



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-8245

54. TÍTULO

"SAL DE ACIDO (2S-4S)-4-FLUORO-1-[4-FLUORO-BETA-(4-FLUOROFENIL)-L-FENILALANIL] -2-PIRROLIDINCARBONITRIL P-TOLUENOSULFONICO Y FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DEL MISMO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 207/16, A61K31/401, A61P43/00, 3/10, 3/00

71. SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO

PHILADELPHIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

30 ENE 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 06408245 00000000 Folios: 04
 Fecha (PDI): 2006-01-30 16:27:20
 Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAL
 Dependencias: 2000 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 21-02-2006

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, Philadelphia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Philadelphia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@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: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.680.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: IGO David H.; JOHNSON Paul R.; PATTERSON Daniel E. y RANDHAWA Amarjit Sab.

Dirección: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/023263

Fecha: 19/07/04

Publicación Internacional No. WO 2005/009956 A1

Fecha: 03/02/05

⑥

Título (54) "SAL DE ÁCIDO (2S-4S)-4-FLUORO-1-[4-FLUORO-BETA-(4-FLUOROFENIL)-L-FENILALANIL]-2-PIRROLIDINCARBONITRIL P-TOLUENOSULFÓNICO Y FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DEL MISMO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 207/16, A61K 31/401, A61P 43/00, A61P 3/10, 3/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

21/07/03

60/488,902

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 3.970

Fecha: 19/01/06

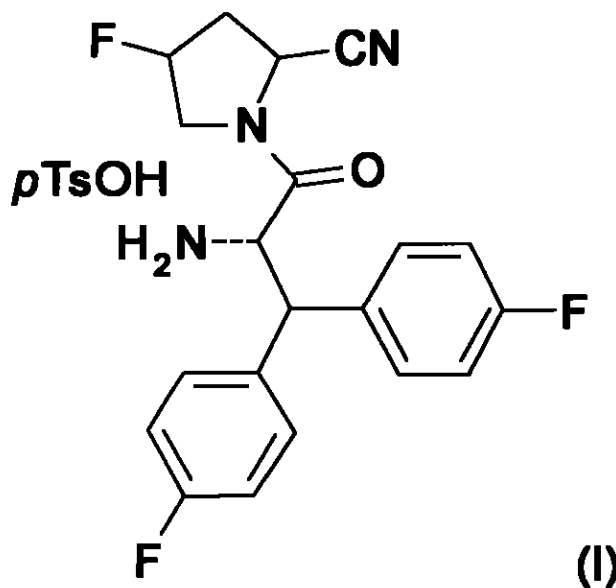
10

ANEX S

- ☒ 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 reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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 y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 6600245

Folios: 00

Fecha (USD): 2006-01-30 16:27:20

Tramite : 011 PCI-PATENT 370 PRESE NACI 411 PRESENTRC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,970
FECHA : ENERO 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309441	19/01/2006	7,892,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

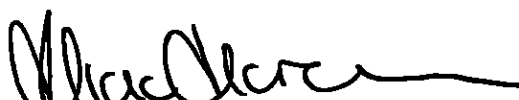
SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA 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 LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

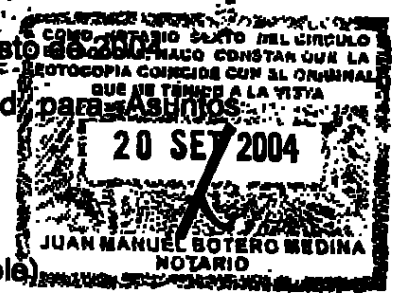
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
3. ha sido firmado por Martin E Buchner
4. actuando como Notario Público
5. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

6. en Londres
7. el 26 de agosto de 2004
8. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
9. Número G499867
10. Sello/Estampilla
11. Firma: (ilegible)
12. M. Monaghan
13. Sello de la Oficina de Asuntos

RECEIVED
11 SEP 2004
OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE
FOR FOREIGN AFFAIRS
WASHINGTON, D.C.

RECEIVED
11 SEP 2004
OFFICE OF THE SECRETARY OF STATE
FOR FOREIGN AFFAIRS
WASHINGTON, D.C.



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12:11

mes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258647
Anita Escobar
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
DE SINDICATOS INICIADAS

COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 SET 2004
JUAN MANUEL RIVERA MEDINA
NOTARIO

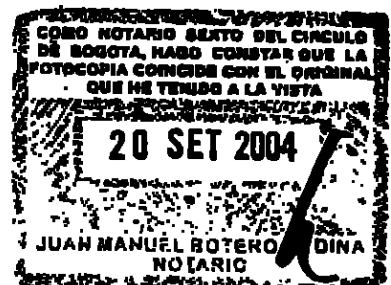
Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos:

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Y , el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

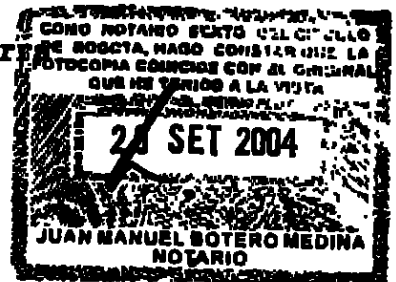
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta; Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE, el citado Señor Don Peter John GIDDINGS, está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

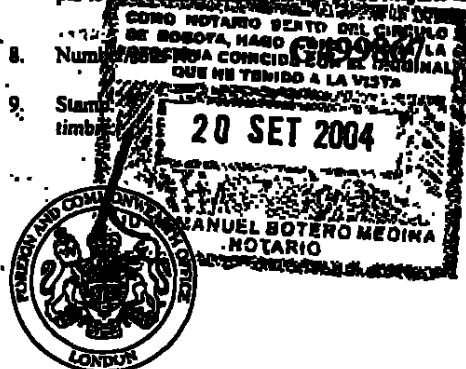
2. Has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 26 August 2004

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number **6899864** LA
NÚMERO **6899864** LA
QUE HE TENIDO A LA VISTA
9. Stamp
timbre

10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

con domicilio en One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, 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 8o., 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 designe, 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 creyeran 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 resultan 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, SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America.

domiciled at One Franklin Plaza, Philadelphia, State of Pennsylvania 19101, 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, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, 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 the acts and measures that our representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for or on our behalf.

We also authorize 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

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

20 SET 2004

23 AUG 2004



FORMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Boulevard Central de Managua 4 1000

8

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

Observaciones:

Arte Final

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 PR60364 WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/023263	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 19/07/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 21/07/2003
Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

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 3 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 Recuadro No. I.

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

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

SAL DE ÁCIDO (2S-4S)-4-FLUORO-1-[4-FLUORO-BETA-(4-FLUOROFENIL)-L-FENILALANIL]-2-PIRROLIDINCARBONITRIL P-TOLUENOSULFÓNICO Y FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DEL MISMO

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. 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. 1 6

☒ como lo sugirió el solicitante.

☐ como seleccionado por esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como seleccionado por esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ninguna de las figuras que serán publicadas con el resumen

Forma PCT/ISA/210 (Primera hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US2004/023263
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D207/16 A61K31/401 A61P43/00		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07D A61K		
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-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS, Dato Beilstein, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/002531 A (HAFFNER CURT DALE; MCDUGALD DARRYL LYNN (US); SMITHKLINE BEECHAM COR) 9 de Enero de 2003 (2003-01-09) citado en la solicitud ver ejemplo 2 y páginas 24-25	1-15
A	AUGUSTYNS K y sus col. "LAS PROPIEDADES EXTRAORDINARIAS DE DIPEPTIDIL-PEPTIDASA IV (DPP IV/CD26) Y EL POTENCIAL TERAPEUTICO DE INHIBIDORES de DPP IV" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, No. 4, 1999, páginas 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 todo el documento	1-15
☐ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* 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		
'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	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
4 de Octubre de 2004	11/10/2004	
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Scruton-Evans, I	

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/023263

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron Inexcrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 13, 14 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/023263

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03002531 A	00-01-2003	BR 0210644 A	20-07-2004
		CA 2450722 A1	09-01-2003
		CZ 20033521 A3	12-05-2004
		EP 1399433 A2	24-03-2004
		EP 1399420 A2	24-03-2004
		EP 1406873 A2	14-04-2004
		HU 0400321 A2	30-08-2004
		WO 03002530 A2	09-01-2003
		WO 03002553 A2	09-01-2003
		WO 03002531 A2	09-01-2003
		US 2004171848 A1	02-09-2004

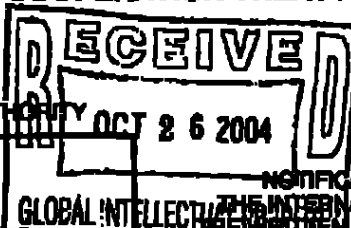
Forma PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Enero 2004)

15

PATENT COOPERATION TREATY

10/1 AHF
PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY



To:

GLAXOSMITHKLINE
Attn. Levy, David J.
Five Moore Drive, P.O. Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
UNITED STATES OF AMERICA

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

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 11/10/2004	
Applicant's or agent's file reference PR60364WO	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2004/023263	International filing date (day/month/year) 19/07/2004
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION	

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 49):

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) 740.14.85

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)(e) 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 fees 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 80bis.1 and 80bis.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 10 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 30 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 10 months.

See the Annex to Form PCT/IB/S01 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. 5618 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 51 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli
---	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

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

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

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, 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 later 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 20 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 40.1).

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 40.2).

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

How?

Either by amending 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(h)).

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

What documents must accompany the amendments?**Letter (Section 205(h)):**

The amendments must be submitted with a letter.

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

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

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

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;
- (E) the claim is cancelled;
- (II) 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 20, 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 18 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, 16 and 18 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 18, 19 and 20; new claims 21 and 22 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 48.4)

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. References 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).

Consequences 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/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

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

Notes to Form PCT/ISA/220 (second sheet) (January 1994)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR60364WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 6 below.	
International application No. PCT/US2004/023263	International filing date (day/month/year) 19/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/07/2003
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

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 3 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:

(2S,4S)-4-FLUORO-1-(4-FLUORO-BETA-(4-FLUOROPHENYL)-L-PHENYLALANYL)-2-PYRROLIDINE CARBONITRILE P-TOLUENESULFONIC ACID SALT AND ANHYDROUS CRYSTALLINE FORMS THEREOF

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. 1, 6

☒

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/023263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/16 A61K31/401 A61P43/00

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 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/002531 A (HAFFNER CURT DALE ; MCDUGALD DARRYL LYNN (US); SMITHKLINE BEECHAM COR) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application see example 2 and pages 24-25	1-15
A	AUGUSTYNS K ET AL: "THE UNIQUE PROPERTIES OF DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV (DPP IV/CD26) AND THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DPP IV INHIBITORS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 6, no. 4, 1999, pages 311-327, XP000870290 ISSN: 0929-8673 the whole document	1-15



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 doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2004

Date of mailing of the international search report

11/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patenkam 2
NL - 1200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 51 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/023263

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13,14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/023263

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03002531	A	09-01-2003	BR	0210644 A	20-07-2004
			CA	2450722 A1	09-01-2003
			CZ	20033521 A3	12-05-2004
			EP	1399433 A2	24-03-2004
			EP	1399420 A2	24-03-2004
			EP	1406873 A2	14-04-2004
			HU	0400321 A2	30-08-2004
			WO	03002530 A2	09-01-2003
			WO	03002553 A2	09-01-2003
			WO	03002531 A2	09-01-2003
			US	2004171848 A1	02-09-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family groups) (January 2004)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

3 de Febrero de 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/009956 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 207/16,
A61K 31/401, A61P 43/00

(74) Agente: LEVY, David, J. y sus col.; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC
27709 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2004/023263

(22) Fecha de Registro Internacional: 19 de Julio de 2004
(19.07.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/488,902 21 de Julio de 2003 (21.07.2003) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia,
PA 19101 (US).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para
cada clase de la 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 (salvo que de otro modo indicado para
cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eursiática (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).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de
América únicamente): IGO David H. [US/US];
GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research
Triangle Park, NC 27709 (US). JOHNSON Paul R. [US/US];
GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research
Triangle Park, NC 27709 (US). PATTERSON Daniel E.
[US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398,
Research Triangle Park, NC 27709 (US). RANDHAWA
Amarjit Sab [CA/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive,
PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

Publicado:

___ con reporte de búsqueda internacional

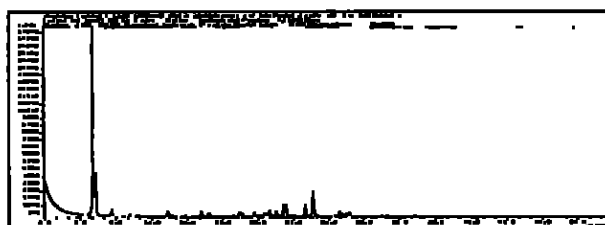
___ con reivindicaciones enmendadas

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 (2S,4S)-4-FLUORO-1-[4-FLUORO-BETA-(4-FLUOROFENIL)-L-FENILALANIL]-2-
PIRROLIDINCARBONITRIL P-TOLUENOSULFÓNICO Y FORMAS CRISTALINAS ANHIDRAS DEL MISMO"

FIG. 1

Patrón de difracción de rayos de neutrones de la forma anhidra 1 de sal de tolueno



(57) Resumen: La presente invención incluye formas anhidras cristalinas de sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-(4-
fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitril p-toluenosulfónico.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009956 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 207/16,
A61K 31/401, A61P 43/00

Park, NC 27709 (US). RANDHAWA, Amarjit, Sab
[CA/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box
13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/023263

(74) Agents: LEVY, David, J. et al.; GlaxoSmithKline, Five
Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC
27709 (US).

(22) International Filing Date: 19 July 2004 (19.07.2004)

(25) Filing Language: English

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

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60488,902 21 July 2003 (21.07.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101
(US).

(72) Inventors; and

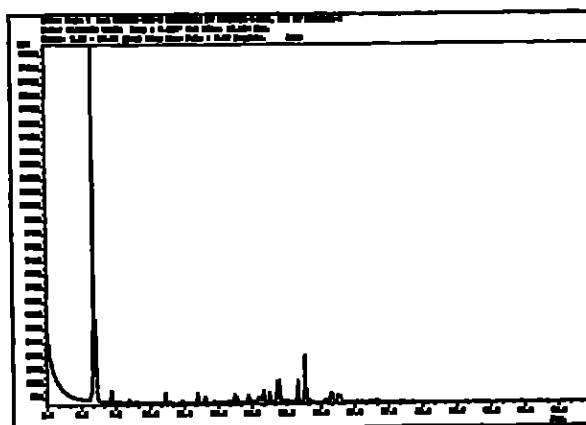
(75) Inventors/Applicants (for US only): IGO, David, H.
[US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box
13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). JOHN-
SON, Paul, R. [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore
Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709
(US). PATTERSON, Daniel, E. [US/US]; GlaxoSmithK-
line, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle

(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).

[Continued on next page]

(54) Title: (2S,4S)-4-FLUORO-1-[4-FLUORO-BETA-(4-FLUOROPHENYL)-L-PHENYLALANYL]-2-PYRROLIDINECAR-
BONITRILE P-TOLUENESULFONIC ACID SALT AND ANHYDROUS CRYSTALLINE FORMS THEREOF

Powder X-ray diffraction pattern of anhydrous form 1 hydrate salt



(57) Abstract: The present invention includes anhydrous crystalline forms of (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-(4-fluorophenyl)-L-phenylalanyl]-2-pyrrolidinecarboxitrile p-toluenesulfonic acid salt.

WO 2005/009956 A1

WO 2005/009956 A1

**Published:**

- with international search report
- with amended claims

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.

**SAL DE ÁCIDO (2S-4S)-4-FLUORO-1-[4-FLUORO-BETA-(4-
FLUOROFENIL)-L-FENILALANIL]-2-PIRROLIDINCARBONITRIL
P-TOLUENOSULFÓNICO Y FORMAS CRISTALINAS
ANHIDRAS DEL MISMO**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención incluye formas anhidras
cristalinas de sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-(4-
10 fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitril p-
toluenosulfónico.

**SAL DE ÁCIDO (2S-4S)-4-FLUORO-1-[4-FLUORO-BETA-(4-
FLUOROFENIL)-L-FENILALANIL]-2-PIRROLIDINCARBONITRIL
P-TOLUENOSULFÓNICO Y FORMAS CRISTALINAS
ANHIDRAS DEL MISMO**

5

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a formas particulares, por ejemplo, formas de anhidrato e hidrato de compuesto de fluoro cianopirrolidina. Más particularmente, la presente
10 invención se refiere a una (1) forma anhidra de estado sólido de sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitril p-toluenosulfónico. Este compuesto es un inhibidor de las proteasas de serina, tales como las peptidasas dipeptidilo y son útiles en el tratamiento
15 de enfermedades, por ejemplo, enfermedades metabólicas, tales como hiperglucosemia y/o otros padecimientos de la diabetes. La forma particular aquí descrita demuestra propiedades físicas benéficas inesperadas para su uso como medicamentos comerciales.

20 **Antecedentes de la Invención**

La Solicitud de Patente Internacional PCT/US02/20471 que tiene una fecha de presentación internacional de junio 26, 2002, y publicada como el documento WO 03/02531 en Enero 9, 2003, explica proteasas de serina, incluyendo la
25 Dipeptidasa Difenilo IV (DPP IV) y compuestos que

demuestran actividad como inhibidores de DPP IV. Esta solicitud publicada, la cual está incorporada a la presente descripción como referencia, describe compuestos heterocíclicos, incluyendo, clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-1-
5 [4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo.

Se observó en la publicación a la que se hizo referencia anteriormente, el clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo, demuestra la inhibición de la actividad de DPP IV. Existen
10 problemas con varias formas de sales de este compuesto, no obstante debido a la absorción de cantidades muy grandes de agua en las humedades de exposición comercialmente esperadas si son utilizadas en un medicamento (por ejemplo, una humedad relativa del 20% al 75% (HR).

15 Adicionalmente estas sales presentan otros problemas debido a una incapacidad para ser aisladas como sólidos cristalinos. Como resultado, la adaptabilidad de estas sales como un medicamento comercial estaría comprometida a menos que se instituyeran procedimientos de manejo y
20 almacenamiento especiales.

Los inventores de la presente invención ahora han identificado una forma novedosa de una sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-
pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico que es
25 comercialmente adecuado como un inhibidor de la proteasa de

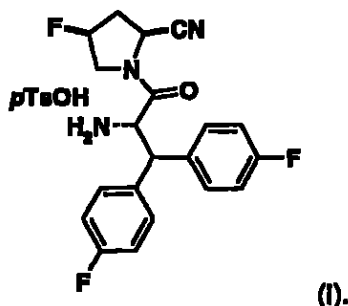
serina, tal como el inhibidor de peptidasa dipeptidilo, tales como los inhibidores de DPP IV.

El compuesto de la presente invención puede ser preparado en forma de cristal y por lo tanto, tiene una
5 estabilidad física mejorada. Más específicamente, la sal de ácido p-toluenosulfónico de la presente invención, absorbe cantidades mucho menores de agua cuando es expuesto a un amplio rango de humedades y puede ser preparado en forma de cristal físicamente estable, mejorando de este modo, su
10 adaptabilidad como un medicamento.

Sumario de la Invención

La presente invención incluye formas del compuesto de la fórmula (I):

15



(I).

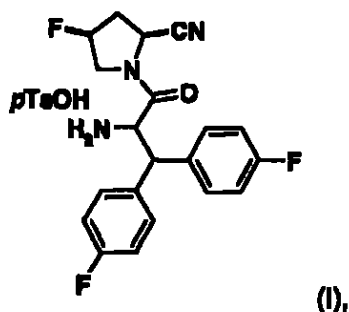
20

Preferentemente, la presente invención incluye una (1) forma de estado sólido, es decir la forma 1. Más preferentemente, la presente invención incluye una forma anhidra 1, la cual demuestra características físicas deseadas para el desarrollo comercial como un medicamento. Más
25 específicamente, la forma anhidra 1 es cristalina, es

termodinámicamente estable y proporciona un perfil de sorción de humedad favorable.

La presente invención incluye formas anhidras, hidratadas y solvatadas de un compuesto de la fórmula I,

5



10

Incluyendo mezclas de las mismas. Preferentemente, el compuesto es una forma de anhidrato. Como ejemplos de estos compuestos preferidos de la presente invención, la forma anhidra 1 puede ser caracterizada por, entre otras propiedades, una temperatura de descomposición de aproximadamente 240 °C a 250°C cuando es calentada en un índice de 10°/minuto.

Una modalidad de la presente invención incluye una forma cristalina de una forma anhidra 1 de sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos-X que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

25

Dos θ (grados)*	separación d (angstroms)
6.1 $\pm$ 0.2	14.4 $\pm$ 0.5
6.4 $\pm$ 0.2	13.9 $\pm$ 0.5
7.7 $\pm$ 0.2	11.5 $\pm$ 0.3
22.2 $\pm$ 0.2	4.0 $\pm$ 0.1
24.7 $\pm$ 0.2	3.6 $\pm$ 0.1

*Utilizando radiación de cobre K-alfa 1.

Preferentemente, la forma cristalina tiene dos o más de
5 los tipos anteriormente mencionados. Más particularmente, la
forma cristalina tiene un patrón de difracción de polvo de
rayos-x que es substancialmente similar al patrón de la figura
1. De manera notable, en una mezcla del compuesto de la
fórmula I con otra fase, no se pueden apreciar todos los picos
10 que se encuentran en la tabla 1 en el patrón de difracción de
polvo de la mezcla.

Otro aspecto de la presente invención incluye una
composición farmacéutica que comprende un compuesto tal y
como aquí se describe. Más particularmente, la presente
15 invención incluye composiciones farmacéuticas que
comprenden la forma anhidra 1 de sal de ácido (2S,4S)-4-
fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-
pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico.

Además, la presente invención deberá ser interpretada
20 para que incluya las composiciones farmacéuticas que
incluyen una o más formas hidratadas de la sal de ácido

(2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico, una o más formas solvatadas de la sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico, y/o una o más formas amorfas de la sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico.

De preferencia, como se usa en la presente descripción, las presentes composiciones farmacéuticas incluyen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades metabólicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades virales, enfermedades del sistema autoinmune, enfermedades de la membrana de mucosa o dermatológicos, enfermedades portadas por el cumplimiento, enfermedades inflamatorias y enfermedades psicósomáticas, depresivas y neuropsiquiátricas, incluyendo, sin limitarse a diabetes, obesidad, hiperlipidemia, psoriasis, agotamiento intestinal, constipación, encefalomielitis, glomerulonefritis, lipodistrofia, daños de los tejidos, infección por VIH, alergias, inflamación, artritis, rechazo a los transplantes, alta presión sanguínea, falla congestiva del corazón, tumores y abortos inducidos por el estrés, que incluyen la administración del compuesto de la

presente invención, incluyendo los anhidratos, hidratos y solvatos de los mismos. En lo siguiente, un aspecto de la presente invención también incluye un compuesto de la presente invención para uso en la terapia.

5 **Breve Descripción de los Dibujos**

La figura 1 ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos-x de la sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico, forma 1, utilizando un difractómetro de polvo de rayos-X convencional con la geometría Bragg-Brentano y una radiación de cobre K alfa.

La figura 2a ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos-X de clorhidrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxibencil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo.

La figura 2b ilustra el patrón de difracción de polvo de rayos-X del clorhidrato de (2S,4S)-1-((2R)-2-amino-3-[(4-metoxibencil)sulfonil]-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo después de la exposición a una humedad relativa de 95%.

La figura 3 ilustra el espectro FT Raman de la forma I.

La figura 4 ilustra el perfil de absorción de humedad de la forma anhidra 1.

La figura 5 ilustra el perfil de absorción de humedad de la sal de clorhidrato.

Descripción Detallada de la Invención

Como se explica y se ilustra en esta descripción, la presente invención incluye ciertas formas cristalinas de estado sólido. Existen diferentes métodos para la
5 caracterización de dichas formas, y la invención no debe de ser limitada a los métodos seleccionados, o la instrumentación utilizada para caracterizar los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, con respecto a los patrones de difracción de rayos-x las intensidades pico de
10 difracción en los patrones experimentales pueden variar, como es conocido en la técnica, principalmente debido a la orientación preferida (orientación no aleatoria de los cristales) en la muestra preparada. Como tal, el alcance de la presente invención debe ser considerado a la luz de la
15 variabilidad de la caracterización que es apreciada por aquellos expertos en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad efectiva" significa esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que promoverá la respuesta biológica o
20 médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo investigado, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad, la cual comparada con un sujeto correspondiente el cual no ha recibido dicha
25 cantidad, tiene como resultado un tratamiento, curación,

prevención o alivio aumentado de una enfermedad, padecimiento, o efecto lateral, o una disminución en el índice de avance de una enfermedad o padecimiento. El término incluye también dentro de su alcance, cantidades efectivas
5 para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en la presente descripción, los términos "anhidro" y "anhidrato" se usan de manera intercambiable. De forma similar los términos "hidroso" e "hidrato" se usan de manera intercambiable.

10 En una modalidad, el compuesto es una forma 1 de anhidrato del compuesto de la fórmula I. Generalmente, la forma 1 de anhidrato tiene un contenido de agua de aproximadamente el 0.02% al 2.5% p/p agua por medio del KFT coulométrico, preferentemente inferior al 1.0% p/p, más
15 preferentemente inferior a aproximadamente 0.5% p/p, y más preferente de aproximadamente 0.025% p/p.

De manera importante, aunque se han observado los contenidos de agua a los que se ha hecho referencia anteriormente, el contenido de agua no debe de ser
20 considerado como que describe cualquier composición o formulación farmacéutica particular que comprende las formas de la presente invención. En vez de ello, cuando se encuentra en una mezcla con otros vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, el contenido de agua puede
25 ser más alto o más bajo. El contenido de agua proporcionado

anteriormente debe ser considerado como que describe las formas específicas, por ellas mismas.

En una modalidad, el compuesto es una forma 1 de anhidrato del compuesto de la fórmula I, caracterizado en parte, por un patrón de difracción de polvo de rayos-x como se ilustra en la figura 1. La forma 1 de anhidrato del compuesto de la fórmula I puede ser caracterizado por incluir, pero sin limitarse a, los picos de la tabla 1, siguiente.

Tabla I (Forma 1)

10

Dos teta(grados)*	d-separación (angstroms)
8.1 ± 0.2	14.4 ± 0.5
8.4 ± 0.2	13.9 ± 0.5
7.7 ± 0.2	11.5 ± 0.3
22.2 ± 0.2	4.0 ± 0.1
24.7 ± 0.2	3.6 ± 0.1

15

*Utilizando radiación de cobre K-alfa 1.

De manera notable, en una mezcla del compuesto de la fórmula I con otra fase, no todos los picos que se encuentran en la lista de la tabla I pueden ser apreciados en el patrón de distracción de la mezcla.

20

La presente invención incluye dentro del alcance formas anhidras, hidratadas o solvatos substancialmente puros, así como mezclas de los mismos. La presente invención incluye dentro del alcance las formas amorfas o cristalinas y mezclas de formas cristalinas y amorfas.

25

La base libre y la sal de clorhidrato de los compuestos de la fórmula I pueden ser preparadas de acuerdo con los procedimientos de la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US02/20471, presentada en Julio 26, 2002 y publicada
5 como documento WO 03/02531 en el enero 9, 2003, cuya solicitud está incorporada especialmente como referencia a la presente descripción con respecto al procedimiento experimental identificado en la misma.

Como se ilustra en el Esquema A, el compuesto de la
10 fórmula I, es decir, la sal de ácido es la misma sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo ha sido preparada en una forma distinta, un anhidrato designado como la forma 1.

Forma Anhidra 1

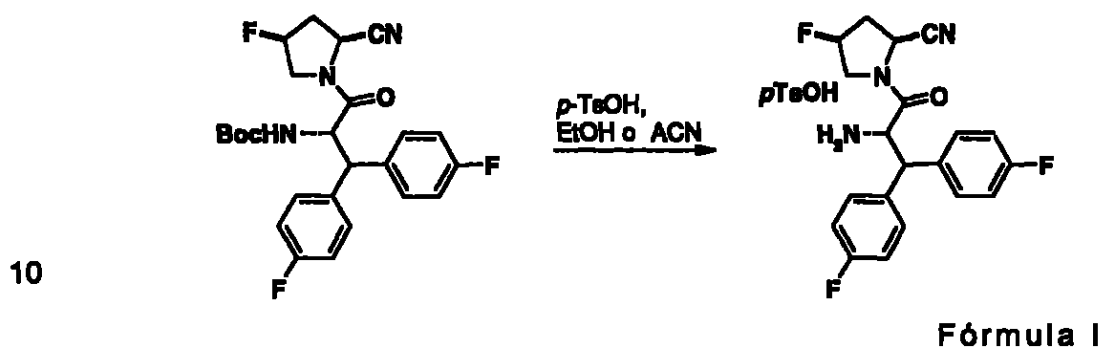
15 La forma 1 de la sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- β -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo puede ser preparada haciendo reaccionar ter butil {(1S)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-[(2S,4S)-2-ciano-4-fluoro-1-pirrolidinil]-2-oxoetil}carbamato en etanol en la presencia de
20 ácido para-toluenosulfónico a una temperatura elevada, preferentemente de 60°C, seguido por el enfriamiento y filtración para recolectar el producto.

Alternativamente, la fórmula 1 puede ser aislada cuando el solvente de la mezcla de reacción es acetonitrilo, y la
25 reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura

de 20°C y el producto es aislado mediante filtración.

El control polimorfo consistente de la preparación de la sustancia del fármaco puede ser logrado mediante la cristalización a partir de mezclas de agua y etanol.

5 Esquema A



Se realizó una serie de experimentos de cristalización para investigar si el compuesto de la fórmula I puede existir en más de una forma de estado sólido o tiene una propensión para formar solvatos. Esta serie de experimentos emplearon 15 sistemas de solvente y cuatro modalidades de cristalización (evaporación lenta, evaporación rápida, enfriamiento y maduración). Estos experimentos no indicaron 47 la existencia de formas de estado sólido adicionales que no son de solvato. No hubo evidencia de formas solvatadas de los experimentos realizados.

Aunque es posible que para el uso en la terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o 25 hidrato de las mismas, pueden ser administradas como un

químico crudo, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas las cuales incluyen cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la presente invención incluyendo formas de anhidrato y/o hidrato de las mismas y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato de la misma, son como se describieron anteriormente. El vehículo, diluyente o excipiente debe de ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no ser perjudiciales para el recipiente de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye la mezcla de un compuesto de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato de la misma, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato de la misma pueden ser formulados para la administración por cualquier ruta, y la ruta apropiada dependerá de la enfermedad que está siendo tratada, así como de los sujetos que van a ser tratados. Las formulaciones farmacéuticamente adecuadas incluyen

aquellas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual y transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea, intravenosa y directamente al tejido afectado) o en una forma adecuada para administración para la inhalación o insuflación. Las formulaciones pueden, en donde es apropiado, ser presentadas de manera conveniente en unidades de dosificación separadas y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades separadas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o enjuagues; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo puede ser combinado con un vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos son preparados moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico molido de manera similar, tal como un carbohidrato que se puede digerir, tal como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes

saborizantes, conservadores, de dispersión y colorantes.

Las cápsulas se hacen preparando una mezcla del polvo como se describió anteriormente y llenando conchas de gelatina formadas. Pueden ser agregados deslizantes y
5 lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilénglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente de desintegración o solubilización tal como agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio para
10 mejorar la disponibilidad del medicamento cuando es ingerida la cápsula.

Además, cuando es desea o es necesario, se pueden incorporar también enlazadores, lubricantes, agentes de desintegración y agentes colorantes adecuados dentro de la
15 mezcla, dichos enlazadores adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilénglicol, ceras y similares. Los
20 lubricantes utilizados 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 desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de
25 xantano y similares. Las tabletas son formuladas, por

ejemplo, mediante la preparación de una mezcla de polvo, granulación o molido, agregando un lubricante y desintegrante y comprimiendo la mezcla en tabletas. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto, molido
5 de manera adecuada con un diluyente o base, tal y como se describió anteriormente y opcionalmente, con un enlazador, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de solución, tal como parafina, un acelerador de resorción, tal como sal cuaternaria
10 y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolina o fosfato de calcio. La mezcla de polvo puede ser granulada mediante el humedecimiento con un enlazador tal como jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolos a través de
15 un colador. Como una alternativa para la granulación, la mezcla de polvo puede ser operada a través de una máquina de elaboración de tabletas y el resultado son pedazos formados de manera imperfecta y que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para evitar que se peguen
20 a los dados formadores de tabletas, por medio de la adición de ácido esteárico o una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada entonces es comprimida en tabletas. Los compuestos de la presente invención también pueden ser combinados con un vehículo inerte de flujo libre y
25 comprimidos en tabletas directamente sin pasar a través de

los pasos de granulación o la división en trozos. Un recubrimiento protector claro u opaco consistente de un recubrimiento sellador de laca, pueden ser proporcionados un recubrimiento de azúcar, o material polimérico y un
5 recubrimiento de pulido de cera. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden ser preparados en formas de dosis unitarias,
10 de modo que una cantidad determinada contiene una cantidad previamente determinada del compuesto. Los jarabes pueden ser preparados disolviendo el compuesto en una solución acuosa saborizada de manera adecuada, mientras que los elixires son preparados a través del uso de un vehículo
15 alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizadores o emulsificadores, tales como alcoholes isostearillicos etoxilados y éteres de polioxietilén sorbitol, conservadores,
20 aditivos de sabor, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales o similares.

En donde es apropiado, las formulaciones de dosis unitarias para la administración oral pueden ser
25 microencapsuladas. La formulación puede ser también

preparada para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, mediante el recubrimiento o incrustando un material particulado en polímeros, cera o similares.

El compuesto de la presente invención incluyendo las
5 formas de anhidrato y/o hidrato del mismo, también puede ser administrado en la forma de sistemas de administración del liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden ser formados de una variedad de
10 fosfolípidos, tales como estearilamina o fosfatidilcolinas.

El compuesto de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato del mismo, pueden ser administrados mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales están acopladas
15 las moléculas del compuesto. El compuesto también puede ser acoplado con polímeros solubles como vehículos del fármaco que se envían al objetivo. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida/fenol,
20 polihidroxietilaspirtamida/fenol, o polietilenoóxido-polilisina substituido por residuos de palmitoilo. Además, el compuesto puede ser acoplado a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido
25 polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales,

polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfifáticos de hidrogel.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden ser presentadas como
5 parches separados que se pretende que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del recipiente por un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo podría ser administrado desde el parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en "Investigación
10 Farmacéutica" (Pharmaceutical Research), 3(6), página 318 (1986), incorporado a la presente descripción como referencia con respecto a dichos sistemas de administración.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden ser formuladas como ungüentos,
15 cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, gel, rocíos, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos y otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones son aplicadas preferentemente en la forma de un ungüento o
20 crema tópica. Cuando son formuladas en un ungüento, el ingrediente activo puede ser empleado con cualquiera de una base de ungüento parafínica, o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede ser formulado como una base de crema de aceite en agua, o una base de
25 agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica al ojo incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden ser presentadas como
10 supositorios o como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en donde el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en un rango de 20 a 500 micras, las cuales son
15 administradas de una manera en la cual se hace una aspiración, es decir por medio de una inhalación rápida a través del pasaje de la nariz desde un contenedor del polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para la
20 administración como loción nasal, o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o de aceite del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante la inhalación incluyen polvos o
25 nieblas de partículas finas, los cuales pueden ser generados

por medio de diferentes tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados con dosis medidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden ser presentadas como óvulos,
5 tampones, cremas, gels, pastas, espumas o formulaciones de rocío.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección
estéril acuosa y no acuosa que puede contener anti-
10 oxidantes, reguladores, bacteriostatos y solubles, los cuales hacen que la formulación se convierta en isotónica con la sangre del recipiente pretendido y suspensiones estériles
acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de
suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden
15 ser presentadas en contenedores de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollitas y frascos sellados y pueden ser almacenados en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición de
un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para
20 inyecciones inmediatamente antes de utilizarse. Las soluciones y suspensiones de inyecciones extemporáneas pueden ser preparadas a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

Además de los ingredientes mencionados
25 particularmente con anterioridad, las formulaciones pueden

incluir otros agentes convencionales en la técnica en lo que respecta al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

5 También se proporciona en la presente invención, un método para inhibir una proteasa de disociación de posterior de prolina/analina, tal como una proteasa serina, tal como péptidasa de dipéptidilo, tal como DPP-IV, la cual incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de
10 un compuesto de la presente invención, incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato del mismo al mamífero. Los compuestos de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato de los mismos son tal y como aquí se describieron.

15 La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato del mismo, dependerán de un número de factores. Dichos factores incluyen, pero no están limitados a, la edad y peso del
20 mamífero, la enfermedad precisa que requiere el tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración. La cantidad terapéuticamente efectiva finalmente será a discreción del médico o veterinario que atiende al paciente.

25 Generalmente, el compuesto de la presente invención

incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato del mismo será administrado para el tratamiento en un rango de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del recipiente (mamífero) por día. Las dosificaciones diarias aceptables, pueden ser desde
5 aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 mg/día, y preferentemente de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 500 mg/día.

El compuesto de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato del mismo, descrito
10 anteriormente, es útil en la terapia y en la preparación de medicamentos para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, la cual se caracteriza por la necesidad de la inhibición de una proteasa de disociación posterior de prolina/analina, tal como la proteasa serina, tal como una
15 peptidasa dipeptidilo, tal como DPP-IV. El compuesto de la presente invención incluyendo las formas de anhidrato y/o hidrato del mismo es útil para el tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades virales, enfermedades del sistema autoinmune,
20 enfermedades de las membranas mucosas o dermatológicas, enfermedades portadas por el cumplimiento, enfermedades inflamatorias y psicosomáticas, enfermedades depresivas y neuropsiquiátricas, incluyendo, sin limitarse a, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, psoriasis, agotamiento del intestino,
25 constipación, encefalomiелitis, glomerulonefritis, lipodistrofia,

daños en los tejidos, infección por VIH, alergias, inflamación, artritis, rechazos a los transplantes, alta presión arterial, falla congestiva del corazón, tumores y abortos inducidos por el estrés.

- 5 Los ejemplos siguientes pretenden solamente la ilustración de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la misma de modo alguno.

Ejemplo 1

Preparación de sal de ácido de (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-
10 (4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitril p-
toluenosulfónico, Forma 1

a) Preparación de (4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolinamida

Se cargó un reactor con (4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-
15 fluoro-L-prolina (130 g, 1% en peso, 1 equivalente),
diclorometano (520 mL, 4 vol), piridina (55 mL, 0.4 vol, 1.2
equivalentes), y Boc-anhídrido (145 g, 1.1% en peso, 1.2
equivalente). La solución de reacción fue agitada en una
temperatura de aproximadamente 20°C durante 2 horas. El
20 reactor fue cargado con bicarbonato de amonio (62 g, 0.5%
en peso, 1.44 equivalente) y fue agitado a una temperatura de
aproximadamente 20°C durante la noche. La reacción fue
filtrada sobre un lecho de celita (130 g, 1% en peso) y la torta
del filtro fue lavada con diclorometano (260 mL, 2 vol). El
25 filtrado fue concentrado a un volumen de 3 volúmenes, se le

agregó heptano (520 mL, 4 vol) y fue concentrado nuevamente a un volumen final de 3 volúmenes. Se le agregó heptano (390 mL, 3 vol) y la reacción fue enfriada a una temperatura de aproximadamente de 5°C durante 30 minutos.

- 5 El sólido fue recolectado mediante filtración, lavado con heptano (260 mL, 2 vol), y luego secado al vacío a una temperatura de aproximadamente 50°C a un peso constante. Rendimiento: 88% a 90%.

10 b) Preparación de ácido (2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitril para-toluenosulfónico

- El reactor fue cargado con (4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolinamida (116 g, 1% en peso, 1 equivalente), acetato isopropilo (578 mL, 5 vol) y piridina (88 mL, 0.8 vol, 2.2 eq). La pasta resultante fue agitada a una temperatura de
15 aproximadamente 20°C. Se le agregó anhídrido trifluoroacético (77 mL, 1.0 en peso, 1.1 equivalente) durante por lo menos 30 minutos, manteniendo la temperatura en aproximadamente 20°C. La solución de reacción fue agitada durante una hora adicional a una temperatura aproximada de
20 20°C. Se le agregó lentamente agua (578 mL, 5 vol), y la mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos. La agitación fue detenida, se permitió que las capas se separaran y la capa acuosa (inferior) fue descartada. La capa orgánica fue concentrada al vacío en un forro con una
25 temperatura de aproximadamente 50°C a medio volumen. La

reacción fue diluida por soporte 5 volúmenes con acetato isopropilo. El contenido del reactor fue enfriado a una temperatura de 20°C y el reactor fue cargado con ácido p-toluenosulfónico (94 g, 0.8 en peso, 1 equivalente). La
5 reacción fue agitada durante 2 horas y el análisis GC en este punto debería mostrar el consumo completo de la (4S)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-prolinamida. La reacción fue concentrada a 3 volúmenes al vacío completo en un forro a una temperatura de aproximadamente 50°C y se le agregaron
10 2 volúmenes de alcohol isopropílico. La reacción fue concentrada al volumen final de 4 volúmenes. La reacción fue enfriada a una temperatura de 0°C y sostenida en esta temperatura durante 30 minutos. Los sólidos fueron recolectados mediante filtración, lavados con alcohol
15 isopropílico (1 vol), y luego secados al vacío a una temperatura aproximada de 50°C a peso constante. Rendimiento: 68% a 71%.

c) Preparación de ter-Butil {(1S)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-[(2S, 4S)-2-ciano-4-fluoro-1-pirrolidinil]-2-oxoetil}carbamato

20 El reactor fue cargado con N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-β-(4-fluorofenil)-L-fenilalanina (400 g, 1% en peso, 1 equivalente), ácido (2S, 4S)-4-fluoropirrolidin-2-carbonitril para-toluenosulfónico (307.7 g, 0.77% en peso, 1.01 equivalente), 0-(7-
25 Azabenzotriazol-1-il)-N, N, N, N-tetrametiluronio

hexafluorofosfato [es decir, HATU] (408 g, 1.02% en peso, 1.01 equivalente), y DMF (2.8 L, 7 vol). La mezcla fue enfriada a una temperatura de aproximadamente 0°C. Se le agregó una base de Hunig (376 mL, 0.94 vol, 2.04 5 equivalente) durante por lo menos 30 minutos. La mezcla fue calentada a una temperatura de aproximadamente de 25°C y fue agitada en esta temperatura hasta que estuvo completa la reacción (ca. 3 horas). Se le agregó MTBE (2.8L mL, 7 vol), seguido por agua (2L, 5 vol) por al menos 30 minutos para 10 extinguir la reacción. La fase acuosa fue extractada con MTBE (1.2L, 3 vol). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2L, 5 vol). La fase orgánica fue concentrada al vacío a 3 volúmenes y se le agregó etanol (1.6L, 4 vol). La reacción fue concentrada adicionalmente al 15 vacío a 3 volúmenes, y se le agregó etanol (1.6L, 4vol). La reacción fue concentrada adicionalmente al vacío a 3 volúmenes. Se le agregó etanol (2L, 5 vol). La solución de etanol de ter-Butil {(1S)-1-[bis(4-fluorofenil)metil]-2-[(2S, 4S)-2-ciano-4-fluoro-1-pirrolidinil]-2-oxoetil}carbamato fue 20 utilizada directamente en el siguiente paso.

(d) Preparación de sal de ácido de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitril p-toluenosulfónico, Forma 1

Un reactor 10L equipado con agitación superior fue 25 cargado con una pasta de ter-Butil{(1S)-1-[bis(4-

fluorofenil)metil]-2-[(2S,4S)-2-ciano-4-fluoro-1-pirrolidinil]-2-oxoetil}carbamato (500g, 1% en peso, 1 eq) en etanol (3.5L, 7 vol). A esta solución se le agregó ácido para-toluenosulfónico (403g, 0.806% en peso, 2 eq). Esta solución fue calentada a una temperatura de 60°C, y se permitió que se agitara en esta temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a una temperatura de 5°C y agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Los sólidos fueron recolectados por filtración, lavados con etanol (2 x 1L), y secados a un peso constante en un horno de vacío a una temperatura de 50°C. Rendimiento: 70% a 80% en los 2 pasos.

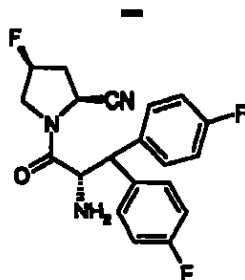
Ejemplo 2

Difracción de Polvo de Rayos X de sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitril p-toluenosulfónico, Forma 1

El patrón del Difractograma de Polvo de Rayos X de la sal de ácido de anhídrido p-toluenosulfónico se ha estado utilizando en las siguientes condiciones de adquisición: Ánodo del tubo: Cu, voltaje del generador: 45 KV, corriente del generador: 40 Ma, ángulo de inicio: 2.0 °2θ, ángulo final: 50 °2θ, tamaño del paso: 0.01 °2θ, tiempo por paso 12.0 segundos. El patrón de difracción de rayos X obtenido se muestra en la figura 1 y está incluido para ilustrar, pero no para limitar la presente invención.

Ejemplo 3**Preparación de clorhidrato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro-β-(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo**

5



Alternativamente, el compuesto puede ser denominado
10 como clorhidrato de (2S, 4S)-1-[(2S)-2-Amino-3,3-bis(4-fluorofenil)propanoil]-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo.

A. Ácido 3,3-bis(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanóico

A una solución anhidra de THF (80 mL) de n-butil litio (46mL de 2.5 M, 115 mmol) a una temperatura de 0°C se le
15 agregó en forma de gotas diisopropilamina (11.13 g, 115 mol), y la solución fue agitada durante 10 minutos. Manteniendo la solución a una temperatura de 0°C, se le agregó en forma de gotas ácido acético (2.64 g, 44 mmol), y la mezcla fue agitada durante 10 minutos y luego calentada a una temperatura de
20 50°C. Después de 30 minutos se había formado un precipitado pesado y se permitió que se enfriara la solución. Se agregó una solución de 4,4'-difluorobenzofenona (9.6 g, 0.044 mol) en THF (50 mL, anhidro) a una temperatura de 0°C, y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante
25 la noche. Se le agregaron agua (100 mL) y éter dietílico (100

mL) y la capa acuosa fue separada y acidificada con HCl 1M a un pH 3. Las capas orgánicas fueron extractadas con acetato de etilo (3 X 200 mL) seguido por secado sobre MgSO₄. La filtración y la remoción del solvente al vacío produjeron un sólido blanco crudo que podría ser lavado con CHCl₃ frío para eliminar las cantidades de trazas de la benzofenona. El sólido fue secado al alto vacío produciendo 5.63 g, (20.2 mmol, 46% de rendimiento) del compuesto A en la forma de un sólido blanco.

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) 400 MHz δ 12.4 (s(br), 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.19-7.02 (m, 4H), 5.91 (s(br), 1H), 3.25 (s, 2H) ppm.

B. Ácido 3,3-Bis(4-fluorofenil)acrílico

A una solución del 20% de ácido sulfúrico en ácido acético (50 mL, V/V) se le agregó el compuesto A (5.6 g, 20.2 mmol) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta solución se le agregó H₂O (500 mL), y los orgánicos fueron extractados con acetato de etilo (3 X 500 mL) seguido por secado sobre MgSO₄. La filtración y la remoción del solvente al vacío produjeron un sólido blanco. El sólido fue secado al alto vacío produciendo 4.97g (19.1 mmol, 95% de rendimiento) del compuesto B en la forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) 400 MHz δ 7.27-7.21 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 4H), 6.26 (s, 1H) ppm.

25 C. Ácido 3,3-Bis(4-fluorofenil)propanoico

A una solución del compuesto B (2.5 g, 9.61 mmol) en acetato de etilo (250 mL) se le agregó paladio en carbono al 10% (50% p/p) e hidrogenada en 1 atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La solución heterogénea fue filtrada a través de celita y concentrada al vacío para producir un aceite amarillo. El aceite fue secado al alto vacío produciendo 2.40 g (9.16 mmol, 95% de rendimiento) del compuesto C en la forma de un aceite amarillo.

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 400 MHz δ 12.08 (brs, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.15-7.05 (m, 4H), 4.45 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 3.05(d, 2H, $J = 8.1$ Hz) ppm.

D. (4S, 5R)-3-[3,3-Bis(4-fluorofenil)propanoil]-4-metil-5-fenil-1,3-oxazolidín-2-ona

A THF (50 mL, anhidro) que contiene el compuesto C (2.0 g, 7.63 mmol) se le agregó N,N-dilsopropiletilamina (1.18 g, 9.16 mmol) y luego la solución fue enfriada a una temperatura de -78°C . A esta solución se le agregó cloruro de trimetilacetilo (0.97 g, 8.01 mmol) y la solución fue calentada a una temperatura de 0°C durante 1 hora. La mezcla nebulosa fue filtrada y el filtrado fue agregado lentamente durante 10 minutos a una solución de (4S, 5R)-(-)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona litiado a una temperatura de -78°C , la cual fue preparada mediante la adición en forma de gotas de n-butil litio (3.0 mL de 2.5 M, 7.63 mmol) a una solución de THF (50 mL), de (4S, 5R)-(-)-4-metil-5-fenil-2-

oxazolidinona (1.35 g, 7.63 mmol) a una temperatura de -78°C , la cual se habla agitado durante 10 minutos para producir la (4S, 5R)-(-)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona litiada. La mezcla amarilla fue calentada a una temperatura de 0°C y
5 extinguida con H_2O (50 mL) y extractada con éter dietílico (3 X 250 mL) seguido por secado sobre MgSO_4 . La filtración y la remoción del solvente al vacío produjeron un sólido. La cromatografía instantánea (gel de sílice, 20% acetato de etilo/hexanos) produjo el compuesto D. El sólido blanco fue
10 secado al alto vacío produciendo 2.31g (5.49 mmol, 72% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (d_6 -DMSO) 400 MHz δ 7.40-7.25 (m, 9H), 7.18-7.02 (m, 4H), 5.76 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.65 (m, 1H), 4.58 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.72 (dd, 1H, $J = 16.8, 7.0$ Hz) 3.57 (dd, 1H, $J =$
15 16.8, 7.0 Hz), 0.58 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz)ppm.

E. (4S, 5R)-3-[(2S)-2-Azida-3,3-bis(4-fluorofenil)propanoil]-4-metil-5-[(1E, 3Z)-1-metilhexa-1,3,5-trienil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de THF (50 ML,anhidro), que contiene el
20 compuesto D (2.0 g, 4.75 mmol) a una temperatura de aproximadamente de -78°C , se le agregó en forma de gotas potasio bis(trimetilsilil)amida (10.0 mL de una solución de tolueno 0.5 M, 4.98 mmol). Después de agitarla durante 10 minutos se le agregó en una porción 2,4,6-
25 triisopropilbencenosulfonil azida (trisil azida) (1.84 g, 5.94

mmol) en THF (10 mL, anhidro). Después de 3 minutos se le agregó ácido acético (1.31 g, 21.8 mmol) a una temperatura de aproximadamente -78°C y luego la reacción fue calentada rápidamente a una temperatura aproximada de 30°C, y
5 agitada durante 1 hora a esa temperatura generando una solución amarilla clara. A esta solución se le agregó H₂O (100 mL) y los orgánicos fueron extractados con acetato de etilo (500 mL). Después de lavarlos con NaHCO₃ saturado y secarlos sobre MgSO₄, el solvente fue removido al vacío
10 produciendo un aceite amarillo. La cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:9) produjo el compuesto E en la forma de un sólido blanco. La HPLC mostró un solo diastereoisómero. El sólido blanco fue secado al alto vacío produciendo 1.71g (3.70 mmol, 78% de rendimiento) en la
15 forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) 400 MHz δ 7.42-7.35 (m, H), 7.25-7.18 (m, H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 2H), 5.95 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 4.38 (m, 1H), 0.95 (d, 3H, J = 6.8 Hz) ppm.

20 F. Ácido (2S)-2-Azida-3,3-bis(4-fluorofenil)propanoico

A una solución de THF/H₂O (4:1, 50 mL), del compuesto E (1.5 g, 3.25 mmol) a una temperatura de 0°C se le agregó una solución de hidróxido de litio (0.272 g, 6.49 mmol) en peróxido de hidrógeno (1.50 mL de una solución al 30% en
25 H₂O, 48.75 mmol). La mezcla fue agitada a una temperatura

de 0°C durante 1 hora y luego extinguida con Na₂SO₄ (6.3 g, 50 mL de una solución de 1.0 M en H₂O). El THF fue removido al vacío y la solución acidificada a un pH 1 con HCl 6.0 M a una temperatura de 0°C. Los orgánicos fueron extractados
5 con acetato de etilo (2 X 200 mL) seguido por secado sobre MgSO₄. La filtración y remoción del solvente al vacío produjo un aceite claro. La cromatografía de columna (EtOAc/hexanos/ácido acético 50:50:1) produjo un compuesto F en la forma de un sólido blanco. El sólido fue secado al alto
10 vacío produciendo 0.78 g (2.60 mmol, rendimiento del 80%) en la forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) 400 MHz δ 9.60(s(br), 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 7.10-6.95 (m, 4H), 4.50 (d, 2H, J = 8.6 Hz)ppm.

G. Ácido (2S)-2-Amino-3,3-bis(4-fluorofenil) propanoico

15 A una solución de acetato de etilo (250 mL) del compuesto F (1.5 g, 4.95 mmol) se le agregó paladio en carbono al 10% (10% p/p) y fue hidrogenada en 1 atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La solución heterogénea fue filtrada a través de celita (1g) y el filtrado concentrado al
20 vacío para producir un aceite claro. El aceite fue secado al alto vacío produciendo 1.30 g (4.70 mmol, 95% de rendimiento) del compuesto G en la forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (d₆-DMSO) 400 MHz δ 10.2(s(br), 1H), 7.38-7.27
25 (m,4H), 7.08-6.98 (m, 4H), 4.25 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.95 (d,

1H, J = 8.3 Hz) ppm.

H. Ácido (2S)-2-[(ter-Butoxicarbonil)amino]-3,3-bis(4-fluorofenil)propanóico

A una solución CH₂Cl₂ (150 mL) que contiene el
5 compuesto G (1.30 g, 4.69 mmol) se le agregó trietilamina
(2.37 g, 23.4 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (1.23 g,
5.63 mmol). Después de agitarlo durante 12 horas, se le
agregaron H₂O (50 mL) y CH₂Cl₂ (300 mL) y la solución fue
acidificada a pH 3 con HCl 1.0 M. La separación de la capa
10 de acetato de etilo seguida por el secado sobre MgSO₄ y la
remoción del solvente al vacío produjeron un aceite claro. El
aceite fue secado al alto vacío produciendo 1.68 g (4.4 mmol,
95% de rendimiento) del compuesto H de la forma de un
sólido blanco.

15 RMN ¹H (d₆-DMSO) 400 MHz δ 12.4 (s(br), 1H), 7.35-7.22 (m,
4H), 7.15-6.95 (m, 4H), 4.78 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 4.25 (d, 1H, J
= 8.9 Hz), 3.05 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 6H) ppm.

I. (2S,4S)-1-[(2S)-2-(ter-Butoxicarbonil)amino-3,3-
bis(4-fluorofenil)propanoil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

20 A una solución de DMF (25 mL, anhidro) se le agregó el
compuesto H (1.0 g, 2.65 mmol) y HATU (1.0 g, 2.65 mmol). A
esta solución se le agregó N,N-diisopropiletilamina (0.462 mL,
2.65 mmol) y después de 30 minutos se le agregaron (2S,
4S)-4-fluoro-2-pirrolidincarbonitrilo 4-metilbencenosulfonato
25 (0.619 g, 2.12 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.37 mL,

2.12 mmol) adicionales. La solución se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se le agregó bicarbonato de sodio saturado (100 mL). La mezcla pegajosa resultante fue extractada con acetato de etilo (3 X 100 mL) y los orgánicos fueron lavados con NaCl (50 mL) saturado seguido por secado sobre MgSO_4 . La filtración y remoción del solvente al vacío produjeron un aceite claro. El aceite fue cromatografiado sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 4:1) para producir un sólido blanco. El sólido fue secado al alto vacío produciendo 815 mg (1.72 mmol, rendimiento del 65%) del compuesto en la forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) 400 MHz 7.38-7.32 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 4H), 5.15 (d, 1H, $J=51$ Hz), 5.03 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 4.89 (d, 1H, $J=11.2$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J=11.2$ Hz), 3.83 (ddd, 1H, $J=36.8, 12.1, 3.7$ Hz), 3.05 (d, 1H, $J=12.2$ Hz), 2.62 (t, 1H, $J=15.3$ Hz), 2.25 (m, 1H), 1.38 (s, 9H) ppm.

J. Clorhidrato de (2S,4S)-1-[(2S)-2-Amino-3,3-bis(4-fluorofenil)propanoil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

Al compuesto I (0.5 g, 1.05 mmol) se le agregó HCl 4.0 N en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) y después de 3 horas se le agregó éter dietílico (100 mL). El precipitado resultante fue recolectado mediante filtración y después del secado al alto vacío, se produjeron 0.41g (1.0 mmol, rendimiento 95%) del

compuesto A que fue obtenido en la forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (d₆-DMSO) 400 MHz 8.42 (s(br), 3H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.06-7.0 (m, 2H),
 5 5.38 (d, 1H, J = 51 Hz), 4.91 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.82 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 4.41 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.86 (ddd, 1H, J = 39.2, 12.4, 3.1 Hz), 3.45 (q, 1H, J = 12.4 Hz), 2.38-2.20 (m, 2H) ppm.

El patrón del Difractograma de Polvo de Rayos X de la
 10 sal de clorhidrato de anhidrato fue registrado utilizando las siguientes condiciones de adquisición: Ánodo del tubo: Cu, Voltaje del generador: 45 kV, Corriente del generador: 40 mA, Ángulo de inicio: 2.0 °2 , Ángulo final: 50 °2 , Tamaño del paso: 0.02 °2 , Tiempo por paso 6.0 segundos. El patrón de
 15 difracción de rayos X obtenido se muestra en la figura 2a y está incluido solamente para ilustrar la presente invención, pero no para limitarla.

Ejemplo 4

Prueba de sorción de humedad de la sal de ácido (2S,4S)-4-
 20 fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-
pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico

Aproximadamente a 35 mg de sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico fue pesado dentro de
 25 una charola de muestra de un sistema de microbalance de

flujo de gas integrado simétrico (modelo número SGA-100, fabricado por VTI). La muestra fue equilibrada a una temperatura de 25°C, y una humedad relativa del 30% y la humedad relativa fue aumentada en forma de pasos
5 (adsorción) a un 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y cada paso de humedad relativa fue sostenido hasta que la muestra fue equilibrada en esta condición. El equilibrio fue definido como un cambio en el peso de menos de 0.015% en 5 minutos. Entonces la humedad relativa fue disminuida en forma de
10 pasos (desorción) a 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, y 5% - cada paso fue sostenido hasta que se alcanzó el equilibrio. La condición de equilibrio fue la misma que la fase de sorpción. El % p/p de aumento o disminución en el contenido de humedad de la muestra se reporta para
15 cada condición de humedad relativa equilibrada.

La forma 1 de anhidrato del compuesto de la fórmula I no es higroscópica; absorbe muy poca agua en una humedad relativa entre el 5% y el 90% a una temperatura de 25°C.

Generalmente, la forma 1 de anhidrato absorbe menos
20 del 1% p/p de agua, preferentemente menos del 0.5% p/p de agua, y más preferentemente menos del 0.2% p/p agua en una humedad relativa entre el 0% y el 95% a una temperatura de 25°C. Después de ser absorbida por la forma 1 de anhidrato fácilmente se desorbe cuando la humedad relativa es
25 disminuida. Ver figura 4.

Ejemplo 5**Prueba de sorción de humedad de sal de clorhidrato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo**

- 5 Aproximadamente 13 mg de sal de clorhidrato de (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo, fue pesado en una charola de muestra de un sistema de microbalanza simétrica de flujo de gas integrado (modelo número SGA-100, fabricada por VTI). La
- 10 muestra fue secada a una temperatura de 60°C bajo una corriente de nitrógeno seco hasta que la cantidad de pérdida de peso fue menor de 0.015% en 5 minutos. Después de secar la muestra fue equilibrada a una temperatura de 25°C, y la humedad relativa fue aumentada en forma de pasos
- 15 (adsorción) al 5, 20, 45, 75, y 95% - cada paso de humedad relativa fue sostenido hasta que la muestra fue equilibrada en esta condición o hasta que se alcanzó un límite de tiempo de 180 minutos. El equilibrio fue definido como un cambio en el peso menor de 0.015% en 5 minutos. La humedad relativa
- 20 entonces fue disminuida en forma de pasos (desorción) al 75%, 45% y 20% - siendo suspendido cada uno de los pasos hasta que se alcanzó el equilibrio. La condición de equilibrio fue la misma que en la fase de sorción. El % p/p de aumento o disminución en el contenido de humedad de la muestra es
- 25 reportado para cada condición de humedad relativa

equilibrada.

La sal de clorhidrato del compuesto de la fórmula I es higroscópica, es decir que absorbe aproximadamente >10% de agua al 95% de humedad relativa en una temperatura de 25°C, ver figura 5.

Ejemplo 6

Espectro FT Raman de sal de ácido (2S,4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- (4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico

El espectro FT Raman de la forma I aparece en la figura 3.

Este espectro del sólido puro fue adquirido en un espectrómetro Thermo Nicolet 960 FT Raman equipado con un rayo láser de Nd:YVO₄, y View Stage proporcionado por el proveedor. El láser de excitación es de 1064 nm con una potencia del láser de ~ 300 mW. La solución del espectro fue de 4 cm⁻¹ y se promediaron 64 exploraciones para mejorar la proporción S/N. Las posiciones pico fueron determinadas utilizando la función de "encontrar pico" proporcionada por el proveedor. Un número mayores de picos seleccionados se encuentran en esta lista: 3078, 3062, 3013, 2987, 2969, 2931, 2246, 1663, 1601, 1187, 1162, 1126, 1034, 1011, 864, 800, 636, 401, 290, 108 cm⁻¹. Como aquí se observó debido a la variabilidad apreciada por aquellos expertos en la técnica, la presencia o ausencia de ciertos picos, no debe de ser

interpretada necesariamente de una manera demasiado crítica en la caracterización de un compuesto dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 7

5 Prueba de estabilidad

Al momento de la recolección de datos con respecto a la pureza de los compuestos de la presente invención, los compuestos de la presente invención muestran propiedades benéficas con respecto a la estabilidad, tales como después
10 de dos (2) semanas en un horno a 40°C/humedad relativa del 75%. Como tales, las formas, en particular la forma anhidra 1 de la sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico, presenta un perfil benéfico como un
15 medicamento viable comercialmente.

DATOS BIOLÓGICOS

Materiales:

El clorhidrato de H-Ala-Pro-pNA• fue comprado en BACHEM Bioscience Inc. (producto No. L-1115). Se
20 prepararon 500 mM de una solución de material con dimetilsulfóxido y fue almacenado a una temperatura de 20°C. El Gly-Pro-AMC fue comprado en Enzyme System Products (producto No. AMC-39) y fue almacenado a una temperatura de -20°C en la forma de una solución de 10 mM de material
25 en dimetilsulfóxido. El compuesto de prueba luego fue

disuelto a 10 mM en dimetilsulfóxido y fue utilizado como la solución de material para el ensayo de titulación DPP-IV. Athens Research and Technology, Inc preparó el DPP-IV humano purificado. El material fue aislado de los prostasomas
5 humanos utilizando el método de DeMeester et al., J. Immunol. Methods 189, páginas 99 a 105. (1996), incorporado a la presente descripción como referencia hasta el grado de descripción de dicho método.

Ensayo de DPP-IV:

10 Se realizaron diluciones en serie de dos dobleces de los compuestos de prueba en dimetilsulfóxido al 100% en placas de fondo plano de poliestireno de 96 depósitos (Costar, #9017). La actividad enzimática promedio de los depósitos que contienen el dimetilsulfóxido pero que carecen del
15 compuesto de prueba fue utilizada como un valor de control para calcular el porcentaje de inhibición. El DPP-IV (20 ng/mL) fue mezclado en placas de microtitulación con el compuesto de prueba, el substrato y regulador de ensayo para producir 100 M H-Ala-Pro-pNA•HCl en 25 mM de Tris, pH 7.5, 10 mM KCl, 140 mM NaCl. El péptido intacto contiene
20 un p-nitrofenililida, la cual cuando es hidrolizada por el DPP-IV, libera el absorbente p-nitrofenililina. La absorbencia fue monitoreada en intervalos de 20 minutos en una longitud de onda de 387 nm utilizando un lector de placa
25 de absorbencia Molecular Devices SpectraMax 250. La

actividad enzimática fue determinada estimando la mejor adaptación lineal para los datos. Los valores de la actividad enzimática fueron tomados directamente de la adaptación lineal determinada del software en el lector de placa.

5 Análisis de Datos:

La actividad enzimática fue determinada estimando la mejor adaptación lineal para los datos. La reducción de datos fue realizada utilizando el programa Microsoft Excel RoboSage.

- 10 Determinación de los valores IC_{50} : La actividad enzimática fue trazada contra la concentración del compuesto de prueba, incluyendo $[I] = 0$, y el IC_{50} determinado de una adaptación de la ecuación (2) para los datos.

$$INDICE = V_{max} / (1 + ([I]/IC_{50})) \quad (2)$$

- 15 V_{max} fue el mejor estimado de adaptación de la actividad enzimática máxima.

La determinación de los valores K_i : los valores K_i fueron calculados de los valores IC_{50} utilizando la ecuación (3) suponiendo un modelo competitivo.

20

$$K_i = IC_{50} * [1 - \frac{S}{(S + K_m)}] \quad (3)$$

Los valores pK_i aparentes para el compuesto de prueba fueron de > 5.0 .

- 25 Todas las investigaciones recopiladas con los encargados del cuidado de animales de laboratorio

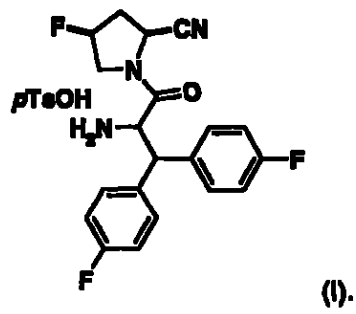
(publicación NIH No. 85-23 revisada 1985) y la política de GlaxoSmithKline sobre el uso de animales.

Aunque han sido ilustradas y descritas en detalle modalidades específicas de la presente invención, la
5 invención no está limitada a las mismas. La descripción detallada anterior de las modalidades preferidas se proporciona únicamente como ejemplo, y no debe de ser interpretada como que constituye limitación alguna de la invención. Las modificaciones serán obvias para los expertos
10 en la técnica, y todas las modificaciones que no se salen del espíritu de la presente invención se pretende que sean incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cuando se identifican los picos asociados con las formas de la presente invención, dichos factores de difracción
15 deben de ser considerados como que incluyen dichos picos, pero no están limitados a los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Formas anhidra, hidratada, o solvatada del compuesto de la Fórmula I

5



10

2. El compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es la forma de anhidrato.

3. El compuesto tal y como se describe en la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto tiene una temperatura de descomposición de aproximadamente 240°C a 250°C, cuando es calentado en 10°/minuto.

4. Una forma cristalina de la forma anhidra 1 de la sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo. *p*-toluenosulfónico caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende por lo menos uno de los siguientes picos:

25

Dos teta(grados)*	separación d (angstroms)
6.1± 0.2	14.4± 0.5
6.4± 0.2	13.9± 0.5
7.7±0.2	11.5± 0.3
22.2±0.2	4.0± 0.1
24.7± 0.2	3.6± 0.1

*Utilizando radiación de cobre K-alfa 1.

5. La forma cristalina tal y como se describe en la reivindicación 4, la cual comprende dos o más de los 5 siguientes picos:

Dos teta(grados)*	separación d (angstroms)
6.1± 0.2	14.4± 0.5
6.4± 0.2	13.9± 0.5
7.7±0.2	11.5± 0.3
22.2±0.2	4.0± 0.1
24.7± 0.2	3.6± 0.1

*Utilizando radiación de cobre K-alfa 1.

6. La forma cristalina tal y como se describe en la 10 reivindicación 4, caracterizada porque el patrón de difracción de polvo de rayos x es substancialmente similar al patrón de la figura 1.

7. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto tal y como se describe en las reivindicaciones 15 de la 1 a la 6.

8. Una composición farmacéutica que comprende:

la forma anhidra 1 de sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico.

9. La composición farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 8, la cual comprende además uno o más formas hidratadas de sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico.

10. La composición farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 8, la cual comprende además una o más formas solvatadas de sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico.

11. La composición farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 8, la cual comprende además una o más formas amorfas de sal de ácido (2S, 4S)-4-fluoro-1-[4-fluoro- -(4-fluorofenil)-L-fenilalanil]-2-pirrolidincarbonitrilo p-toluenosulfónico.

12. La composición farmacéutica tal y como se describe en las reivindicaciones de la 7 a la 11, la cual comprende además uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades metabólicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades virales, enfermedades del sistema autoinmune,

enfermedades de la membrana de la mucosa o dermatológica, enfermedades portadas por el cumplimiento, enfermedades inflamatorias y enfermedades psicosomáticas, depresivas, y enfermedades neuropsiquiátricas, el cual comprende la
5 administración de un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6.

14. El método tal y como se describe en la reivindicación 13, caracterizado porque la enfermedad es diabetes, obesidad, hiperlipidemia, psoriasis, agotamiento
10 intestinal, constipación, encefalomiелitis, glomerulonefritis, lipodistrofia, daño de los tejidos, infección por VIH, alergias, inflamación, artritis, rechazo a los transplante, alta presión sanguínea, falla congestiva del corazón, tumores, o abortos inducidos por estrés.

15 15. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 para uso en la terapia.

FIG. 1

Patrón de difracción de polvo de rayos-X de la forma anhidra 1 de sal de tosilato

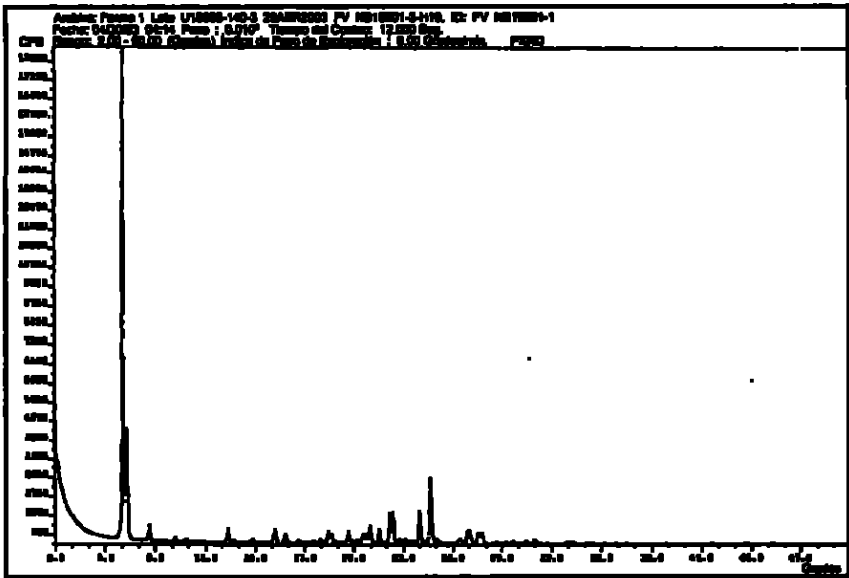


FIG. 2a

Patrón de difracción de polvo de rayos-X de sal de clorhidrato

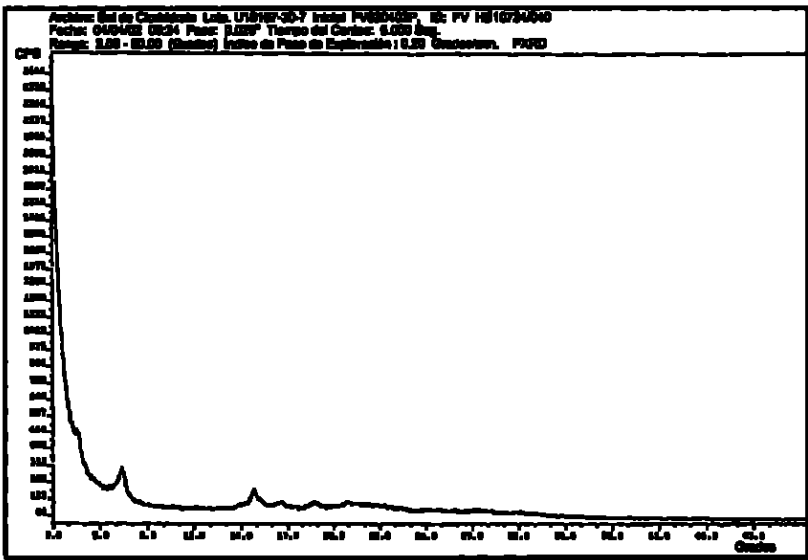


FIG. 2b

Patrón de difracción de polvo de rayos-X de sal de clorhidrato
después de exposición a HR de 95%

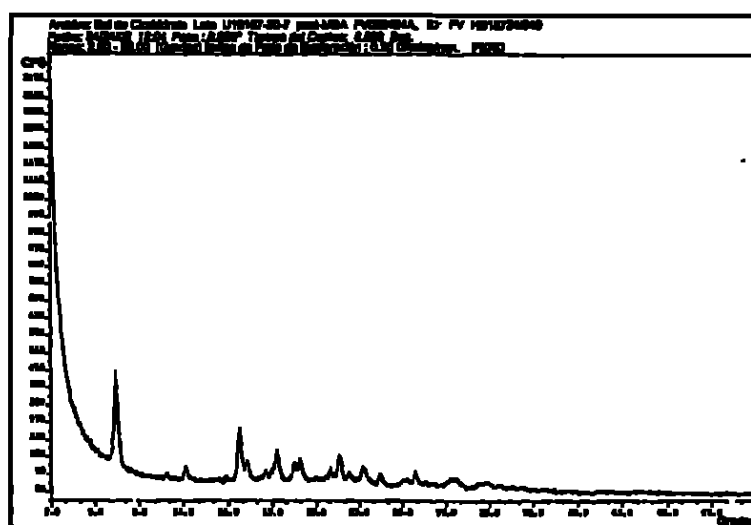


FIG. 3

Espectro FT Raman de la Forma anhidra 1 de sal de tosilato

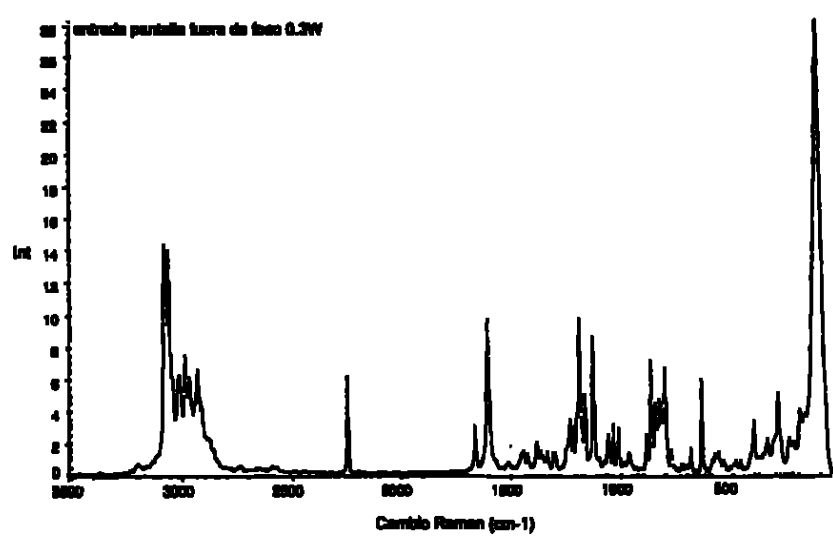


FIG. 4

Sorción de Humedad de la forma anhidra 1 de sal de toallito.

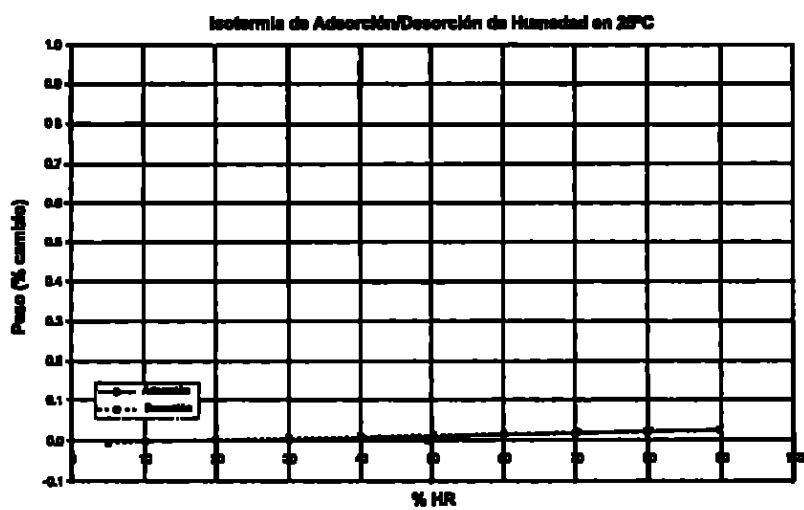
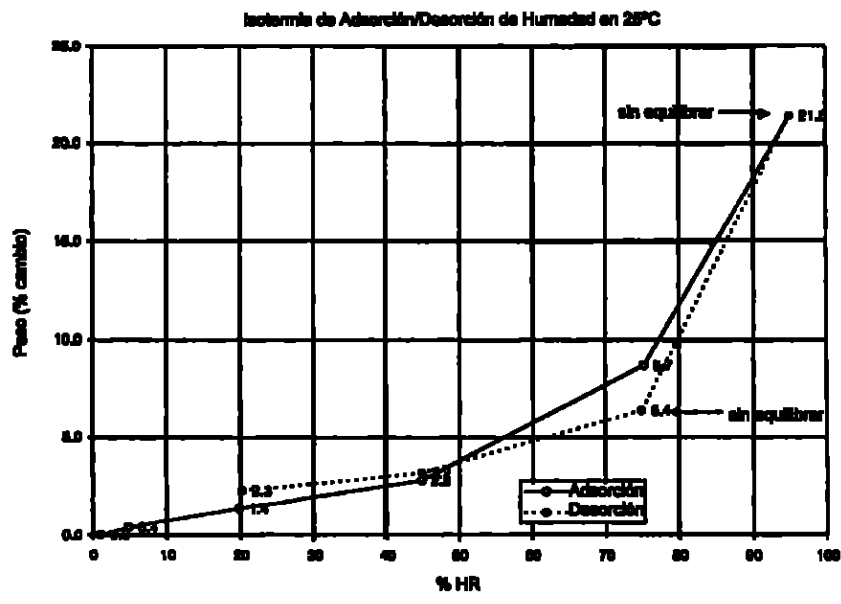


FIG. 5

Sorción De Humedad de sal de Clorhidrato



я в С

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]	
◆ Descripción de la invención	[X]	
◆ Dibujos de ser estos pertinentes	[X]	
◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas	[X]	1

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 I	[]
◆ 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 Responsabile**Fecha**

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

79

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

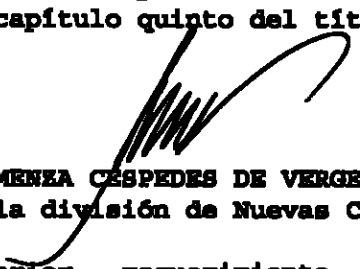
REFERENCIA	Radicación No.	6 8245
	Solicitud internacional	US/2004/023263
	Fecha inicio fase nacional	21/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3363

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 MAR. 2006
jramos