



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

06-128742

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO I(INDOL-6-CARBONIL-D-FENILGLICINIL)-4-(L-METILPIPERIDIN-4-L)
PIPERAZINA D TARTRATO

SOLICITANTE ELI-LILLY AND COMPANY

CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/454
A61P7/02

DIRECCION LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, INDIANA 46285
E U A

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de diciembre de 2006

SS

06(246) L

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-128742-00000-0000
Fec: 2006-12-22 15:18:01 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE Y
Eve: 3/8 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folio: 32

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre <u>ELI-LILLY AND COMPANY</u>		IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____
	Dirección <u>Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E U A</u> Nacionalidad o Domicilio <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución <u>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</u> Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre <u>CARLOS R. OLARTE</u>		IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>79 782 747 Bta TP 74 295</u>
	Dirección <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No 8A-37 Piso 10</u> Telefono <u>601-7700</u> Fax <u>601-7799</u> E-mail <u>office@olarteraisbeck.com</u>		
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre <u>JULIE KAY BUSH</u>		
	Dirección <u>10671 Red Berry Court, Fishers, Indiana 46037, Estados Unidos de América</u> Nacionalidad o Domicilio <u>ESTADOUNIDENSE</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/US2005/020490</u> Fecha <u>Junio 13, 2005</u> Publicación Internacional No <u>WO 2006/011955</u> Fecha <u>Febrero 2, 2006</u>			
6 Título (54) <u>COMPUESTO FARMACEUTICO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 41/12, A61K 31/454, A61P 7/02</u>			
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Junio 30, 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/583 599</u>
9 Comprobante de pago No <u>06 - 97 315</u> Fecha <u>Diciembre 19, 2006</u>			

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes, si fuere el caso Adjunto copia simple ver expediente No 06-021-173

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☐

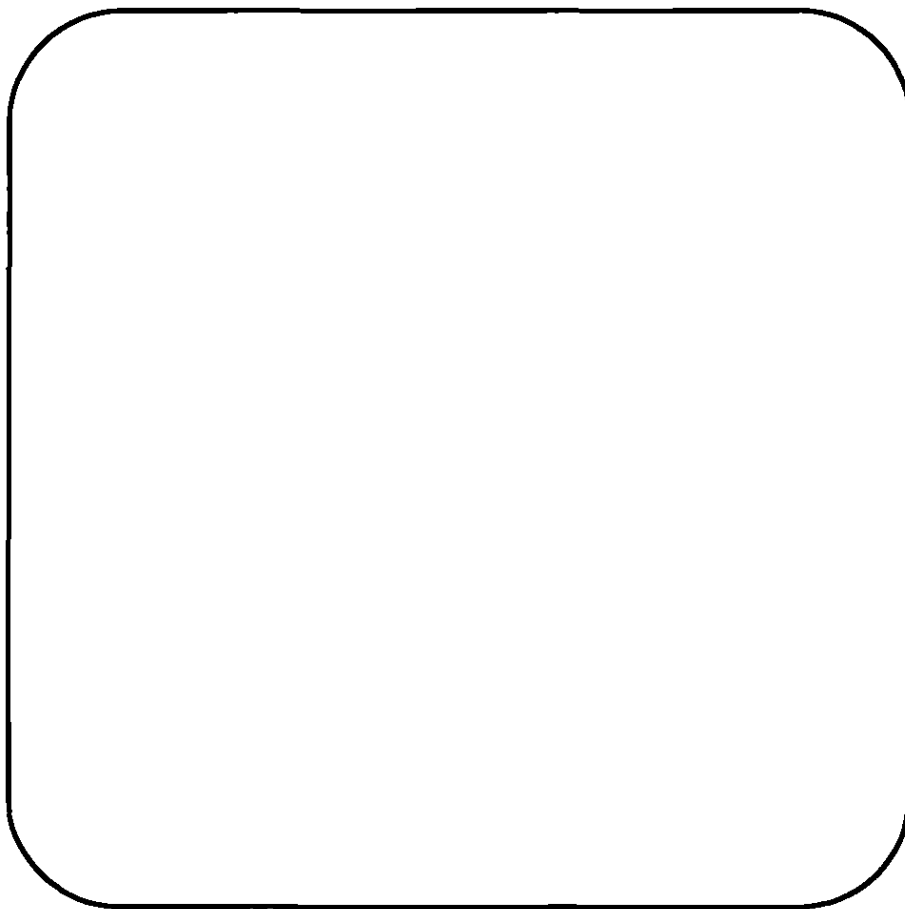
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA


C C 79 782.747 Btá T P 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-128742-00000-0000
Fol. 2006-12-22 15:18:01 Dep 2020 NUECREACIONES
TM II PATENTENII
Lve 379 IASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA C6 - 97,315
FECHA DICIEMBRE 19 DE 2006

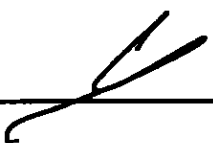
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	41778697	18/12/2006	4,286,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	\$ 443,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ELI LILLY AND COMPANY

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

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

- ## CERTIFICADO

- The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-8531, fax (317) 233-3283**

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

Marlene Neira C
MARLENE NEIRA CASTRO
Productora e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

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

Firma del notario publico Catherine Michel certifica

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

Sello de notario publico de Indiana

--

Es traducción fiel del ingles, con copia archivo para confrontación Bogota 28 de julio-2003

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma

Date/Fecha 17 July 2003

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

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

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

Certified

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

10 Signature




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

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

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIEM, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

8

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica.

1 That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

1 Que

Peter G Stringer

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

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

de

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

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

4 Que con sede principal ubicada en

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

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

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

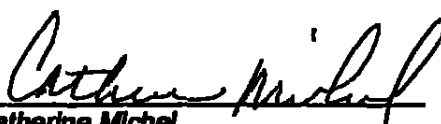
5 The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s)

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003, pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

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

NOTARY PUBLIC (Signature)




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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 February 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/011955 A1

(51) International Patent Classification¹ C07D 401/12
A61K 31/454, A61P 7/02

(21) International Application Number
PCT/US2005/031490

(22) International Filing Date 13 June 2005 (13.06.2005)

(23) Filing Language English

(24) Publication Language English

(30) Priority Data 60/583,599 30 June 2004 (30.06.2004)² US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/13] 1 Lilly Corporate
Center Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventor and

(73) Inventor/Applicant (for US only): BUSH, Julia Kay
[US/13] 10671 Red Berry Court Fishers, IN 46038 (US).

(74) Agent: HAY Martia, Alexander et al., Martia A Hay
& Co., 13 Queen Victoria Street Macclesfield, Cheshire
SK11 6LP (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AU, 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, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SI, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IL, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17³

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations 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, GR, GU, HT, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SI, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IL, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

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

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

WO 2006/011955 A1

(54) Title 1-(INDOL-3-CARBONYL-D-PHENYLGLYCINYL)-4-(1-METHYLPYPERIDIN-4-YL) PIPERAZINE
D-TARTRATE

(57) Abstract 1-(Indole-3-carbonyl D-phenylglycyl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl) piperazine D-tartrate forms a stable crystalline
salt and is an inhibitor of the serine protease, Factor Xa, useful in the treatment of cardiovascular disorders.

PHARMACEUTICAL COMPOUND

This invention relates to a pharmaceutical compound that is a selective inhibitor of the serine protease, Factor Xa, to pharmaceutical compositions thereof and to its use in the treatment of the human or animal body

The serine proteases are a group of proteolytic enzymes which have a common catalytic mechanism characterized by a particularly reactive Ser residue. Examples of serine proteases include trypsin, tryptase, chymotrypsin, elastase, thrombin, plasmin, kallikrein, Complement C1, acrosomal protease, lysosomal protease, cocoonase, α -lytic protease, protease A, protease B, serine carboxypeptidase II, subtilisin, urokinase, Factor VIIa, Factor IXa, and Factor Xa. The serine proteases have been investigated extensively over a period of several decades and the therapeutic value of inhibitors of serine proteases is well understood. Thus, for example, an inhibitor of Factor Xa has value as a therapeutic agent as an anticoagulant, e.g. in the treatment and prevention of thrombotic disorders. The use of a Factor Xa inhibitor as an anticoagulant is desirable in view of the selectivity of its effect. Many clinically approved anticoagulants have been associated with adverse events owing to the non-specific nature of their effects on the coagulation cascade.

WO 00/76971 discloses that the compound 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazine is a potent and selective inhibitor of Factor Xa with particularly desirable biological properties. The compound and its pharmaceutically acceptable salts are therefore potentially useful for the prophylaxis or treatment of thrombotic disorders such as amongst others venous thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis, myocardial ischaemia, myocardial infarction, and cerebral thrombosis, including prevention of stroke in atrial

- 2 -

fibrillation They also potentially have benefit in the treatment of acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and restenosis, e.g. after transluminal coronary angioplasty or bypass grafting of the coronary or peripheral arteries and in the maintenance of vascular access patency in long term hemodialysis patients

In order to be considered as a candidate for further development as a pharmaceutical, a compound must not only possess desirable biological properties, but also physical properties that adapt it for use in the manufacture of a pharmaceutical product In particular, the compound should form a stable, preferably crystalline, solid that can readily be manufactured and formulated

It has been proved to be particularly difficult to find stable, crystalline forms of 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine

Salts of 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine that form crystalline solids are disclosed in Examples 48a (hydrochloride salt) and 48b (difumarate salt) of WO 01/96323 WO 02/100847, which claims priority from WO 01/96323, notes that the hydrochloride salt has been found to have disadvantageous properties and further discloses that the difumarate salt can exist in more than one crystalline form, each of which is claimed in the application The difumarate salt provides crystals that have superior properties to crystals of the hydrochloride salt However, further experience of working with these has revealed the need for a salt with further improved properties Thus, the form disclosed in WO 02/100847 as Form 1 is obtained as thin needles The thin needle morphology has disadvantages for formulation, however, because of, inter alia, clustering and low bulk density Further, Form 1 has been found to convert to a different (higher) hydrate under conditions of extremely high (above 80%) relative humidity and to convert into the form disclosed in WO 02/100847 as Form 2 in aqueous

- 3 -

suspensions The form disclosed in WO 02/100847 as Form 2 has the disadvantage, inter alia, that the particle size is very small, resulting in extremely slow filtration

Thus, there remains a need for a salt form of 1-(indole-5-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)-piperazine that forms a crystalline solid that has a desirable morphology, is stable in the presence of water and under conditions of very high relative humidity (above 80%), and can readily be prepared on a large scale

10 A new salt of 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine has now been found that can readily be prepared in a stable, crystalline form

Thus, viewed from one aspect, the invention provides 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-tartrate, which may also be denoted as 15 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-tartaric acid salt (1 1)

It will be appreciated that the basic compound may exist in racemic (D/L) or chiral form, and that the preferred 20 D-isomer may be administered in a racemic mixture with the L-isomer, or alone The D-configuration refers to the configuration of D-phenylglycine, from which the compound may be prepared

According to another aspect, the present invention 25 provides 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-tartrate in crystalline form

The salt in crystalline form has been found to be stable, highly soluble in water and easy to handle or process

It has been found that 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-tartrate can 30 be crystallised from various aqueous-organic solvent systems, including water/acetone and water/(1-4C)alkanol systems such as water/ethanol, water/n-propanol and water/iso-propanol Particularly good yields have been obtained using 35 water/acetone, especially in a volume ratio of about 15/85

- 4 -

water/acetone Conveniently, 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine and one molar equivalent of D-tartaric acid are dissolved in water, then an organic solvent is added Seeding with a small quantity of previously prepared crystals may help initiate crystallisation

1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-tartrate has been found to crystallise as thin plates, which are highly agglomerated and form a flowable powder of improved density

The thermal stability and solvation state of the crystalline tartrate salt were determined by differential thermal/thermogravimetric analyses using a TA simultaneous TG/DTA unit Samples were heated in open aluminum pans from 25 to ≥ 300 °C at 10 °C/min with a nitrogen purge of 150 mL/min The temperature was calibrated with indium The weight calibration was performed with manufacturer-supplied standards and verified against sodium tartrate desolvation The D-tartrate crystals were found to contain about 5-6% by weight of a solvent (predominantly water), which is consistent with the crystals being a dihydrate As the dihydrate was heated above about 50 °C, the water was lost At about 145 °C, the residual anhydrous solid melted Upon recooling, the melt formed into an amorphous solid

A moisture sorption isotherm of the D-tartrate crystals was also determined using a vacuum microbalance, with a 40 °C drying step prior to initial data collection With the initial drying step, an initial 6% weight loss was observed, consistent with the removal of the waters of crystallization As the relative humidity was increased, the sample resorbed water, with rehydration being completed when the relative humidity reached about 20% Once the dihydrate had been formed, it remained stable between 5 and 95% relative humidity at ambient temperature

14

- 5 -

Stability at low and high relative humidity is desirable in a product to be used or sold in a wide diversity of environments

The crystalline material was subjected to X-ray powder diffraction analysis. The resultant X-ray powder diffraction pattern was found to contain sharp, intense peaks at $2\theta = 11.5, 15.9, 17.4, 18.1, 18.5$ and 21.9 . Peaks at $2\theta = 5.2$ and 12.0 are also characteristic of this crystalline salt form. A more detailed analysis of the peaks is provided in Table 1 below. The X-ray powder diffraction pattern is shown in Figure 1.

- 6 -

TABLE 1

Angle (° 2 θ)	I/I _o (%)
5 2	22 8
11 5	75 8
12 0	53 4
12 5	14 8
13 7	61 1
15 6	38 3
15 9	100 0
16 2	32 8
17 0	37 1
17 4	92 7
18 1	94 1
18 5	86 2
18 8	14 8
21 1	35 2
21 4	43 3
21 7	55 7
21 9	73 7
22 2	42 2
22 6	18 2
23 1	45 2
23 6	66 7
24 3	45 8
24 9	26 8
26 4	33 2
26 6	21 3
27 7	20 7
30 6	11 5
31 1	16 8
31 5	18 9
32 6	18 4
34 6	10 6

- 7 -

16

The X-ray powder diffraction (XRD) pattern was obtained on a Siemens D5000 X-ray powder diffractometer, equipped with a CuK α source ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) and a Kevex solid state Si(Li) detector, operating at 50 kV and 40 mA. The sample was scanned between 3° and 40° in 2θ , with a step size of 0.02° in 2θ and a scan rate of 9.0 seconds/step, and with 1 mm divergence and receiving slits and a 0.1 mm detector slit. The dry powder was packed onto a low background sample holder and a smooth surface was obtained using a glass slide.

10 It will be appreciated by those skilled in the art of X-ray powder diffraction analysis that the exact values measured for 2θ (or the corresponding d-spacings) may vary depending upon the particular sample analysed and the apparatus and particular analysis procedure used. An error of $15 \pm 0.1^\circ 2\theta$ would be typical.

The D-tartrate salt crystals were also analyzed by solid-state ^{13}C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. Solid-state ^{13}C chemical shifts reflect the molecular structure and electronic environment of the molecule in the crystal. The spectrum for the crystals is comprised of isotropic peaks for the drug cation and tartrate anion at the following chemical shifts: 25.3, 26.2, 42.6, 45.8, 46.2, 47.1, 48.3, 50.3, 52.1, 54.0, 55.5, 57.1, 61.8, 73.4, 74.2, 76.4, 101.5, 102.2, 112.9, 114.9, 117.3, 118.2, 119.6, 121.1, 25 125.6, 126.2, 127.4, 128.5, 129.5, 130.6, 132.2, 136.7, 139.5, 167.6, 169.0, 170.4, 174.9, 175.8, 178.6, and 179.2 ppm.

^{13}C Cross polarization / magic angle spinning (CP/MAS) NMR (solid-state NMR or SSNMR) spectra were obtained using a Varian Unity Inova 400 MHz NMR spectrometer operating at a carbon frequency of 100.573 MHz and equipped with a complete solids accessory and a Chemagnetics 4.0 mm T3 probe. Ramped-amplitude cross polarization (RAMP-CP) at 62 kHz and TPPM decoupling at 70 kHz were used. Acquisition parameters were as follows: 90° proton z rf pulse width 4.0 μs , contact time 35 3.0 ms, pulse repetition time 10 s, MAS frequency 10.0 kHz,

- 8 -

spectral width 50 kHz, and acquisition time 50 ms. Chemical shifts were referenced to the methyl group of hexamethylbenzene ($\delta = 17.3$ ppm) by sample replacement.

The equilibrium solubilities of the D-tartrate crystals in water and in 0.01 M HCl were measured at 25 °C and were found to be ≥ 126 mg/mL and ≥ 125 mg/mL respectively (measured as the free base)

Thus it has been found that the D-tartrate salt affords a crystalline material that is stable, has excellent processing properties and has high water solubility

It will be understood that the D-tartrate salt according to the invention may be isolated in the form of a solvate, such as the dihydrate, and that all such solvates are therefore included within the scope of the present invention. It will be appreciated that a solvate that is not physiologically tolerable may nevertheless be useful in the manufacture of a pharmaceutical product, for example in a purification step

The D-tartrate salt of the invention may be administered by any convenient route, e.g. into the gastrointestinal tract (e.g. rectally or orally), the nose, lungs, musculature or vasculature or transdermally. The D-tartrate salt may be administered in any convenient administrative form, e.g. tablets, powders, capsules, solutions, dispersions, suspensions, syrups, sprays, suppositories, gels, emulsions, patches etc. Such compositions may contain components conventional in pharmaceutical preparations, e.g. diluents, carriers, pH modifiers, sweeteners, bulking agents, and further active agents. Preferably, for injection or infusion, the compositions will be sterile and in a suitable solution or suspension form. Such compositions form a further aspect of the invention.

Viewed from this aspect the invention provides a pharmaceutical composition comprising the D-tartrate salt according to the invention together with at least one

- 9 -

pharmaceutically acceptable carrier or excipient The pharmaceutical composition may also optionally comprise at least one further antithrombotic and/or thrombolytic agent The compound may, with benefit, form part of a combination 5 therapy with an anticoagulant with a different mode of action or with a thrombolytic agent

Viewed from a further aspect the invention provides the use of the D-tartrate salt according to the invention for the manufacture of a medicament for use in a method of treatment 10 of the human or non-human animal body (e g a mammalian body in a sensitive species) to combat (i e treat or prevent) a condition responsive to said inhibitor (e g a thrombotic disorder as described hereinabove)

Viewed from a further aspect the invention provides a 15 method of treatment of the human or non-human animal body (e g a mammalian body in a sensitive species) to combat a condition responsive to a Factor Xa inhibitor (e g a thrombotic disorder as described hereinabove), said method comprising administering to said body an effective amount of 20 the D-tartrate salt according to the invention

The dosage of the compound of the invention will depend upon the nature and severity of the condition being treated, the administration route and the size and species of the patient However in general, quantities of from 0.01 to 100 25 $\mu\text{mol/kg}$ bodyweight will be administered

All publications referred to herein are hereby incorporated by reference

The invention will now be described further with reference to the following non-limiting Examples

Experimental

1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)piperazine may be obtained, for example,
5 following the method described in WO 01/96323

Example 1

**Preparation of 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-
(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-Tartrate Dihydrate**

10 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)piperazine (50 mg) and D-tartaric acid (0.5
molar equivalent, about 83 mg) are dissolved in anhydrous
ethanol (1 mL) with mild heating. Upon cooling, some fine
solid/cloudiness is observed. A few drops of water are added,
15 and the clear solution is stirred at room temperature. After
4 days, the precipitate which has formed is isolated by vacuum
filtration to provide the named product (typically, 30 mg) as
a white powder.

Alternatively, 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-
20 (1-methylpiperidin-4-yl)piperazine (200 mg) and D-tartaric
acid (one molar equivalent, 65 mg) are dissolved in water
(2 mL) at room temperature. Some haziness in the solution is
removed by gravity filtration. Isopropanol (8 mL) is added to
the clear solution until haziness persists. After about 15 to
25 20 min, some sticky solid is observed, with subsequent
formation of a white slurry. After the slurry has thickened,
additional isopropanol (2 mL) is added, and the slurry is
maintained at room temperature overnight. The solid
precipitate is isolated by vacuum filtration and washed with
30 isopropanol before it is dried in a convection oven at 70 °C
for 1 h to afford the title product (typical yield, 190 mg).

Example 2

**Preparation of 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-
35 (1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-Tartrate Dihydrate**

- 11 -

To 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)piperazine (46.0 g, 0.1 mol) and D-tartaric acid (15.0 g, 0.1 mol, Aldrich 99% ee) is added water (230 mL) and acetone (800 mL). The mixture is stirred at room temperature for 15 min during which the materials dissolve to afford a clear solution. To this solution, crystal seeds of 1-(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine D-tartrate dihydrate (100 mg) are added in one portion. To this slurry, a second part of anti-solvent acetone (800 mL) is added at a very slow rate (60-100 mL/hour). After the addition is complete, the suspension is stirred for 4 h at room temperature and then cooled in an ice-water bath to 5 °C for another 2 h.

Crystals are collected and washed with cold acetone (100 mL). The crystals are dried under vacuum (about 15 mm, 2 kPa) at 40 °C for 24 h to provide the title salt (55.7 g, 86.8%). Alternatively, the crystals may be blown dry with nitrogen to avoid removing the waters of hydration in the product.

20

Claims

- 1 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglycinyI)-4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)piperazine D-tartrate
- 5 2 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglycinyI)-4-(1-methyl-
piperidin-4-yl)piperazine D-tartrate in crystalline form
- 3 1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglycinyI)-4-(1-methyl-
10 piperidin-4-yl)piperazine D-tartrate in crystalline form
having an X-ray powder diffraction pattern with sharp, intense
peaks at $2\theta = 11.5, 15.9, 17.4, 18.1, 18.5$ and 21.9
- 4 A pharmaceutical composition, which comprises the
15 D-tartrate salt as claimed in any one of Claims 1 to 3
together with at least one pharmaceutically acceptable carrier
or excipient
- 5 The D-tartrate salt as claimed in any one of Claims 1 to
20 3, for use in therapy
- 6 Use of the D-tartrate salt as claimed in any one of
Claims 1 to 3 for the manufacture of a medicament for the
treatment of a thrombotic disorder
- 25 7 A method of treatment of a human or non-human animal body
to combat a thrombotic disorder, which comprises administering
to said body an effective amount of the D-tartrate salt as
claimed in Claim 1
- 30 8 A method of treatment of a human or non-human animal body
to combat a thrombotic disorder, which comprises administering
to said body an effective amount of the D-tartrate salt as
claimed in Claim 2
- 35
-

22

- 13 -

9 A method of treatment of a human or non-human animal body to combat a thrombotic disorder, which comprises administering to said body an effective amount of the D-tartrate salt as claimed in Claim 3

5

10 A pharmaceutical composition comprising the D-tartrate salt as claimed in any one of Claims 1 to 3 for use to combat a thrombotic disorder

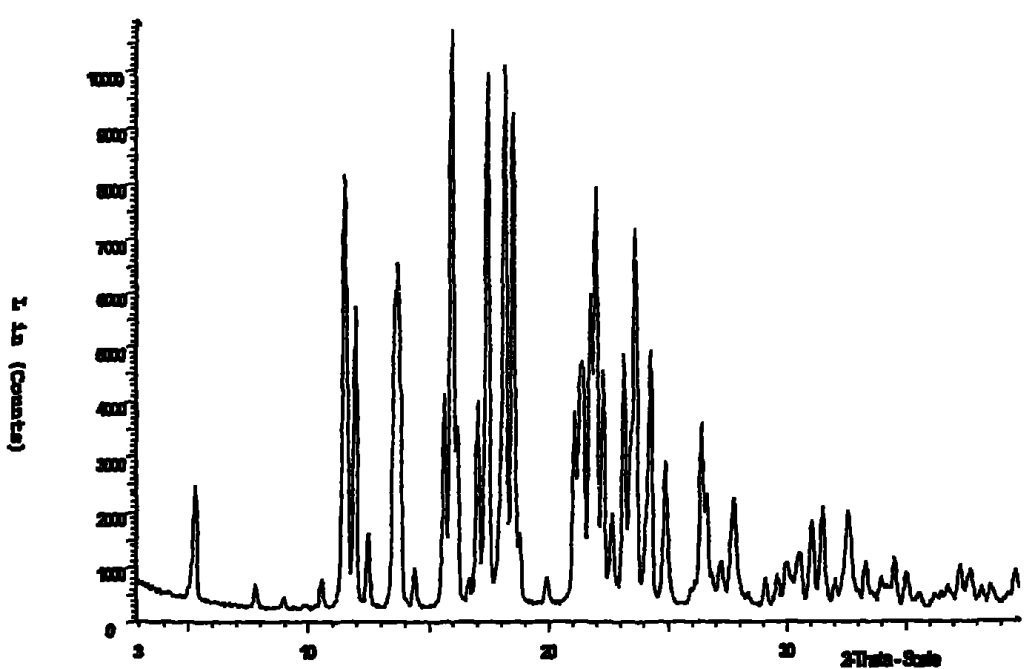
10

WO 2006/011973

PCFUS28054028490

1/1

Figure 1



וְהָיָה כִּי יִשְׁמַע ה' אֶת הַקּוֹל וְהָיָה כִּי יִשְׁמַע ה' אֶת הַקּוֹל

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/020490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12 A61K31/454 A61P7/02

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)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEN ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/100847 A (ELI LILLY AND COMPANY; ENGEL, GARY, LOWELL; DISEROD, BENJAMIN, ALAN) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application examples	1-10
A	WO 01/96323 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIEBESCHUETZ, JOHN, WALTER; MURRAY, CHRISTOPHER) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application example 48b	1-10

☐ 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2005

Date of mailing of the international search report

05/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/020490

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100847	A	19-12-2002	AT 305452 T 15-10-2005
		EP 1397348 A2 17-03-2004	
		JP 2004534062 T 11-11-2004	
WO 0196323	A	20-12-2001	AT 275554 T 15-09-2004
		AU 6255301 A 24-12-2001	
		BR 0111451 A 24-06-2003	
		CA 2411805 A1 20-12-2001	
		CN 1438999 A 27-08-2003	
		DE 60105419 D1 14-10-2004	
		DE 60105419 T2 15-09-2005	
		EP 1289972 A1 12-03-2003	
		ES 2228869 T3 16-04-2006	
		HR 20020997 A2 29-02-2004	
		JP 2004503547 T 05-02-2004	
		MX PA02011411 A 25-04-2003	
		NO 20025665 A 25-11-2002	
		NZ 521896 A 30-07-2004	
		PT 1289972 T 31-01-2005	
		SK 17222002 A3 04-11-2003	
		TR 200402535 T4 21-12-2004	

COMPUESTO FARMACEUTICO

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 Esta invención se relaciona a un compuesto farmacéutico que es un inhibidor selectivo de la serina proteasa, Factor Xa, a composiciones farmacéuticas del mismo y a su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal

10 Las serina proteasas son un grupo de enzimas proteolíticas las cuales tienen un mecanismo catalítico común caracterizado por un residuo Ser reactivo particular Ejemplos de serina proteasas incluyen tripsina, triptasa, quimotripsina, elastasa, trombina, plasmina, kalikreina, Complemento C1, proteasa acrosomal, proteasa lisosomal, 15 cocoonasa, proteasa α -lítica, proteasa A, proteasa B, serina carboxipeptidasa II, subtilisina, urocinasa, Factor VIIa, Factor IXa, y Factor Xa Las serina proteasas se han investigado ampliamente durante un período de varias décadas y el valor terapéutico de los inhibidores de serina proteasas 20 son bien entendidos Así, por ejemplo, un inhibidor de Factor Xa tiene valor como un agente terapéutico como un anticoagulante, por ejemplo, en el tratamiento y prevención de trastornos trombóticos El uso de un inhibidor de Factor Xa como un anticoagulante es deseable en vista de la 25 selectividad de su efecto Muchos anticoagulantes aprobados

clínicamente se han asociado con eventos adversos debido a la naturaleza no específica de sus efectos en la cascada de coagulación

WO 00/76971 describe que el compuesto 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina es un inhibidor potente y selectivo del Factor Xa con propiedades biológicas deseables particularmente El compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables son por lo tanto, potencialmente útiles para la profilaxis o tratamiento de trastornos trombóticos tales como entre otros trombosis venosa, embolismo pulmonar, trombosis arterial, isquemia miocardiaca, infarto miocardiaco, y trombosis cerebral, que incluyen prevención de apoplejía en fibrilación atrial Potencialmente también tienen beneficio en el tratamiento de cierre de vaso agudo asociado con terapia trombolítica y restenosis, por ejemplo, después de angioplastia coronaria o injerto de desvío de las arterias coronaria o periférica y en el mantenimiento de falta de obstrucción de acceso vascular en pacientes de hemodiálisis a largo plazo

Con el propósito de ser considerado con un candidato para más desarrollos como un fármaco, un compuesto no solamente debe poseer propiedades biológicas deseables, sino también propiedades físicas que lo adapten para uso en la fabricación de un producto farmacéutico En particular, el compuesto debe formar un sólido preferiblemente cristalino

estable que pueda ser fácilmente fabricado y formulado

Se ha probado que es particularmente difícil encontrar formas cristalinas estables de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

5 Las sales de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina que forman sólidos cristalinos se describen en los Ejemplos 48a (sal de clorhidrato) y 48b (sal de difumarato) de WO 01/96323 La WO 02/100847, la cual reivindica prioridad de WO 01/96323, señala que la sal de
10 clorhidrato se ha encontrado que tiene propiedades desventajosas y además describe que la sal de difumarato puede existir en más de una forma cristalina, cada una de las cuales se reivindica en la solicitud La sal de difumarato proporciona cristales que tienen propiedades superiores a
15 cristales de la sal de clorhidrato Sin embargo, mayor experiencia de trabajo con estas ha revelado la necesidad de una sal con propiedades mejoradas Así, la forma descrita en WO 02/100847 como Forma 1 se obtiene como agujas delgadas La morfología de aguja delgada tiene desventajas para la
20 formulación, sin embargo, debido entre otros, al agrupamiento y baja densidad de volumen Además, la Forma 1 se ha encontrado que convierte a un hidrato (mayor) diferente bajo condiciones de humedad relativa extremadamente alta (arriba de 80%) y convierte en la forma descrita en WO 02/100847 como
25 Forma 2 en suspensiones acuosas La forma descrita en WO

02/100847 como Forma 2 tiene la desventaja, entre otras, de que el tamaño de partícula es muy pequeño, resultando en filtración extremadamente lenta

Así, persiste una necesidad de una forma de sal de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina que forme un sólido cristalino que tenga una morfología deseable, sea estable en la presencia de agua y bajo condiciones de humedad relativa muy alta (arriba de 80%), y fácilmente se pueda preparar a gran escala

Una sal nueva de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina se ha encontrado ahora que se puede preparar fácilmente en una forma cristalina estable

Así, visto desde un aspecto, la invención proporciona 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina D-tartrato, el cual también se puede denotar como sal de ácido D-tartárico de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (1 1)

Se apreciará que el compuesto básico puede existir en forma racémica (D/L) o quiral, y que el D-isómero preferido se puede administrar en una mezcla racémica con el L-isómero, o solo La D-configuración se refiere a la configuración de D-fenilglicina, de la cual el compuesto se puede preparar

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina D-tartrato en forma

cristalina

La sal en forma cristalina se ha encontrado que es estable, altamente soluble en agua y fácil de manejar o para proceso

5 La sal en forma cristalina se ha encontrado que es estable, altamente soluble en agua y fácil de manejar o para proceso

Se ha encontrado que el 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina D-tartrato
10 puede ser cristalizado de varios sistemas de solvente acuoso-orgánicos, que incluyen agua/acetona y sistemas agua/(1-4C)alcanol tales como agua/etanol, agua/n-propanol y agua/iso-propanol

Se han obtenido buenos rendimientos particularmente
15 usando agua/acetona, especialmente en una relación de volumen de alrededor de 15/85 agua/acetona Convenientemente, 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina y un equivalente molar de ácido D-tartárico se disuelven en agua, luego se agrega un solvente orgánico
20 Sembrando con una cantidad pequeña de cristales preparados previamente puede ayudar a iniciar la cristalización

El 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina D-tartrato se ha encontrado que
cristaliza como placas delgadas, las cuales son altamente
25 aglomeradas y forman un polvo que fluye de densidad mejorada

La estabilidad térmica y el estado de solvatación de la sal de tartrato cristalina se determinaron por análisis térmico/termogravimétrico diferencial usando una unidad TG/DTA simultánea TA. Las muestras se calentaron en charolas de aluminio abiertas desde 25 hasta $\geq 300^{\circ}\text{C}$ a $10^{\circ}/\text{min}$ con una purga de nitrógeno de 150 mL/min. La temperatura se calibró con indio. La calibración de peso se realizó con estándares suministrados por el fabricante y se verificaron contra la desolvatación de tartrato de sodio. Los cristales de D-tartrato se encontraron que contienen alrededor de 5-6% en peso de un solvente (predominantemente agua), la cual es consistente con los cristales siendo un dihidrato. Como el dihidrato se calentó arriba de alrededor de 50°C , el agua se perdió. A alrededor de 145°C , el sólido anhidro residual fundió. Con reenfriamiento, la fusión se forma dentro de un sólido amorfo.

También se determinó una isoterma de absorción de humedad de los cristales de D-tartrato usando un microbalance de vacío, con un paso de secado a 40°C antes de la recolección de datos iniciales. Con el paso de secado inicial, se observó una pérdida de peso inicial de 6%, consistente con la remoción del agua de cristalización. Cuando la humedad relativa se incrementó, la muestra reabsorbió agua, con rehidratación que se completa cuando la humedad relativa alcanza alrededor de 20%. Una vez que el

dihidrato se ha formado, este permanece estable entre 5 y 95% de humedad relativa a temperatura ambiente

La estabilidad a humedad relativa baja y alta es deseable en un producto para ser usado o vendido en una
5 amplia diversidad de ambientes

El material cristalino se sometió a análisis de difracción de energía de rayos X El patrón de difracción de energía de rayos X resultante se encontró que tiene picos intensos definidos a $^{\circ} 2\theta = 11\ 5, 15\ 9, 17\ 4, 18\ 1, 18\ 5$ y
10 $21\ 9$ Los picos a $^{\circ} 2\theta = 5\ 2$ y $12\ 0$ también son característicos de esta forma de sal cristalina Un análisis más detallado de los picos se proporciona en la Tabla 1 a continuación El patrón de difracción de energía de rayos X se muestra en la Figura 1

15

TABLA 1

Angulo ($^{\circ} 2\theta$)	I/I _o (%)
5 2	22 8
11 5	75 8
12 0	53 4
12 5	14 8
13 7	61 1
15 6	38 3
15 9	100 0
16 2	32 8
17 0	37 1
17 4	92 7
18 1	94 1
18 5	86 2
18 8	14 8
21 1	35 2

21 4	43 3
21 7	55 7
21 9	73 7
22 2	42 2
22 6	18 2
23 1	45 2
23 6	66 7
24 3	45 8
24 9	26 8
26 4	33 2
26 6	21 3
27 7	20 7
30 6	11 5
31 1	16 8
31 5	18 9
32 6	18 4
34 6	10 6

El patrón de difracción de energía de rayos X (XRD) se obtuvo en un difractómetro de energía de rayos X Siemens D5000, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) y un
5 detector de Si(Li) de estado sólido de Kevex, que opera a 50 KV y 40 mA. La muestra se barrió entre 3° y 40° en 2θ , con un tamaño de paso de 0.02 en 2θ y un grado de barrido de 9.0 segundos/paso, y con 1 mm de divergencia y que recibe aberturas y una abertura de detector de 0.1 mm . El polvo seco
10 se empacó en un soporte de muestra de bajo respaldo y se obtuvo una superficie lisa usando una placa de cristal.

Será palpable para aquellos expertos en la técnica de análisis de difracción de energía de rayos X que los valores exactos medidos para 2θ (o los espaciamentos d que
15 corresponden) pueden variar dependiendo de la muestra.

particular analizada y el aparato y procedimiento de análisis particular usado Podría ser común un error de $\pm 0.1^\circ$ 20

Los cristales de sal de D-tartrato también se analizaron por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) de ^{13}C en estado sólido Los cambios químicos de ^{13}C en estado sólido reflejan la estructura molecular y el ambiente electrónico de la molécula en el cristal El espectro para los cristales comprende picos isotrópicos para el catión del fármaco y el anión del tartrato en los cambios químicos que siguen 25.3, 26.2, 42.6, 45.8, 46.2, 47.1, 48.3, 50.3, 52.1, 54.0, 55.5, 57.1, 61.8, 73.4, 74.2, 76.4, 101.5, 102.2, 112.9, 114.9, 117.3, 118.2, 119.6, 121.1, 125.6, 126.2, 127.4, 128.5, 129.5, 130.6, 132.2, 136.7, 139.5, 167.6, 169.0, 170.4, 174.9, 175.8, 178.6, y 179.2 ppm

Los espectros de polarización cruzada de ^{13}C /giro de ángulo mágico (CP/MAS) RMN (RMN ó SSRMN de estado sólido) se obtuvieron usando un espectrómetro RMN de 400 MHz de Varian Unity Inova que opera a una frecuencia de carbono de 100.573 MHz y está equipado con accesorio de sólidos completos y una sonda T3 de 4.0 mm de Chemagnetics Se usó la polarización cruzada de amplitud de Ramped (RAMP-CP) a 62 KHz y desacoplado a 70 KHz Los parámetros de adquisición fueron como sigue pulso π de protón a 90° ancho a 4.0 μs , tiempo de contacto 3.0 ms, tiempo de repetición de pulso 10 s, frecuencia MAS 10.0 KHz, ancho espectral de 50 KHz, y

tiempo de adquisición de 50 ms Los cambios químicos fueron referenciados al grupo metilo de hexametilbenceno ($\delta = 17.3$ ppm) por reemplazo de muestra

Las solubilidades de equilibrio de los cristales de D-tartrato en agua y en HCl 0.01 M se midieron a 25°C y se encontró que es ≥ 126 mg/mL y ≥ 125 mg/mL respectivamente (medidos como la base libre)

Así se ha encontrado que la sal de D-tartrato permite un material cristalino que es estable, tiene excelentes propiedades de procesamiento y tiene alta solubilidad en agua

Se entenderá que la sal de D-tartrato de acuerdo con la invención se puede aislar en la forma de un solvato, tal como el dihidrato, y que todos los solvatos están, por lo tanto, incluidos dentro del alcance de la presente invención Se apreciará que un solvato que no es tolerable fisiológicamente nunca puede ser útil en la fabricación de un producto farmacéutico, por ejemplo, en un paso de purificación

La sal de D-tartrato de la invención se puede administrar por cualquier ruta conveniente, por ejemplo, dentro del tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectal u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o transdermalmente La sal de D-tartrato se puede administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones,

suspensiones, jarabes, rocíos, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluentes, portadores, modificadores de pH, 5 edulcorantes, agentes de volumen, y además agentes activos. Preferiblemente, para inyección o infusión, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión apropiada. Tales composiciones forman un aspecto más de la invención.

10 Visto desde este aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal de D-tartrato de acuerdo con la invención junto con por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica también puede comprender 15 opcionalmente por lo menos un agente antitrombótico y/o trombolítico adicional. El compuesto puede, con beneficio, formar parte de una terapia de combinación con un anticoagulante con un modo diferente de acción o con un agente trombolítico.

20 Vista desde un aspecto más la invención proporciona el uso de la sal de D-tartrato de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para uso en un método de tratamiento del cuerpo animal humano o no humano (por ejemplo, un cuerpo mamífero en una especie sensible), para 25 combatir (esto es, tratar o prevenir) una condición sensible.

al inhibidor (por ejemplo, un trastorno trombótico como se describe anteriormente)

Vista desde un aspecto más la invención proporciona un método de tratamiento del cuerpo animal humano o no humano (por ejemplo, un cuerpo mamífero en una especie sensible), para combatir una condición sensible a un inhibidor de Factor Xa (por ejemplo, un trastorno trombótico como se describe anteriormente), el método comprende la administración al cuerpo de una cantidad efectiva de la sal de D-tartrato de acuerdo con la invención

La dosis del compuesto de la invención dependerá de la naturaleza y severidad de la condición que se trata, la vía de administración y el tamaño y especie del paciente Sin embargo en general, serán administradas cantidades de desde 0.01 hasta 100 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal

Todas las publicaciones referidas en la presente están de esa manera incorporadas por referencia

La invención ahora será descrita además con referencia a los siguientes Ejemplos sin limitación

20

EXPERIMENTOS

La 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina se puede obtener, por ejemplo, siguiendo el método descrito en WO 01/96323

25

28

Ejemplo 1

Preparación de Dihidrato de D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina

5 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina (50 mg) y ácido D-tartárico (0.5 molar equivalente, alrededor de 83 mg) se disuelven en etanol anhidro (1 mL) con calentamiento suave. Durante el enfriamiento, se observan algunos sólidos finos/turbidez. Se
10 agregaron unas pocas gotas de agua, y la solución clara se agitó a temperatura de habitación. Después de 4 días, el precipitado que se ha formado se aísla por filtración al vacío para proporcionar el producto nombrado (comúnmente, 30 mg) como un polvo blanco.

15 Alternativamente, la 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina (200 mg) y el ácido D-tartárico (uno molar equivalente, 65 mg) se disuelven en agua (2 mL) a temperatura de habitación. Algunas nebulosidades en la solución se remueven por filtración de
20 gravedad. El isopropanol se agrega a la solución clara hasta que la nebulosidad persista. Después de alrededor de 15 a 20 min, se observan algunos sólidos pegajosos, con formación subsiguiente de un lodo blanco. Después de que el lodo se ha hecho pegajoso, se agrega isopropanol adicional (2 mL), y el
25 lodo se mantiene a temperatura de habitación durante la

noche El precipitado sólido se aísla por filtración a vacío y se lava con isopropanol antes de que se seque en un horno de convección a 70°C por 1 h para permitir el producto del título (producción común, 190 mg)

5

Ejemplo 2

Preparación de Dihidrato de D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazina

10 A 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (46.0 g, 0.1 mol) y Ácido D-tartárico (15.0 g, 0.1 mol, Aldrich 99% ee) se agrega agua (230 mL) y acetona (800 mL). La mezcla se agita a temperatura de habitación por 15 minutos durante los cuales
15 los materiales se disuelven para permitir una solución clara. A esta solución, se agregan semillas de cristal de dihidrato de D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (100 mg) en una porción. A este lodo, se agrega una segunda parte de acetona
20 antisolvente (800 mL) a velocidad muy lenta (60-100 mL/hora). Después de que la adición se completa, la suspensión se agita por 4 horas a temperatura de habitación y luego se enfría en un baño de hielo de agua a 5 °C por otras 2 horas.

Los cristales se recolectan y lavan con acetona fría
25 (100 mL). Los cristales se secan a vacío (alrededor de 15 mm,

2 Kpa) a 40 °C por 24 horas para proporcionar la sal del título (55,7 g, 86 8%) Alternativamente, los cristales se pueden secar por soplado con nitrógeno para evitar la remoción del agua de hidratación en el producto

REIVINDICACIONES

1 - D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-
4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

5 2 - D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-
4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina caracterizado porque está
en forma cristalina

3 - D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-
4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en forma cristalina
10 caracterizado porque tiene un patrón de difracción de energía
de rayos X con picos, definidos e intensos a $^{\circ} 2\theta = 11.5$,
15.9, 17.4, 18.1, 18.5 y 21.9

4 - Una composición farmacéutica, caracterizada porque
comprende la sal de D-tartrato como se reivindica en
15 cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 3 junto con por
lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente
aceptable

5 - La sal de D-tartrato de conformidad con cualesquiera
de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en terapia

20 6 - El uso de la sal de D-tartrato como se reivindica en
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento de un
trastorno trombótico

7 - Un método de tratamiento de un cuerpo animal humano
25 o no humano para combatir un trastorno trombótico,

caracterizado porque comprende la administración al cuerpo de una cantidad efectiva de la sal de D-tartrato como se reivindica en la reivindicación 1

8 Un método de tratamiento de un cuerpo animal humano o
5 no humano para combatir un trastorno trombótico, caracterizado porque comprende la administración al cuerpo de una cantidad efectiva de la sal de D-tartrato como se reivindica en la reivindicación 2

9 Un método de tratamiento de un cuerpo animal humano o
10 no humano para combatir un trastorno trombótico, caracterizado porque comprende la administración al cuerpo de una cantidad efectiva de la sal de D-tartrato como se reivindica en la reivindicación 3

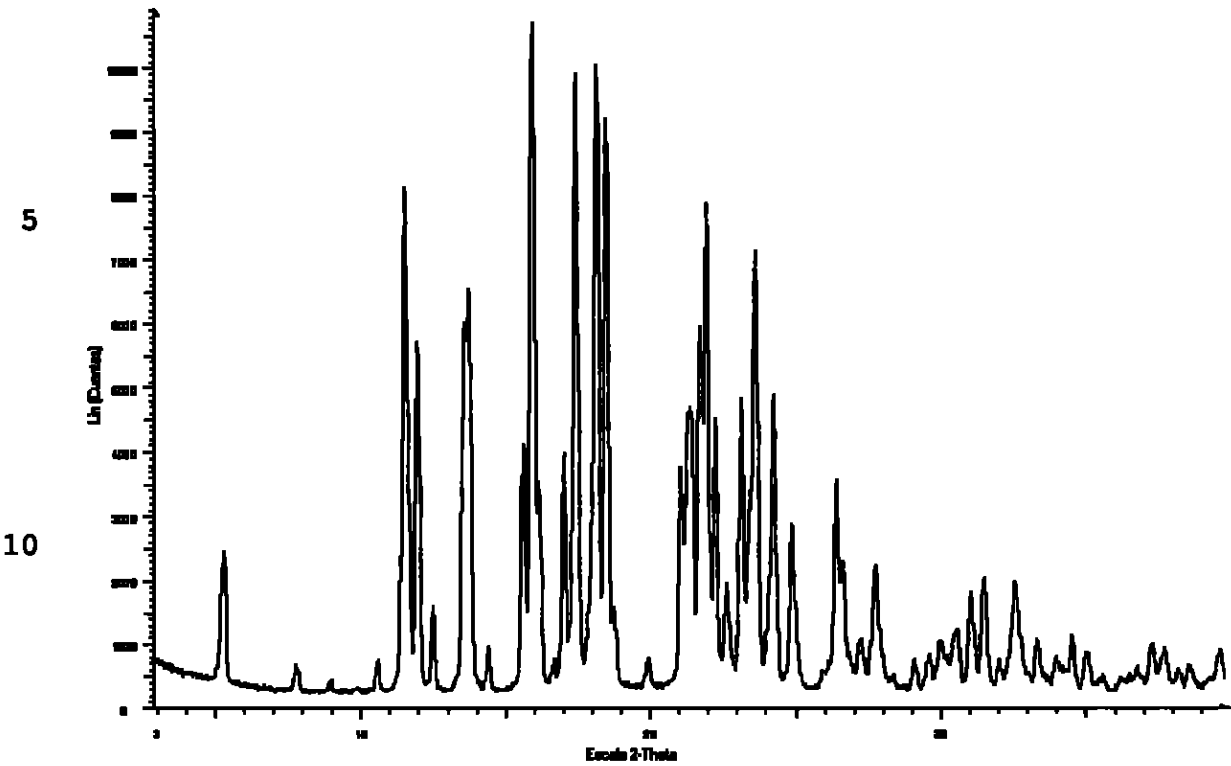
10 Una composición farmacéutica, caracterizada porque
15 comprende la sal de D-tartrato como se reivindica en cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 3 para uso para combatir un trastorno trombótico

RESUMEN DE LA INVENCION

El D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina forma una sal cristalina
5 estable y es un inhibidor de la serina proteasa, Factor Xa, útil en el tratamiento de trastornos cardiovasculares

44

FIGURA 1



45

PATENT CO OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 00346/NO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as where applicable Item 5 below	
International application No PCT/US2005/020490	International filing date (day/month/year) 13/06/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/06/2004
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		
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 <u>3</u> 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 sequences 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: I (INDOLE-6-CARBONYL-D-PHENYLGLYCINYL)-4-(L-METHYLPYPERIDIN-4-YL) PIPERAZINE D-TARTRATE 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 regard to the drawings, a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____ ☐ as suggested by the applicant. ☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure. ☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention. b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/020490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/12 A61K31/454 A61P7/02

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)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/100847 A (ELI LILLY AND COMPANY, ENGEL, GARY, LOWELL, DISEROD, BENJAMIN, ALAN) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application examples	1-10
A	WO 01/96323 A (ELI LILLY AND COMPANY, LIEBESCHUETZ, JOHN, WALTER, MURRAY, CHRISTOPHER) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application example 48b	1-10

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

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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

25 November 2005

Date of mailing of the international search report

05/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1600
NL - 2280 HH Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REP RT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/020490

47

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100847	A	19-12-2002	AT 305452 T 15-10-2005
			EP 1397348 A2 17-03-2004
			JP 2004534062 T 11-11-2004
WO 0196323	A	20-12-2001	AT 275554 T 15-09-2004
			AU 6255301 A 24-12-2001
			BR 0111451 A 24-06-2003
			CA 2411805 A1 20-12-2001
			CN 1438999 A 27-08-2003
			DE 60105419 D1 14-10-2004
			DE 60105419 T2 15-09-2005
			EP 1289972 A1 12-03-2003
			ES 2228869 T3 16-04-2005
			HR 20020997 A2 29-02-2004
			JP 2004503547 T 05-02-2004
			MX PA02011411 A 25-04-2003
			NO 20025665 A 25-11-2002
			NZ 521896 A 30-07-2004
			PT 1289972 T 31-01-2005
			SK 17222002 A3 04-11-2003
			TR 200402535 T4 21-12-2004

PATENT COOPERATION TREATY

48

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No PCT/US2005/020490	International filing date (day/month/year) 13 06 2005	Priority date (day/month/year) 30 06 2004	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/12 A61K31/454 A61P7/02			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY			

- 1 This opinion contains indications relating to the following items
- ☒ Box No I Basis of the opinion
 - ☐ Box No II Priority
 - ☒ Box No III Non establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
 - ☐ Box No IV Lack of unity of invention
 - ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Box No VI Certain documents cited
 - ☐ Box No VII Certain defects in the international application
 - ☐ Box No VIII Certain observations on the international application
- 2 FURTHER ACTION
- If a demand for international preliminary examination is made this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.
- If this opinion is as provided above considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together where appropriate with amendments before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date whichever expires later.
- For further options, see Form PCT/ISA/220.
- 3 For further details see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA	Authorized Officer
 European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2339 0 Tx 523656 optm d Fax +49 89 2339 4465	Steendijk, M Telephone No. +49 89 2339-8460 

49

Box No | Basis of the opinion

- 1 With regard to the language this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item
- ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention this opinion has been established on the basis of
- a type of material
- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing
- b format of material
- ☐ in written format
- ☐ in computer readable form
- c time of filing/furnishing
- ☐ contained in the international application as filed
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed as appropriate were furnished
- 4 Additional comments

50

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 7-9

because

☒ the said international application or the said claims Nos. 7-9 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify)

☐ the claims or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

31

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

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-10
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-10
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-8, 10
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

- 52
- 1) The present application relates to 1- (Indole-6 carbonyl-D-phenylglyciny)-4-
(1-methylpiperidin-4-yl) piperazine D-tartrate
 - 2) Cited documents
D1 WO 02/100847 A
D2 WO 01/96323 A
 - 3) Novelty
Documents D1 and D2 refer to pharmaceutically acceptable salts of 1-
(indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny)-4- (1-methylpiperidin-4-yl) piperazine and
describe in particular the fumarate
The D-tartrate salt has not been specifically disclosed in the prior art
 - 4) Inventive step
The fumarate salt reported in the prior art was recovered as thin needles
The application states that the D-tartrate salts may be recovered in the form of thin
plates, which are highly agglomerated and form a flowable powder of improved
density and which show good stability. Accordingly, via the D-tartrate the application
provides a solution to the problem of providing stable salts with improved handling
characteristics. Such solution cannot be derived in an obvious manner from the prior
art
 - 5) Further observations
Claims 7-9 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the
provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with
respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article
34(4)(a)(i) PCT)

061246
53

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-128742-00000-0000
Fec 2006-12-22 15:16:01 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE MI
Evo 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION FOLIO 52

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE		
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre <u>ELI-LILLY AND COMPANY</u>	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____
	Dirección <u>Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E U A</u> Nacionalidad o Domicilio <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución <u>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</u> Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____	
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre <u>CARLOS R OLARTE</u>	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>79 782 747 Btá</u> <u>TP 74 295</u>
	Dirección <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No 8A-37 Piso 10</u> Teléfono <u>601-7700</u> Fax <u>601-7799</u> E-mail <u>office@olarteraisbeck.com</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre <u>JULIE KAY BUSH</u>	
	Dirección <u>10671 Red Berry Court, Fishers, Indiana 46037, Estados Unidos de América</u> Nacionalidad o Domicilio <u>ESTADOUNIDENSE</u>	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/US2005/020490</u> Fecha <u>Junio 13, 2005</u> Publicación Internacional No <u>WO 2006/011955</u> Fecha <u>Febrero 2, 2006</u>		
6 Título (54) <u>COMPUESTO FARMACEUTICO</u>		
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 41/12, A61K 31/454, A61P 7/02</u>		
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Junio 30, 2004</u>
	(31) Numero de Solicitud <u>60/583.599</u>	

NE 07 315

Fecha Diciembre 19, 2006

54 A

REIVINDICACIONES

- 1 - D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina
- 5 2 - D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina caracterizado porque está en forma cristalina
- 3 - D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en forma cristalina
- 10 3 - D-tartrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en forma cristalina caracterizado porque tiene un patrón de difracción de energía de rayos X con picos, definidos e intensos a $^{\circ} 2\theta = 11.5, 15.9, 17.4, 18.1, 18.5$ y 21.9
- 4 - Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la sal de D-tartrato como se reivindica en
- 15 4 - Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la sal de D-tartrato como se reivindica en cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 3 junto con por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable
- 5 - La sal de D-tartrato de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en terapia
- 20 6 - El uso de la sal de D-tartrato como se reivindica en cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico
- 7 - Un método de tratamiento de un cuerpo animal humano
- 25 7 - Un método de tratamiento de un cuerpo animal humano o no humano para combatir un trastorno trombótico,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 22 de Dic 2006

Camara 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

56 39

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

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

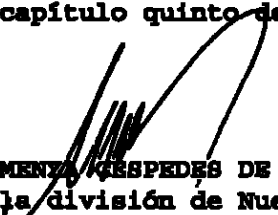
REFERENCIA	Radicación No	06 128742
	Solicitud internacional	PCT/US2005/020490
	Fecha inicio fase nacional	30/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	873

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 Única No 10 de 2001.


ALIX CARMONA CRISPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE 2007
adpa10