se concentró a 3,5-4,0 l/kg de volumen (tomando como base la carga de base libre) y entonces cambió el disolvente a isopropanol (IPA) a un volumen final de 3,0 l/kg de IPA.

(c) La suspensión se calentó a 40 °C y se dejó madurar durante 1 hora a 40°C entonces se enfrió a 25°C durante aproximadamente 2 horas.

(d) Se cargó heptano (7 l/kg) durante aproximadamente 7 horas y se agitó la suspensión durante 12 horas a 22-25°C. La concentración del sobrenadante antes de filtrar es de 10-12 mg/g.

(e) La suspensión se filtró y el sólido se lavó con un 30% de IPA/heptano (2 l/kg).

(f) El sólido se secó en un horno de vacío a 40°C.

(g) La pureza óptica de la base libre es de aproximadamente 99% ee.

Las siguientes condiciones de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se usaron para determinar la conversión del porcentaje para producir:

Columna: Waters Symmetry C18, 250 mm x 4.6 mm

Eluyente: disolvente A: 0,1% en volumen de HClO₄/H₂O

5 disolvente B: acetonitrilo

Gradiente: 0 minutos 75% A: 25% B

10 minutos 25% A: 75% B

12.5 minutos 25% A: 75% B

15 minutos 75% A: 25% B

10 Velocidad de flujo: 1 ml/minutos

Volumen de inyección: 10 µl

Detección UV: 210 nm

Temperatura de la columna: 40°C

Tiempos de retención: compuesto 2-4: 9,1 minutos

15 compuesto 2-5: 5,4 minutos

tBu Josiphos: 8,7 minutos

Las siguientes condiciones de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se usaron para determinar la pureza óptica:

20 Columna: Chirapak, AD-H, 250 mm x 4,6 mm

Eluyente: disolvente A: 0,2% en volumen de dietilamina en heptano

disolvente B: 0,1% en volumen de dietilamina en etanol

Tiempo de funcionamiento isocrático: 18 minutos

Velocidad de flujo: 0,7 ml/min

25 Volumen de inyección: 7 µl

Detección ultravioleta: 268 nm

Temperatura de la columna: 35°C

Tiempos de retención: (R)-amina 2-5: 13,8 minutos

(S)-amina 2-5: 11,2 minutos

30

dihidrogenofosfato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina monohidrato

Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador en la parte superior, calentamiento de fase y termoacoplado, se cargó con 31,5 ml de isopropanol (IPA), 13,5 ml de agua, 15,0

35 g (36,9 mmol) de base libre (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-

XB

7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina y 4,25 g (36,9 mmol) de ácido fosfórico acuoso al 85%. La mezcla se calentó a 75 °C. Un precipitado blanco espeso se formó a menores temperaturas pero se disolvió tras alcanzar 75°C. La disolución se enfrió a 68°C y después se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. Un lecho de suspensión de sólidos formados durante este tiempo de maduración [la disolución se puede sembrar con del 0,5 al 5% en peso de monohidrato en partículas de pequeña tamaño (molido con alpine)]. La suspensión se enfrió después a una velocidad de 4°C/hora hasta 21°C y después se mantuvo así durante toda una noche. Se añadieron después 105 ml de IPA a la suspensión. Después de 1 hora la suspensión se filtró y lavó con 45 ml de IPA (los sólidos se pueden lavar también con una disolución de agua/IPA para evitar el cambio a otras formas cristalinas). Los sólidos se secaron sobre la frita con apertura al aire. Se recuperaron 18,6 g de sólidos. Los sólidos se hallaron, mediante HPLC, a una pureza mayor del 99,8% mediante el porcentaje de área (las condiciones de HPLC son las mismas que aquellas dadas anteriormente en este documento). El análisis de la distribución del tamaño de partículas de los sólidos aislados mostraron un PSD medio de 80 micrones con un 95% menor que 180 micrones. La forma cristalina de los sólidos mostró ser monohidrato mediante difracción de rayos X en polvo y análisis termogravimétrico.

Los estudios de difracción de rayos X en polvo se usan ampliamente para caracterizar estructuras moleculares, cristalinidad, y polimorfismo. El patrón de difracción del monohidrato dihidrogenofosfato cristalino se generó sobre una analítica de Philips X'Pert PRO Difracción de Rayos X con una consola PW3040/60. Una radiación K-alfa de tubo de rayos X de cerámica Cu LEF PW3373/00 se usó como fuente.

FIG. 1 muestra el patrón de difracción de rayos X para la forma monohidrato cristalina de la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural II. El monohidrato presenta los picos de difracción característicos que corresponden a los d-espaciamentos de 7,42, 5,48, y 3,96 angstroms. El monohidrato se caracterizó adicionalmente por los d-espaciamentos de 6,30, 4,75, y 4,48 angstroms. El monohidrato incluso se caracterizó adicionalmente por los d-espaciamentos de 5,85, 5,21, y 3,52 angstroms.

Además de los patrones de difracción en polvo de rayos X descritos anteriormente en este documento, la forma cristalina monohidrato de la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural II se caracterizó adicionalmente mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear (abreviadamente RMN) en su estado sólido, de carbono-13 y flúor-19. El espectro de RMN en estado sólido de carbono-13 se obtuvo sobre un sistema Bruker DSX 400WB de RMN que usa una sonda Bruker de CPMAS de 4 mm doble resonancia. El espectro de RMN de carbono-13 utilizó polarización cruzada de ángulo mágico de spin con polarización cruzada de variable amplitud. La muestra se estimuló a 15,0 kHz, y se recogieron un total de 2.048 escaneos con un retardo de reciclaje de 20 segundos. Un ensanchamiento en serie de 40 Hz se aplicó al espectro antes de que se llevara a cabo FT. Se notifican cambios químicos en la escala TMS usando el carbono carbonilo de glicina (176,03 p.p.m.) como una referencia secundaria.

X

El espectro de flúor-19 en RMN en el estado sólido se obtuvo en un sistema de RMN Bruker DSX 400WB RMN usando una sonda CRAMPS Bruker de 4mm. El espectro de RMN utilizó un simple programa de pulsos de pulso adquirido. Las muestras se estimularon a 15,0 kHz, y se recogieron un total de 16 escaneos con un retardo de reciclaje de 30 segundos. Se usó un endcap de vespel para minimizar el fondo de flúor. Un ensanchamiento en serie de 100 Hz se aplicó al espectro antes de que se llevara a cabo FT. Se notifican cambios químicos usando poli(tetrafluoroetileno) (teflón) como una referencia externa secundaria a la cual se asignó un cambio químico de -122 ppm.

La FIG. 2 muestra el espectro de carbono-13 en RMN CPMAS en el estado sólido para la forma monohidrato cristalino de la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural II. La forma monohidrato presentó señales características con valores de cambio químico de 169,1, 120,8, y 46,5 p.p.m. Características adicionales de la forma monohidrato fueron las señales con valores de cambio químico de 159,0, 150,9, y 40,7 ppm.

La FIG. 3 muestra el espectro de flúor-19 en MAS RMN para la forma cristalina monohidrato de la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural II. La forma monohidrato presenta señales características con valores de cambio químico de -64,5, -114,7, -136,3, y -146,2 p.p.m. Características adicionales de la forma monohidrato fueron las señales con valores de cambio químico de -96,5, -104,4, -106,3, y -154,5 ppm.

La FIG. 4 muestra la característica curva de análisis termogravimétrico (abreviadamente en inglés TGA) para la forma cristalina monohidrato de la sal dihidrogenofosfato de la fórmula estructural II. Se usó un modelo Perkin Elmer TGA 7 de instrumento equivalente. Los experimentos se llevaron a cabo bajo un flujo de nitrógeno y usando una tasa de calentamiento de 10°C/minuto a una temperatura máxima de aproximadamente 250°C. Después de tarar la balanza, se añadieron de 5 a 20 mg de muestra al platillo de platino, el horno se encendió, y comenzó el programa de calentado. Los datos de peso/temperatura se recogieron automáticamente por el instrumento. El análisis de los resultados se llevó a cabo seleccionando la función Delta Y con el software del instrumento y escogiendo las temperaturas entre las cuales se calculó la pérdida de peso. Las pérdidas de peso se tomaron con la aparición de descomposición/evaporación. El TGA indicó una pérdida de peso de aproximadamente el 3,3647% a partir de la temperatura ambiente hasta aproximadamente 250°C.

La FIG. 5 muestra la curva DSC característica para la forma cristalina monohidrato de la sal dihidrogenofosfato de fórmula estructural II. Se usaron instrumentos TA DSC 2910 o instrumentación equivalente. Se pesaron entre 2 y 6 mg en un platillo abierto. Este platillo se plegó y se situó en la posición de la muestra en la celda del calorímetro. Un platillo vacío se situó en la posición de referencia. La celda del calorímetro se cerró y un flujo de nitrógeno se hizo parar a través de la celda. El programa de calentado se ajustó para calentar la muestra a una velocidad de calentado de 10°C/minuto hasta una temperatura de aproximadamente 250°C. El programa de calentado se activó. Cuando la

actividad se completó, los datos se analizaron usando el programa de análisis de DSC contenido en el sistema de software. La endotérmica de fusión se integró entre los puntos de la línea base de temperatura que están por encima y por debajo del intervalo de temperatura por encima del cual se observó la endotérmica. Los datos recogidos son la temperatura de aparición, la temperatura del pico y la entalpía

5 La sal cristalina dihidrogenofosfato monohidrato de la presente invención tiene una fase de pureza de al menos el 5% de la forma con la difracción en polvo de rayos X anteriormente mencionada en este documento, la RMN MAS con fluorina-19, la CPMASA RMN con carbono-13, y las características físicas DSC. En una realización la pureza de la fase es al menos aproximadamente el 10% de la forma con las características físicas del estado sólido, mencionadas anteriormente en este documento. En una segunda realización la pureza de la fase es de al menos el 25% de la forma con las características físicas del estado sólido mencionadas anteriormente en este documento. En una tercera realización la pureza de la fase es de al menos aproximadamente el 50% de la forma con las características físicas del estado sólido mencionadas anteriormente en este documento. En una cuarta realización la pureza de la fase es de al menos el 75% de la forma con las características físicas del estado sólido mencionadas anteriormente en este documento. En una quinta realización la pureza de la fase es de al menos aproximadamente el 90% de la forma con las características del estado sólido mencionadas anteriormente en este documento. En una sexta realización la sal cristalina dihidrogenofosfato monohidrato es la forma sustancialmente de fase pura con las características físicas del estado sólido mencionadas anteriormente en este documento. Mediante el término "pureza da fase" 20 queremos decir la pureza del estado sólido de la sal dihidrogenofosfato monohidrato con respecto a una forma particular cristalina o amorfa de la sal determinada mediante los procedimientos de física del estado sólido descritos en la presente solicitud.

Se encontró que la sal cristalina dihidrogenofosfato monohidrato es estable bajo las condiciones ambientales. Se halló que se convierte en monohidrato deshidratado si calentamos a 25 aproximadamente 40°C bajo flujo muy seco de nitrógeno. El monohidrato deshidratado se convierte en monohidrato bajo condiciones ambientales.

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS:

1) Procedimiento de compresión:

30 La sal dihidrogenofosfato monohidrato se formuló en un comprimido mediante un proceso de compresión directa. Un comprimido de 100 mg de eficacia se compuso de 128,4 mg del ingrediente activo, 127,8 mg de celulosa microcristalina, 127,8 mg de manitol (o 127,8 mg de fosfato dicálcico), 8 mg de croscarmelosa sódica, 8 mg de estearato de magnesio y 16 mg de Opadry blanco 35 (material de recubrimiento privado fabricado por Colorcon, West Point, PA). Primero se mezclaron el

ingrediente activo, celulosa microcristalina , manitol (o fosfato dicálcico), y la croscarmelosa, y la mezcla se lubricó entonces con estearato de magnesio y se comprimió en comprimidos. Los comprimidos se recubrieron después de una película de Opadry blanco.

5 2) Procedimiento de compactación con rodillo:

La sal dihidrogenofosfato monohidrato se formuló en un comprimido mediante un procedimiento de compactación con rodillo. Un comprimido de 100 mg de eficacia se compuso de 128,4 mg del ingrediente activo, 45 mg de celulosa microcristalina, 111,6 mg de fosfato dicálcico, 6 mg de croscarmelosa sódica, 9 mg de estearato de magnesio y 12 mg de Opadry blanco (material de recubrimiento privado fabricado por Colorcon, West Point, PA). Primero se mezclaron el ingrediente activo, celulosa microcristalina , el fosfato dicálcico, y la croscarmelosa, y la mezcla se lubricó entonces con un tercio de estearato de magnesio y se comprimió con rodillo en cintas. Después las cintas se molieron, y los gránulos resultantes se lubricaron con el estearato de magnesio restante y se comprimieron en comprimidos. Los comprimidos se recubrieron después de una película de Opadry blanco.

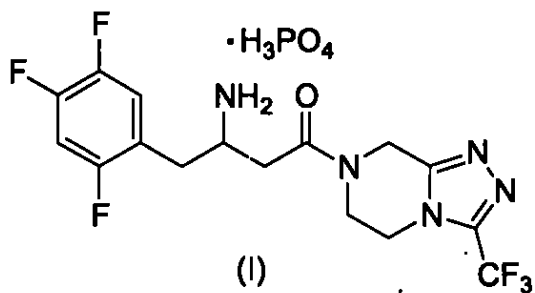
3) Una formulación acuosa intravenosa (abreviadamente i.v.) se define como el monohidrato de la sal dihidrogenofosfato de la fórmula I en 10 mM de acetato de sodio/disolución salina del 0,8% a pH $4,5 \pm 0,2$. Para una formulación con una concentración de 4,0 mg/ml, se disolvieron 800 mg de NaCl en 80 ml de agua, después se añadieron 57,5 l de ácido acético glacial, seguidos por 512 mg de la sal dihidrogenofosfato monohidrato. El pH se ajustó a $4,5 \pm 0,2$ con una disolución 0,1 N de NaOH. El volumen final se ajustó a 100 ml con agua. Una disolución de 2.0 mg/ml se puede hacer mediante dilución de 50,0 ml de la disolución de 4,0 mg/ml a 100,0 ml con placebo. Se puede hacer una disolución de 1,0 mg/ml mediante la dilución de 25,0 ml de la disolución de 4,0 mg/ml a 100,0 ml con placebo.

70

REIVINDICACIONES:

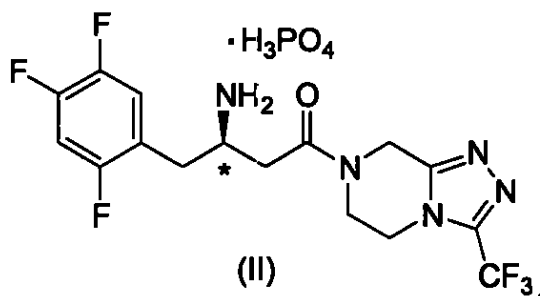
1. Una sal dihidrogenofosfato de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de fórmula estructural

5 I:



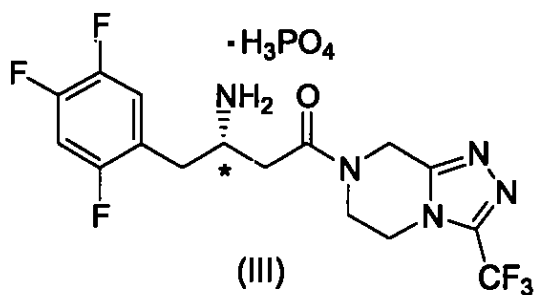
o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 2. La sal de la reivindicación 1 de fórmula estructural II que tiene la configuración-(R) en el centro quiral marcado con un *



15 3. La sal de la reivindicación 1 de fórmula estructural III que tiene la configuración-(S) en el centro quiral marcado con un *

73



4. La sal de la reivindicación 2 caracterizada en que es un monohidrato cristalino.

5. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por las bandas de absorción característica obtenidas del patrón de difracción de rayos X en polvo en los d-espaciamientos espectrales de 7,42, 5,48, y 3,96 angstroms. ($7,42, 5,48, \text{ y } 3,96 \times 10^{-8} \text{ cm}$).

10. 6. El monohidrato de la reivindicación 5 caracterizado adicionalmente por bandas de absorción características obtenidas del patrón de difracción de rayos X en polvo en los d-espaciamientos espectrales de 6,30, 4,75, y 4,48 angstroms. ($6,30, 4,75, \text{ y } 4,48 \times 10^{-8} \text{ cm}$).

15. 7. El monohidrato de la reivindicación 6 caracterizado adicionalmente por las bandas de absorción características obtenidas del patrón de difracción de rayos X en polvo en los d-espaciamientos espectrales de 5,85, 5,21, y 3,52 angstroms. ($5,85, 5,21, \text{ y } 3,52 \times 10^{-8} \text{ cm}$).

8. El monohidrato de la reivindicación 7 caracterizado adicionalmente por el patrón de difracción de rayos X en polvo de la FIG. 1.

20. 9. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono-13 en el estado sólido que muestra señales a 169,1, 120,8, y 46,5 ppm.

25. 10. El monohidrato de la reivindicación 9 caracterizado adicionalmente por un espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono-13 en el estado sólido que muestra señales a 159,0, 150,9, y 40,7 ppm.

11. El monohidrato of Reivindicación 10 caracterizado adicionalmente por el espectro de resonancia magnética nuclear CPMAS de carbono-13 en el estado sólido de la FIG. 2.

12. El monohidrato de la Reivindicación 4 caracterizado por un espectro de resonancia magnética nuclear MAS de flúor-19 en el estado sólido que muestra señales a -64,5, -114,7, -136,3, y -146,2 ppm.

5 13. El monohidrato de la reivindicación 12 caracterizado adicionalmente por un espectro de resonancia magnética nuclear MAS de flúor-19 en el estado sólido que muestra señales a -96,5, -104,4, -106,3, y -154,5 ppm.

10 14. El monohidrato de la reivindicación 13 caracterizado adicionalmente por el espectro de resonancia magnética nuclear MAS de flúor-19 en el estado sólido de la FIG. 3.

15 15. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por la curva de análisis termogravimétrico de la FIG. 4.

16 16. El monohidrato de la reivindicación 4 caracterizado por la curva de escaneo diferencial calorimétrico de la FIG. 5.

20 17. La sal de la reivindicación 4 que comprende una cantidad detectable de dicho monohidrato cristalino.

18. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

25 19. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

20. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

30 21. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

35 22. La sal de la reivindicación 4 que comprende de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 100% en peso de dicho monohidrato cristalino.

23. La sal de la reivindicación 4 que comprende sustancialmente todo el citado monohidrato cristalino en peso.

24. Una sal que consta de los iones catión 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina monoprotónada y anión dihidrogenofosfato.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de la sal de acuerdo con la reivindicación 1 o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de la sal de acuerdo con la reivindicación 4 o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

27. Un procedimiento para preparar la sal de la reivindicación 1 que comprende la etapa de poner en contacto un equivalente de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina en un disolvente orgánico o un disolvente orgánico acuoso con aproximadamente un equivalente de ácido fosfórico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25-100°C.

28. El procedimiento de la reivindicación 27 en el que dicho disolvente orgánico es un alcohol (C1-C5) lineal o ramificado.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 adaptada para la administración i.v.

30. La sal de ácido fosfórico de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina preparada de acuerdo al procedimiento de la reivindicación 27.

31. Un procedimiento para preparar el monohidrato cristalino de la reivindicación 4 que comprende las etapas de:

(a) cristalizar dicha sal dihidrogenofosfato de la reivindicación 1 a 25°C de una mezcla de isopropanol y agua, tal que la concentración de agua está por encima del 6,8 por ciento en peso;

- (b) recuperar la fase sólida resultante; y
- (c) eliminar el disolvente de ella.

5

10

15

20

25

30

35

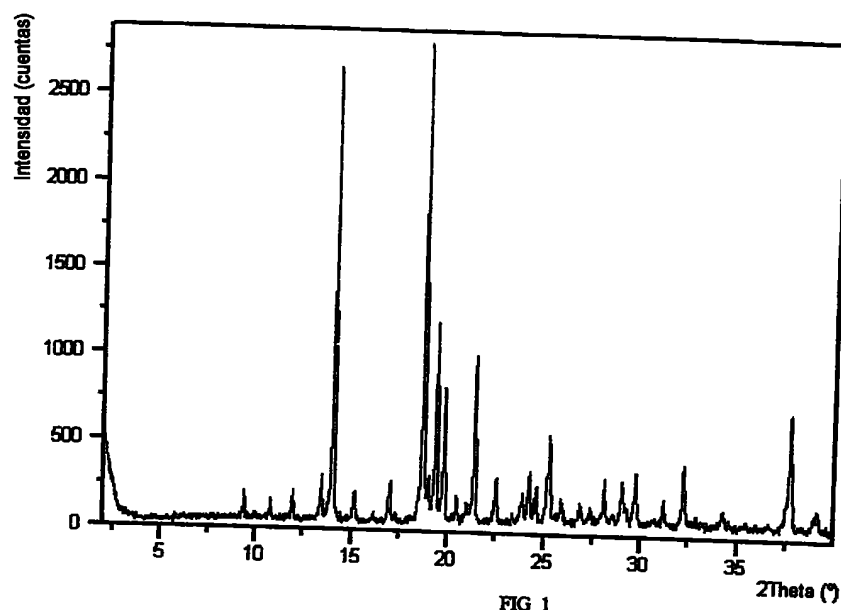


FIG 1

1/5

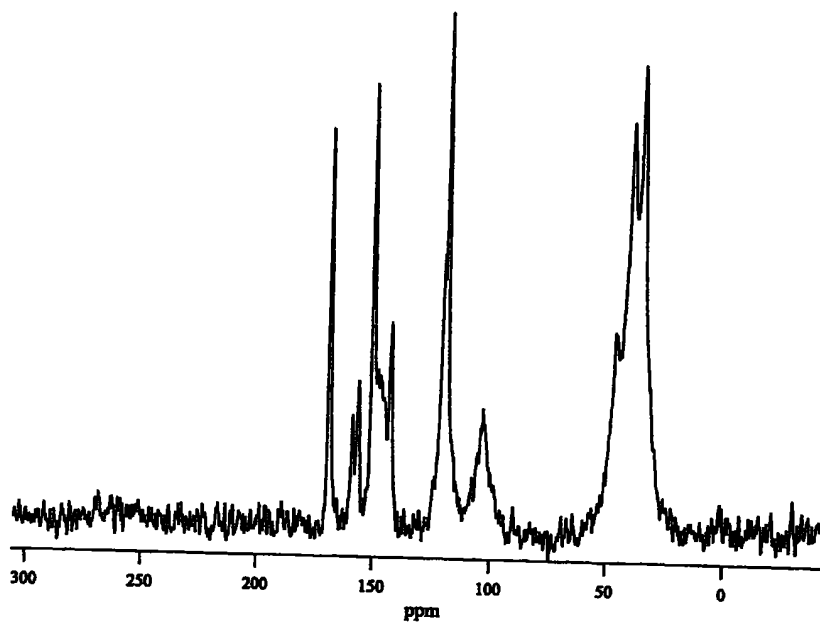


FIG 2

49

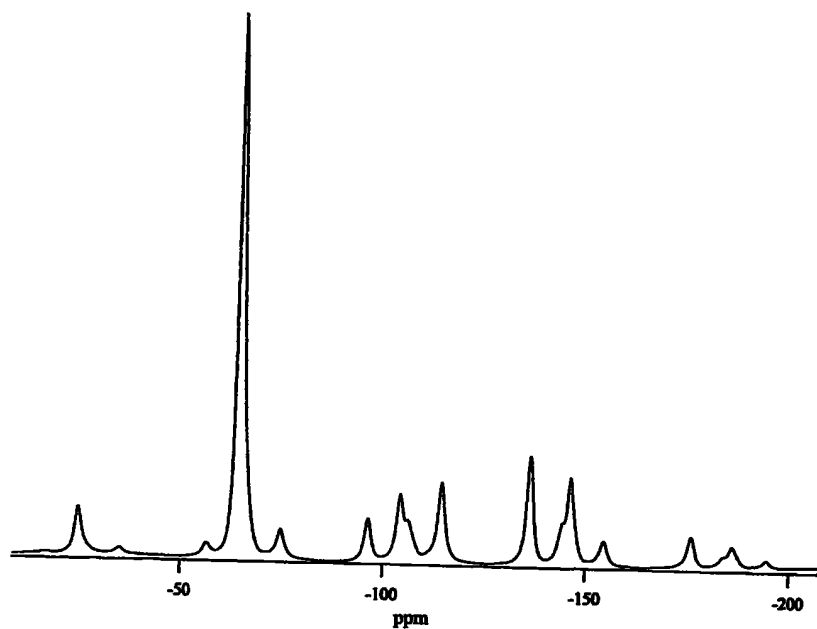


FIG 3

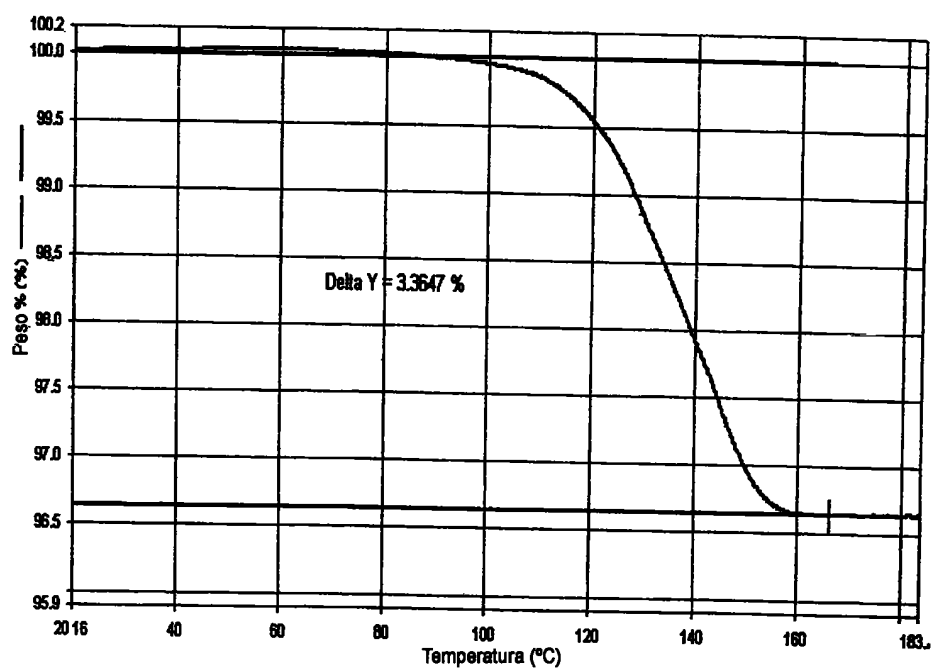


FIG 4

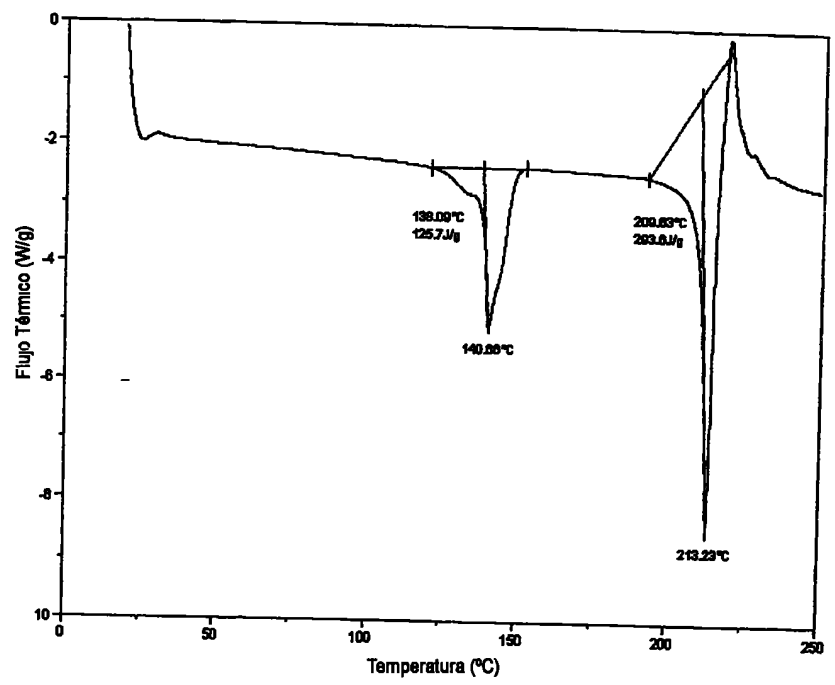


FIG. 5

5/5

82

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05129153 00000000 Folios: 02
Fecha (AMD): 2005-12-22 17:31:22
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 52
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 78
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

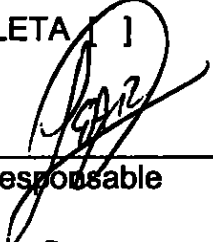
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Dic 22 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia