



8917 VSJ AL. JAZQUEÑO

24

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-112459

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMAS SOLIDAS DE (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-

TETRAHIDROXIBUTIL)-1H- IMIDAZOL-2-IL) ETANONA OXIMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

THE WOODLANDS, TEXAS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112459- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:05:02 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.
Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, Texas 77381, Estados Unidos de América

Domicilio: The Woodlands, Texas, Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.
C.E.

☐
☐

NIT
Otro

☐
☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: -347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.
C.E.

☒
☐

NIT
Otro

☐
☐

Cual

Número

35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Wenxue WU
53 Zaitz Farm Road,
Princeton Junction,
New Jersey 08550,
Estados Unidos de América

2. Haiming ZHANG
3 Coburn Road,
Pennington,
New Jersey 08534,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2008/060036 Fecha: 11 de abril de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/128045 A1 Fecha: 23 de octubre de 2008

6

Título (54)
FORMAS SÓLIDAS DE (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-TETRAHIDROXIBUTIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL) ETANONA OXIMA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 233/064

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>12/04/2007</u>	<u>60/923,037</u>

9

Comprobante de pago No.: 09-72,635 Fecha: 28 de septiembre de 2009
Comprobante de pago No.: 09-72,598 Fecha: 28 de septiembre de 2009

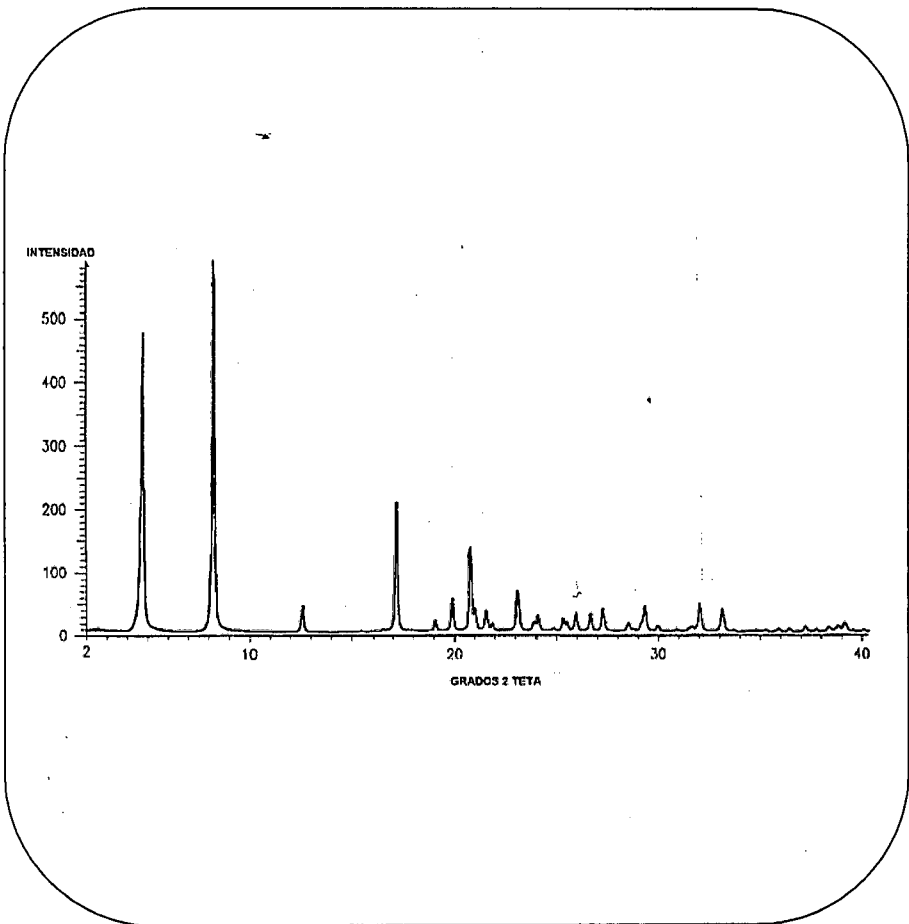
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 31 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$775.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Luz Clemencia de Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

LVP

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/128045 A1

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 19 en español

Reivindicaciones: Número (s) 46

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



The State of Texas

Secretary of State

Not for use within the United States of America.

This Apostille only certifies the signature, the capacity of the signer and the seal or stamp it bears. It does not certify the content of the document for which it was issued.

APOSTILLE

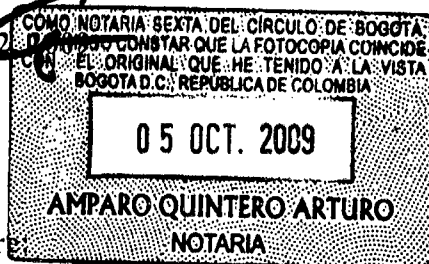
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by STACEY L ALSTON
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Texas
4. and bears the seal/stamp of STACEY L ALSTON, Notary Public, State of Texas, Commission Expires: 07-15-12

CERTIFIED

5. at Austin, Texas
7. by the Secretary of State of Texas
8. Certificate No. N-707246
9. Seal

6. on July 21



10. Signature:



Hope Andrade

Hope Andrade
Secretary of State
ST/d

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

181

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of 8800 Technology Forest Place, The

Woodlands, Texas 77381, United States of America

Yo el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65.620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, harán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternate shall end at any time. In addition, we grant a Power of Attorney to the said attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, administrative, administrative-contencioso-judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service

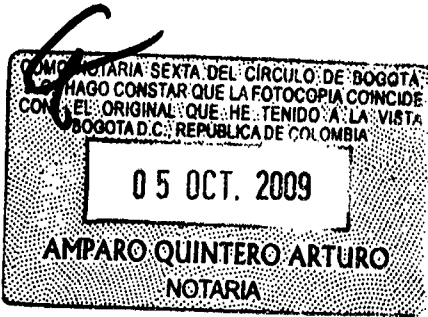
comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14 of July 2009
en/in The Woodlands, Texas, USA

por/by Max Bachrach, Ph.D., J.D.
Associate General Counsel, Patents

Firma/Signature Max Bachrach



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado de

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____

de 200 _____ compareció(eron) ante mí,

Qu _____(s) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que es una Sociedad/Compañía

legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del
Estado de

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder _____ están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.)

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

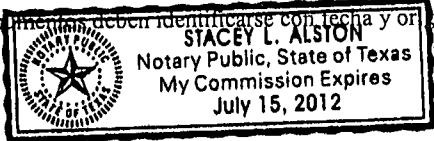
Ciudad _____

Estado _____

Hoy _____ de 200 _____

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen



NOTARIAL SEAL

© CAVELIER ABOGADOS

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 14th day of _____ July
200 9 appeared before me Max Bachrach, Ph.D., J.D.,
Associate General Counsel, Patents

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
Lexicon Pharmaceuticals, Inc.

I certify:

1. That I have seen the following documents: * Representation
and Power of Attorney, dated _____ of July, 2009 at The
Woodlands, Texas, United States of America

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Lexicon Pharmaceuticals, Inc. is a
Corporation/Company legally

constituted and in existence in accordance with the laws of the
State of Delaware, United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is 8800
Technology Forest Place, The Woodlands, Texas 77381-1160,
United States of America

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of
Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set
forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Max Bachrach, Ph.D., J.D.
Associate General Counsel, Patents

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

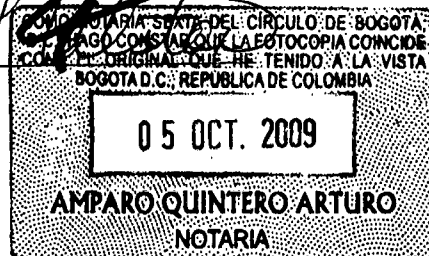
City The Woodlands

State Texas, United States

This 14th day of July 200 9

* Documents must be identified with date and origin

Stacey L. Alston
NOTARY PUBLIC



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No.09/019 de un documento escrito en inglés y español, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980 Se traduce un documento de Representación y Poder con autenticación Notarial y Apostilla No. N-707246 para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

CAVELIER
ABOGADOS
Edificio Siski Carrera 4ª. No. 72-35
Bogotá, 8 Colombia.
REPRESENTACION Y PODER
Yo (nosotros), Abajo Firmado(s)

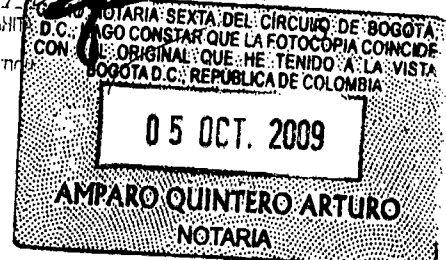
181

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.,
Domiciliado(s) en/de 8800 Technology Forest Place,
The Woodlands, Texas 77381,
Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa.65620 and GERMAN MARIN tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º. Del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestro) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Nootario u otro Funcionario Público en Colombia, o por notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cuando en

Hilda Aguilera de Piedrahita

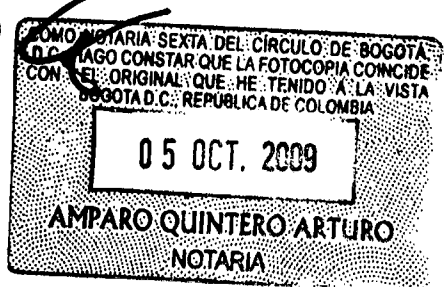
TRADUCCION OFICIAL No. 09/019
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA



ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, *ejercen o no jurisdicción*, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos, contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos paromuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y Firmado hoy/Given and Signed this 14th day of July, 2009

En/in The Woodlands, Texas, USA
Por/By Max Bachrach, PhD., J.D.
Asesor Legal General, Patentes
Firma/Signature Max Bachrach



© CAVELIER ABOGADOS
wpc1718/ID.153176

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
NOTARIO PUBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO

[Handwritten Signature]
TRADUCCION OFICIAL No. 009/019
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

11

(Sello preimpreso del Estado de Texas)

SECRETARIA DE ESTADO

Esta Apostilla solo certifica la firma, la calidad del firmante y el Sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual fue expedida

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre, 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Ha sido suscrito por STACEY L. ALSTON

3. Obrando en calidad de Notario Público, Estado de Texas

y lleva el sello/estampilla de STACEY L. ALSTON, Notario Público,

4. Estado de Texas, Comisión Expira: 07-15-12

Certificada

5. En Austin, Texas

6. el 22 de Julio, 2009

7. Por el Secretario de Estado de Texas

8. Certificado No. N-707246

9. SELLO

10. Firma

(Firmado) Hope Andrade

SECRETARIO DE ESTADO

ST/11

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina

Para su confrontación y a la cual me remito.

Colo- 17128-841-001-1

Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. 029-D-9
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

COMUNICACION NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 OCT. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 October 2008 (23.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/128045 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 233/64 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(74) Agent: **BACHRACH, Max**; Lexicon Pharmaceuticals, Inc., 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/060036

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

(22) International Filing Date: 11 April 2008 (11.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/923,037 12 April 2007 (12.04.2007) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): **LEX-ICON PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 8800 Technology Forest Place, The Woodlands, TX 77381 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WU, Wenxue** [US/US]; 53 Zaitz Farm Road, Princeton Junction, New Jersey 08550 (US). **ZHANG, Haiming** [CN/US]; 3 Coburn Road, Pennington, New Jersey 08534 (US).

Published:
— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: SOLID FORMS OF (E) -1- (4- ((IR, 2S, 3R) -1, 2, 3, 4-TETRAHYDROXYBUTYL) -1H-IMIDAZOL-2-YL) ETHANONE OXIME

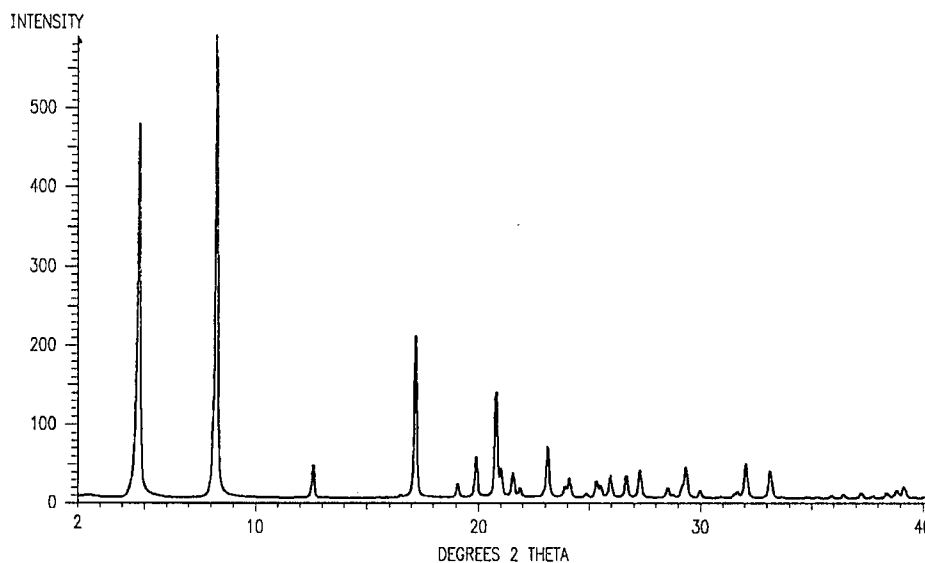


FIG. 1

(57) Abstract: Amorphous and crystalline solid forms of (E)-M (4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime are disclosed. These specific solid forms may be used as sphingosine-1 phosphate modulators for treating autoimmune and inflammatory diseases.

WO 2008/128045 A1

13

WO 2008/128045 A1



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

SOLID FORMS OF
(E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-TETRAHYDROXYBUTYL)-1H-IMIDAZOL-2-YL) ETHANONE
OXIME

This application claims priority to U.S. provisional application no. 60/923,037, filed April 12, 2007, the entirety of which is incorporated herein by reference.

5 1. FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to solid forms of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime and methods of their use for the treatment, prevention and management of various diseases and disorders.

2. BACKGROUND

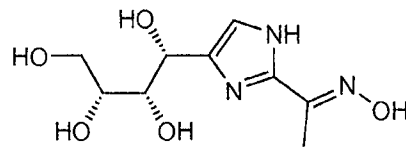
10 Different solid forms of the same compound can have substantially different properties. For example, the amorphous form of a drug may exhibit different dissolution characteristics and different bioavailability patterns than its crystalline form(s), properties which can affect how the drug must be administered to achieve optimal effect. Amorphous and crystalline forms of a drug may also have different handling properties (e.g., flowability,
15 compressibility), dissolution rates, solubilities and stabilities, all of which can affect the manufacture of dosage forms. Consequently, access to multiple forms of a drug is desirable for a variety of reasons. Moreover, regulatory authorities (e.g., the U.S. Food and Drug Administration) may require the identification of all solid (e.g., polymorphic) forms of a new drug substance before approving products containing it. A. Goho, Science News 166(8):122-
20 123 (2004).

Compounds may exist in one or more crystalline forms, but the existence and characteristics of those forms cannot be predicted with any certainty. In addition, no standard procedure exists for the preparation of all possible polymorphic forms of a compound. And even after one polymorph has been identified, the existence and characteristics of other forms
25 can only be determined by additional experimentation. *Id.*

The compound (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime affects the sphingosine-1-phosphate pathway, and is believed to be useful in the treatment of diseases such as rheumatoid arthritis and type I diabetes. See U.S. patent application 11/698,253 to Augeri *et al.*, filed January 25, 2007.

3. SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed, in part, to novel solid forms of (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)ethanone oxime:



5 and hydrates thereof. Solid forms include amorphous and crystalline forms.

The invention also encompasses dosage forms comprising the solid forms, and methods of their use to manage, treat and prevent a variety of diseases and disorders.

4. BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

10 Certain aspects of this invention can be understood with reference to the following figures:

Figure 1 provides a X-ray power diffraction spectrum of a crystalline form of anhydrous (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)ethanone oxime. The spectrum was obtained on a Bruker D8 Advance system using copper K α radiation, a range of 2-50 degrees 2 θ , a step size of 0.017 degrees 2 θ , and a step time of 103 s with a VANTEC-1 detector.

Figure 2 provides a Raman spectrum of a crystalline form of anhydrous (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)ethanone oxime. The spectrum was obtained on a Bruker RFS100 spectrometer using a 1064 nm Nd:YAG laser (10 mW) for excitation and a germanium detector. The spectrum was measured over the range of 3500 – 20 25 cm⁻¹ with a resolution of 2 cm⁻¹.

Figure 3 provides a X-ray power diffraction spectrum of a crystalline form of (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)ethanone oxime dihydrate. The spectrum was obtained on a Bruker D8 Advance system using copper K α radiation, a range of 2-50 degrees 2 θ , a step size of 0.017 degrees 2 θ , and a step time of 103 s with a VANTEC- 25 1 detector.

Figure 4 provides a Raman spectrum of a crystalline form of (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)ethanone oxime dihydrate. The spectrum was obtained on a Bruker RFS100 spectrometer using a 1064 nm Nd:YAG laser (10 mW) for

excitation and a germanium detector. The spectrum was measured over the range of 3500 – 25 cm⁻¹ with a resolution of 2 cm⁻¹.

Figure 5 provides a view of a molecule from a crystal structure obtained from a single crystal of (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)ethanone oxime dihydrate. Anisotropic atomic displacement ellipsoids for the non-hydrogen atoms are shown at the 50% probability level. Hydrogen atoms are displayed with an arbitrarily small radius.

5. DETAILED DESCRIPTION

This invention is directed, in part, to novel solid forms of (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)ethanone oxime, which is a potent suppressor of circulating lymphocytes.

5.1. Definitions

Unless otherwise indicated, the terms “manage,” “managing” and “management” encompass preventing the recurrence of the specified disease or disorder in a patient who has already suffered from the disease or disorder, and/or lengthening the time that a patient who has suffered from the disease or disorder remains in remission. The terms encompass modulating the threshold, development and/or duration of the disease or disorder, or changing the way that a patient responds to the disease or disorder.

Unless otherwise indicated, the terms “prevent,” “preventing” and “prevention” contemplate an action that occurs before a patient begins to suffer from the specified disease or disorder, which inhibits or reduces the severity of the disease or disorder. In other words, the terms encompass prophylaxis.

Unless otherwise indicated, a “prophylactically effective amount” of a compound is an amount sufficient to prevent a disease or condition, or one or more symptoms associated with the disease or condition, or prevent its recurrence. A prophylactically effective amount of a compound means an amount of therapeutic agent, alone or in combination with other agents, which provides a prophylactic benefit in the prevention of the disease. The term “prophylactically effective amount” can encompass an amount that improves overall prophylaxis or enhances the prophylactic efficacy of another prophylactic agent.

Unless otherwise indicated, a solid that is “substantially amorphous” is substantially free of crystalline compound. Examples of a substantially amorphous solid compound contain less than about 20, 15, 10, 5, 3 or 1 weight percent crystalline compound.

27

Unless otherwise indicated, a solid that is "substantially crystalline" is substantially free of amorphous compound. Examples of a substantially crystalline solid compound contain less than about 20, 15, 10, 5, 3 or 1 weight percent amorphous compound.

5 Unless otherwise indicated, a "therapeutically effective amount" of a compound is an amount sufficient to provide a therapeutic benefit in the treatment or management of a disease or condition, or to delay or minimize one or more symptoms associated with the disease or condition. A therapeutically effective amount of a compound means an amount of therapeutic agent, alone or in combination with other therapies, which provides a therapeutic benefit in the treatment or management of the disease or condition. The term "therapeutically
10 effective amount" can encompass an amount that improves overall therapy, reduces or avoids symptoms or causes of a disease or condition, or enhances the therapeutic efficacy of another therapeutic agent.

Unless otherwise indicated, the term "include" has the same meaning as "include, but are not limited to," and the term "includes" has the same meaning as "includes, but is not
15 limited to." Similarly, the term "such as" has the same meaning as the term "such as, but not limited to."

Unless otherwise indicated, one or more adjectives immediately preceding a series of nouns is to be construed as applying to each of the nouns. For example, the phrase "optionally substituted alky, aryl, or heteroaryl" has the same meaning as "optionally
20 substituted alky, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl."

It should be noted that a chemical moiety that forms part of a larger compound may be described herein using a name commonly accorded it when it exists as a single molecule or a name commonly accorded its radical. For example, the terms "pyridine" and "pyridyl" are accorded the same meaning when used to describe a moiety attached to other chemical
25 moieties. Thus, the two phrases "XOH, wherein X is pyridyl" and "XOH, wherein X is pyridine" are accorded the same meaning, and encompass the compounds pyridin-2-ol, pyridin-3-ol and pyridin-4-ol.

It should also be noted that if the stereochemistry of a structure or a portion of a structure is not indicated with, for example, bold or dashed lines, the structure or the portion
30 of the structure is to be interpreted as encompassing all stereoisomers of it. Moreover, any atom shown in a drawing with unsatisfied valences is assumed to be attached to enough hydrogen atoms to satisfy the valences. In addition, chemical bonds depicted with one solid

line parallel to one dashed line encompass both single and double (*e.g.*, aromatic) bonds, if valences permit.

5.2. Solid Forms

This invention encompasses solid forms of (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime.

One embodiment of the invention encompasses anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime. In a particular embodiment, the compound is amorphous. In another, the compound is crystalline. A particular crystalline form provides a X-ray powder diffraction (XRPD) pattern with peaks at about 4.7, 8.2, 12.5, 17.1, 19.9, 20.8, 29.3, 32.0 and/or 33.1 degrees 2θ. As those skilled in the art are well aware, the relative intensities of peaks in a XRPD pattern can vary depending on how the sample is prepared and how the data is collected. With this in mind, an example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 1. An example of a Raman spectrum of this crystalline form is provided in Figure 2.

Another embodiment of the invention encompasses (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime monohydrate. In a particular embodiment, the compound is amorphous. In another, the compound is crystalline. As measured by differential scanning calorimetry (DSC), a particular crystalline form has a melting point of roughly 153°C (broad peak).

Another embodiment of the invention encompasses (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime dihydrate. In a particular embodiment, the compound is amorphous. In another, the compound is crystalline. A particular form provides a XRPD pattern with peaks at about 12.5, 14.1, 16.9, 20.4, 25.2 and/or 27.0 degrees 2θ. An example of a XRPD pattern of this crystalline form is provided in Figure 3. An example of a Raman spectrum of this crystalline form is provided in Figure 4.

This invention encompasses mixtures of crystalline and amorphous forms of the compounds disclosed herein (*e.g.*, mixtures containing less than about 50, 40, 30, 20, 10, 5 or 1 weight percent amorphous material). Also encompassed are mixtures of anhydrous, monohydrate and dihydrate (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone oxime (*e.g.*, mixtures containing less than about 50, 40, 30, 20, 10, 5 or 1 weight percent anhydrous, monohydrate or dihydrate).

5.3. Methods of Use

This invention encompasses a method of modulating (*e.g.*, increasing) the amount of S1P in a patient (*e.g.*, a mouse, rat, dog, cat or human) in need thereof, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of the invention (*i.e.*, a
5 compound disclosed herein).

Another embodiment encompasses a method of reducing the number of T-cells in the blood of a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of the invention.

Another embodiment encompasses a method of treating, managing or preventing a
10 disease affected by (or having symptoms affected by) S1P levels, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound of the invention.

Another embodiment encompasses a method of suppressing immune response in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of a compound of
15 the invention.

Another embodiment encompasses a method of treating, managing or preventing an autoimmune or inflammatory disease or disorder, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of a compound of the invention. Examples of diseases and disorders include ankylosing spondylitis, asthma (*e.g.*,
20 bronchial asthma), atopic dermatitis, Behcet's disease, graft-vs-host disease, Kawasaki syndrome, lupus erythematosus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, pollinosis, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, scleroderma, transplant rejection (*e.g.*, of organ, cell or bone marrow), type 1 diabetes, and uveitis.

Additional diseases and disorders include Addison's Disease, anti-phospholipid
25 syndrome, autoimmune atrophic gastritis, achlorhydra autoimmune, Celiac Disease, Crohn's Disease, Cushing's Syndrome, dermatomyositis, Goodpasture's Syndrome, Grave's Disease, Hashimoto's thyroiditis, idiopathic adrenal atrophy, idiopathic thrombocytopenia, Lambert-Eaton Syndrome, pemphigoid, pemphigus vulgaris, pernicious anemia, polyarteritis nodosa, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, Raynauds, Reiter's Syndrome,
30 relapsing polychondritis, Schmidt's Syndrome, Sjogren's Syndrome, sympathetic ophthalmia, Takayasu's Arteritis, temporal arteritis, thyrotoxicosis, ulcerative colitis, and Wegener's granulomatosis.

The amount, route of administration and dosing schedule of a compound will depend upon factors such as the specific indication to be treated, prevented, or managed, and the age, sex and condition of the patient. The roles played by such factors are well known in the art, and may be accommodated by routine experimentation. In a particular embodiment, a
5 compound is administered to a human patient in an amount of about 0.5, 1, 2.5 or 5 mpk.

5.4. Pharmaceutical Formulations

This invention encompasses pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of the invention. Certain pharmaceutical compositions are single unit dosage forms suitable for oral, mucosal (*e.g.*, nasal, sublingual, vaginal, buccal, or rectal), parenteral
10 (*e.g.*, subcutaneous, intravenous, bolus injection, intramuscular, or intraarterial), or transdermal administration to a patient. Examples of dosage forms include, but are not limited to: tablets; caplets; capsules, such as soft elastic gelatin capsules; cachets; troches; lozenges; dispersions; suppositories; ointments; cataplasms (poultices); pastes; powders; dressings; creams; plasters; solutions; patches; aerosols (*e.g.*, nasal sprays or inhalers); gels;
15 liquid dosage forms suitable for oral or mucosal administration to a patient, including suspensions (*e.g.*, aqueous or non-aqueous liquid suspensions, oil-in-water emulsions, or a water-in-oil liquid emulsions), solutions, and elixirs; liquid dosage forms suitable for parenteral administration to a patient; and sterile solids (*e.g.*, crystalline or amorphous solids) that can be reconstituted to provide liquid dosage forms suitable for parenteral administration
20 to a patient.

The formulation should suit the mode of administration. For example, oral administration requires enteric coatings to protect the compounds of this invention from degradation within the gastrointestinal tract. Similarly, a formulation may contain ingredients that facilitate delivery of the active ingredient(s) to the site of action. For
25 example, compounds may be administered in liposomal formulations, in order to protect them from degradative enzymes, facilitate transport in circulatory system, and effect delivery across cell membranes to intracellular sites.

The composition, shape, and type of a dosage form will vary depending on its use. For example, a dosage form used in the acute treatment of a disease may contain larger
30 amounts of one or more of the active ingredients it comprises than a dosage form used in the chronic treatment of the same disease. Similarly, a parenteral dosage form may contain smaller amounts of one or more of the active ingredients it comprises than an oral dosage

form used to treat the same disease. These and other ways in which specific dosage forms encompassed by this invention will vary from one another will be readily apparent to those skilled in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

5 **5.4.1. Oral Dosage Forms**

Pharmaceutical compositions of the invention suitable for oral administration can be presented as discrete dosage forms, such as, but are not limited to, tablets (*e.g.*, chewable tablets), caplets, capsules, and liquids (*e.g.*, flavored syrups). Such dosage forms contain predetermined amounts of active ingredients, and may be prepared by methods of pharmacy well known to those skilled in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Typical oral dosage forms are prepared by combining the active ingredient(s) in an intimate admixture with at least one excipient according to conventional pharmaceutical compounding techniques. Excipients can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms. If desired, tablets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such dosage forms can be prepared by conventional methods of pharmacy. In general, pharmaceutical compositions and dosage forms are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredients with liquid carriers, finely divided solid carriers, or both, and then shaping the product into the desired presentation if necessary. Disintegrants may be incorporated in solid dosage forms to facility rapid dissolution. Lubricants may also be incorporated to facilitate the manufacture of dosage forms (*e.g.*, tablets).

25 **5.4.2. Parenteral Dosage Forms**

Parenteral dosage forms can be administered to patients by various routes including, but not limited to, subcutaneous, intravenous (including bolus injection), intramuscular, and intraarterial. Because their administration typically bypasses patients' natural defenses against contaminants, parenteral dosage forms are specifically sterile or capable of being sterilized prior to administration to a patient. Examples of parenteral dosage forms include, but are not limited to, solutions ready for injection, dry products ready to be dissolved or

suspended in a pharmaceutically acceptable vehicle for injection, suspensions ready for injection, and emulsions.

Suitable vehicles that can be used to provide parenteral dosage forms of the invention are well known to those skilled in the art. Examples include, but are not limited to: Water for Injection USP; aqueous vehicles such as, but not limited to, Sodium Chloride Injection, Ringer's Injection, Dextrose Injection, Dextrose and Sodium Chloride Injection, and Lactated Ringer's Injection; water-miscible vehicles such as, but not limited to, ethyl alcohol, polyethylene glycol, and polypropylene glycol; and non-aqueous vehicles such as, but not limited to, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, ethyl oleate, isopropyl myristate, and benzyl benzoate.

5.4.3. Transdermal, Topical and Mucosal Dosage Forms

Transdermal, topical, and mucosal dosage forms include, but are not limited to, ophthalmic solutions, sprays, aerosols, creams, lotions, ointments, gels, solutions, emulsions, suspensions, or other forms known to one of skill in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); and *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Transdermal dosage forms include "reservoir type" or "matrix type" patches, which can be applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of active ingredients.

Suitable excipients (*e.g.*, carriers and diluents) and other materials that can be used to provide transdermal, topical, and mucosal dosage forms are well known to those skilled in the pharmaceutical arts, and depend on the particular tissue to which a given pharmaceutical composition or dosage form will be applied.

Depending on the specific tissue to be treated, additional components may be used prior to, in conjunction with, or subsequent to treatment with active ingredients of the invention. For example, penetration enhancers may be used to assist in delivering active ingredients to the tissue.

The pH of a pharmaceutical composition or dosage form, or of the tissue to which the pharmaceutical composition or dosage form is applied, may also be adjusted to improve delivery of one or more active ingredients. Similarly, the polarity of a solvent carrier, its ionic strength, or tonicity can be adjusted to improve delivery. Compounds such as stearates may also be added to pharmaceutical compositions or dosage forms to advantageously alter the hydrophilicity or lipophilicity of one or more active ingredients so as to improve delivery.

In this regard, stearates can serve as a lipid vehicle for the formulation, as an emulsifying agent or surfactant, and as a delivery-enhancing or penetration-enhancing agent. Different salts, hydrates or solvates of the active ingredients can be used to further adjust the properties of the resulting composition.

5 6. EXAMPLES

Aspects of this invention can be understood from the following examples, which do not limit its scope.

6.1. Example 1: Preparation of Crystalline (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone Oxime Dihydrate

- 10 To a 3-neck, 3-L round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a temperature controller and a condenser were charged with 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)ethanone (100.0 g, 434.4 mmol), hydroxylamine hydrochloric acid salt (45.2 g, 1.5 equiv), sodium acetate (53.4 g, 1.5 equiv) and methanol (HPLC grade, 1.0L, 10X). The above solution was heated at 65°C with stirring for 2 h.
- 15 To the mixture was then added a solution of HCl in isopropanol (freshly prepared by slow addition of 92.7 ml AcCl to 200 ml isopropanol at 0°C, 3.0 equiv) over 15 min and resulting mixture stirred at 65°C for 3 h. The mixture was diluted with MeOH (1.0L, 10X) and cooled to room temperature and the precipitated sodium chloride was removed by filtration. The solids were washed with MeOH (100 ml, 1X) and the solution was
- 20 concentrated at 40°C under vacuum until solids started to form (~200 ml). Water (1.0 L, 10X) was then added and the residual organic solvents were removed at 40°C under vacuum. A polish filtration was performed to afford a clear yellow solution. To this solution was slowly added 50% NaOH aqueous solution at room temperature so that the temperature of the mixture did not exceed 40°C, until the pH reached 7.2 (7.0 – 7.5). The resulting solution was
- 25 then heated to 65°C to form a homogeneous solution, and concentrated under vacuum at 65°C (60-70°C) until the solution reached ~500 ml (5X) overall volume. The mixture was then cooled to room temperature slowly, further cooled to 0°C, and stirred at 0°C for 1 h. The solids were collected by filtration and washed with water (0°C, 100 ml, 1X x2) to afford a white crystalline solid.
- 30 To the above wet solid was added water (400 ml) and the resulting mixture was heated to 70-80°C until all dissolved. The solution was cooled to room temperature and then stirred at 0°C for 1 h. The solids were collected by filtration and washed with water (0°C,

100 ml, 1X x2) and then dried under vacuum at 30°C overnight to afford 99.4 g of the title compound.

6.2. Example 2: Preparation of Anhydrous Crystalline (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone Oxime

5 The solid from Example 1 was slurried with EtOH (800 ml, 8X) and heated at 75°C for 1h. The resulting mixture was cooled to 0°C and stirred at 0°C for 1h. The white solid was collected by filtration and washed with EtOH (0°C, 100 ml, 1X, x2) and dried at 50°C under vacuum to constant weight to give the title compound.

10 6.3. Example 3: Preparation of Crystalline (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone Oxime Monohydrate

 The title compound was obtained by drying the crystalline dihydrate from Example 1 under vacuum at 50°C for about two days.

6.4. Example 4: Single Crystal Structure of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone Oxime Dihydrate

15 A single crystal structure of (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate was obtained using a SMART 1K CCD area detector with a fine-focus sealed tube, MoK α , as the radiation source. The structure solution was obtained using SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) software, and SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) was used as the refinement program. The refinement technique was full-matrix least-squares on F². The goodness of fit on F² was 1.037.

20 The single crystal form exhibited the properties listed in Table 1, below.

Table 1. Sample and Crystal Data

Crystal habit	Colorless needle	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P1	
Unit cell dimensions	$a = 4.7937(6) \text{ \AA}$	$\alpha = 100.133(4)^\circ$
	$b = 7.1414(9) \text{ \AA}$	$\beta = 96.745(4)^\circ$
	$c = 9.6975(11) \text{ \AA}$	$\gamma = 94.557(4)^\circ$
Volume	$322.84(7) \text{ \AA}^3$	
Z	1	
Density (calculated)	1.447 Mg/m^3	

LS

Figure 5 provides a view of a molecule of the compound from the crystal structure. Referring to Figure 5, select bond lengths are provided in Table 2, and select bond angles are provided in Table 3.

Table 2. Select bond lengths (Å)

O1-C1	1.425(3)	O1-H1C	0.83(7)
O2-C2	1.431(3)	O2-H2B	0.85(6)
O3-C3	1.430(3)	O3-H3B	0.84(4)
O4-C4	1.433(3)	O4-H4B	0.87(7)
O5-N3	1.407(3)	O5-H5A	0.80(5)
O6-H6B	0.86(5)	O6-H6C	0.90(6)
O7-H7A	0.87(5)	O7-H7B	0.87(5)
N1-C7	1.349(4)	N1-C6	1.373(3)
N1-H1D	0.94(4)	N2-C7	1.335(4)
N2-C5	1.386(3)	N3-C8	1.290(4)
C1-C2	1.518(4)	C2-C3	1.535(3)
C3-C4	1.537(3)	C4-C5	1.501(3)
C5-C6	1.363(4)	C7-C8	1.468(3)
C8-C9	1.485(4)		

5

Table 3. Select bond angles (°)

C1-O1-H1C	109(4)	C2-O2-H2B	116(4)
C3-O3-H3B	114(3)	C4-O4-H4B	102(4)
N3-O5-H5A	96(4)	H6B-O6-H6C	117(5)
H7A-O7-H7B	110(4)	C7-N1-C6	107.5(2)
C7-N1-H1D	130(2)	C6-N1-H1D	122(2)
C7-N2-C5	104.8(2)	C8-N3-O5	110.6(2)
O1-C1-C2	112.2(2)	O2-C2-C1	111.1(2)
O2-C2-C3	109.52(19)	C1-C2-C3	112.8(2)
O3-C3-C2	109.7(2)	O3-C3-C4	111.3(2)
C2-C3-C4	111.67(19)	O4-C4-C5	106.7(2)
O4-C4-C3	110.7(2)	C5-C4-C3	111.2(2)
C6-C5-N2	110.2(2)	C6-C5-C4	127.1(2)
N2-C5-C4	122.7(2)	C5-C6-N1	106.0(2)
N2-C7-N1	111.5(2)	N2-C7-C8	125.9(2)
N1-C7-C8	122.6(2)	N3-C8-C7	115.0(2)
N3-C8-C9	124.8(3)	C7-C8-C9	120.2(2)

10

All references (e.g., patents and patent applications) cited above are incorporated herein by reference in their entireties.

26

CLAIMS

What is claimed is:

1. A substantially amorphous solid form of (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime or a hydrate thereof.
5
2. The solid form of claim 1, wherein the (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime is anhydrous.
3. The solid form of claim 1, wherein the hydrate is a monohydrate.
4. The solid form of claim 1, wherein the hydrate is a dihydrate.
- 10 5. A substantially crystalline solid form of (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime or a hydrate thereof.
6. The solid form of claim 5, wherein the (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime is anhydrous.
7. The solid form of claim 5, wherein the hydrate is a monohydrate.
- 15 8. The solid form of claim 5, wherein the hydrate is a dihydrate.
9. Crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime.
10. The crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9, which has a X-ray powder diffraction
20 spectrum that comprises peaks at about 4.7, 8.2 and 12.5 degrees 2 θ .
11. The crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9, which has a X-ray powder diffraction spectrum that comprises peaks at about 17.1, 19.9 and 20.8 degrees 2 θ .
12. The crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-
25 1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9, which has a X-ray powder diffraction spectrum that comprises peaks at about 29.3, 32.0 and 33.1 degrees 2 θ .

27

13. The crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9, which has a X-ray powder diffraction spectrum that is substantially the same as that shown in Figure 1.

14. The crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9, which has a Raman spectrum that is substantially the same as that shown in Figure 2.

15. Crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime monohydrate.

16. Crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate.

17. The crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16, which has a X-ray powder diffraction spectrum that comprises peaks at about 12.5, 14.1 or 16.9 degrees 2 θ .

18. The crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16, which has a X-ray powder diffraction spectrum that comprises peaks at about 20.4, 25.2 and 27.0 degrees 2 θ .

19. The crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16, which has a X-ray powder diffraction spectrum that is substantially the same as that shown in Figure 3.

20. The crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16, which has a Raman spectrum that is substantially the same as that shown in Figure 4.

21. The crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16, which is triclinic and occupies a *P1* space group.

22. A composition comprising the solid form of claim 1 or 5 and a pharmaceutically acceptable excipient.

23. A composition comprising the crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9 and a pharmaceutically acceptable excipient.

24. A composition comprising the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime monohydrate of claim 15 and a pharmaceutically acceptable excipient.
25. A composition comprising the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16 and a pharmaceutically acceptable excipient.
26. A single unit dosage form comprising the solid form of claim 1 or 5.
27. A single unit dosage form comprising the crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9.
28. A single unit dosage form comprising the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime monohydrate of claim 15.
29. A single unit dosage form comprising the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16.
30. A method of reducing the number of circulating lymphocytes in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the solid form of claim 1 or 5.
31. A method of reducing the number of circulating lymphocytes in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9.
32. A method of reducing the number of circulating lymphocytes in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime monohydrate of claim 15.
33. A method of reducing the number of circulating lymphocytes in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16.
34. A method of modulating the amount of SIP in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the solid form of claim 1 or 5.

35. A method of modulating the amount of S1P in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9.

36. A method of modulating the amount of S1P in a patient, which comprises
5 administering to the patient an effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime monohydrate of claim 15.

37. A method of modulating the amount of S1P in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16.

10 38. A method of suppressing immune response in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the solid form of claim 1 or 5.

39. A method of suppressing immune response in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9.

15 40. A method of suppressing immune response in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime monohydrate of claim 15.

41. A method of suppressing immune response in a patient, which comprises administering to the patient an effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-
20 1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16.

42. A method of treating, managing or preventing an autoimmune or inflammatory disease or disorder, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of the solid form of claim 1 or 5.

43. A method of treating, managing or preventing an autoimmune or
25 inflammatory disease or disorder, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline anhydrous (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime of claim 9.

44. A method of treating, managing or preventing an autoimmune or
inflammatory disease or disorder, which comprises administering to a patient in need thereof
30 a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1H-imidazol-2-yl)-ethanone oxime monohydrate of claim 15.

45. A method of treating, managing or preventing an autoimmune or inflammatory disease or disorder, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically or prophylactically effective amount of the crystalline (*E*)-1-(4-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-ethanone oxime dihydrate of claim 16.

- 5 46. The method of one of claims 42-45, wherein the autoimmune or inflammatory disease or disorder is rheumatoid arthritis, graft-vs-host disease, type I diabetes, or uveitis.

1/5

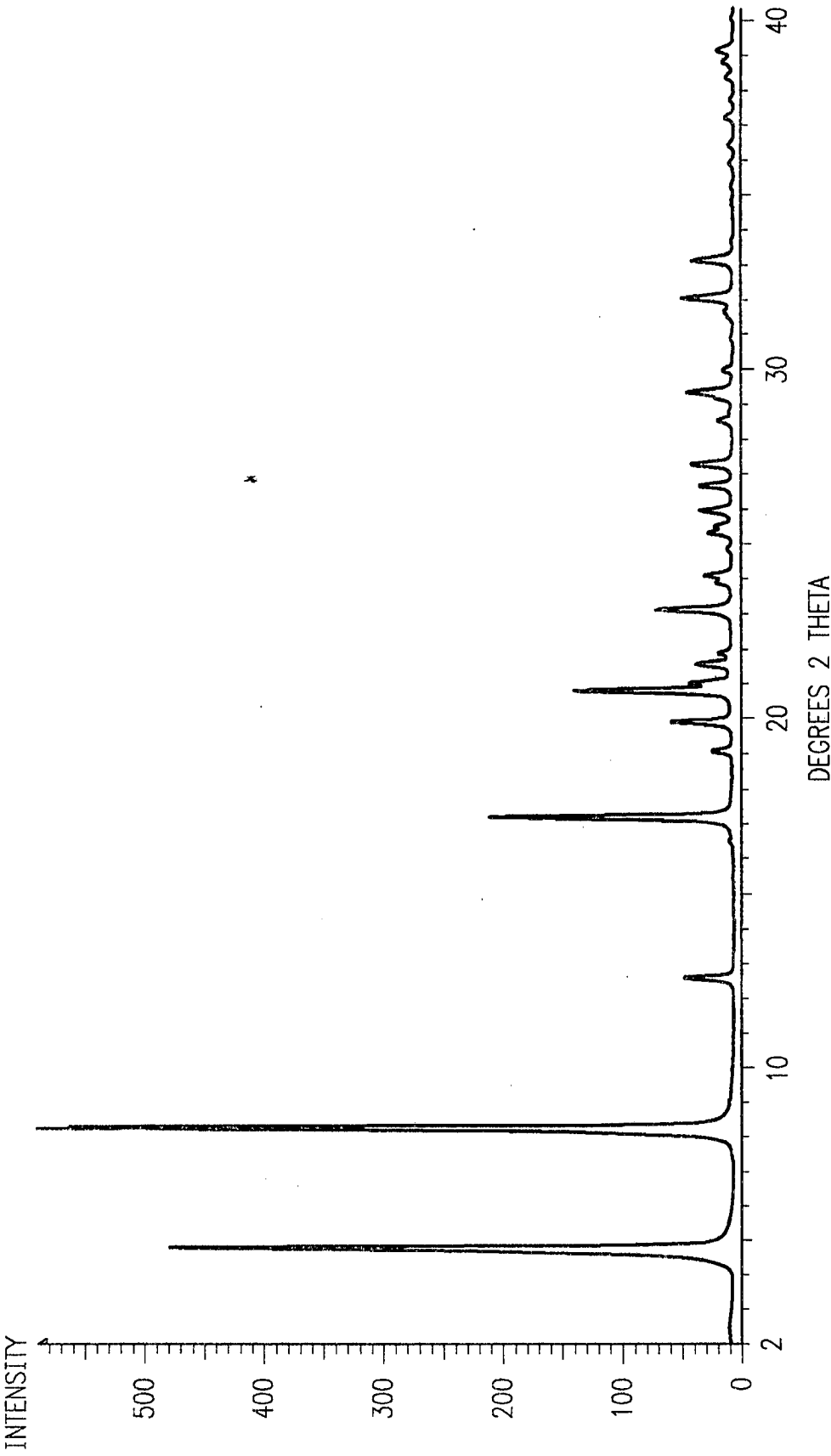


FIG. 1

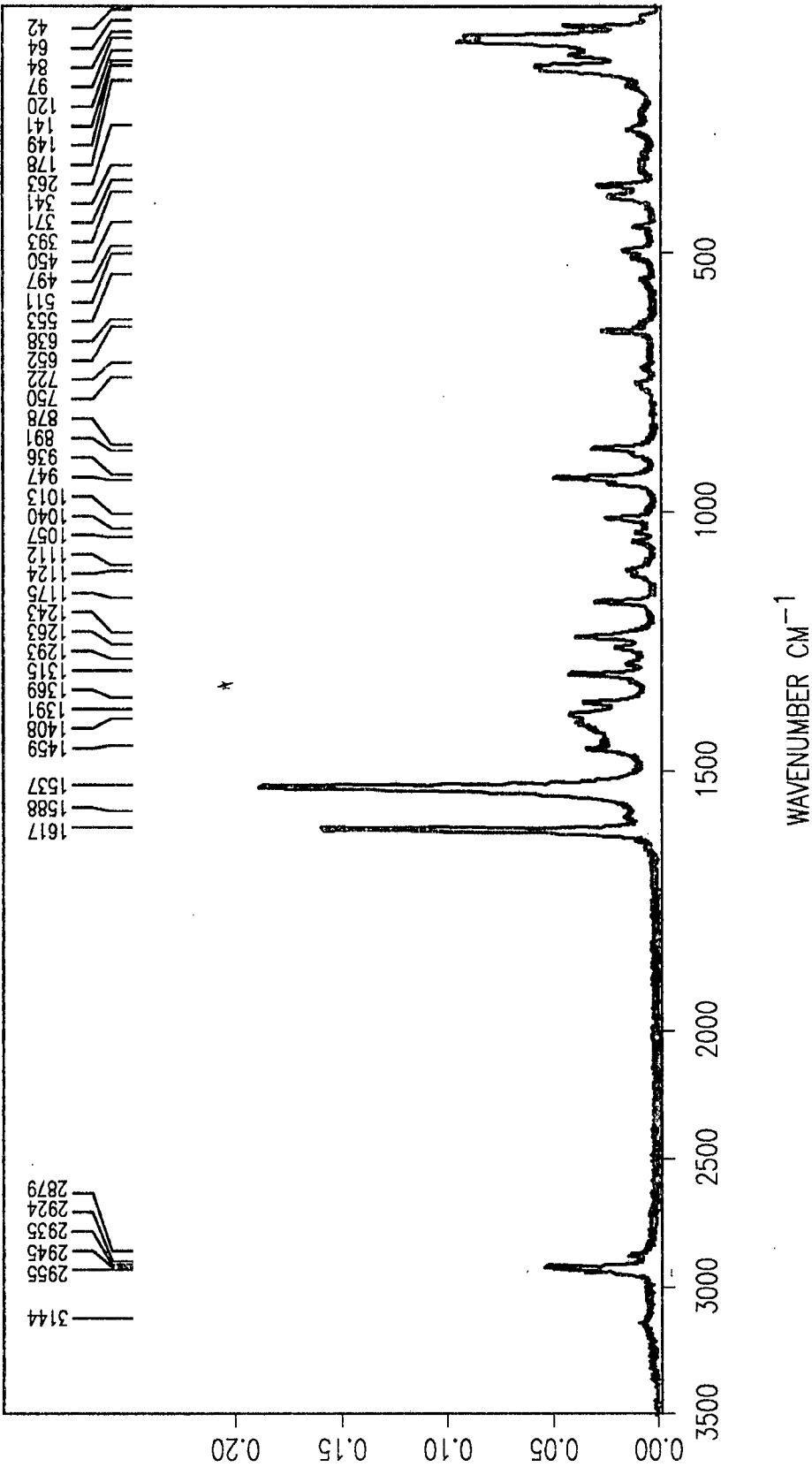


FIG. 2

3/5

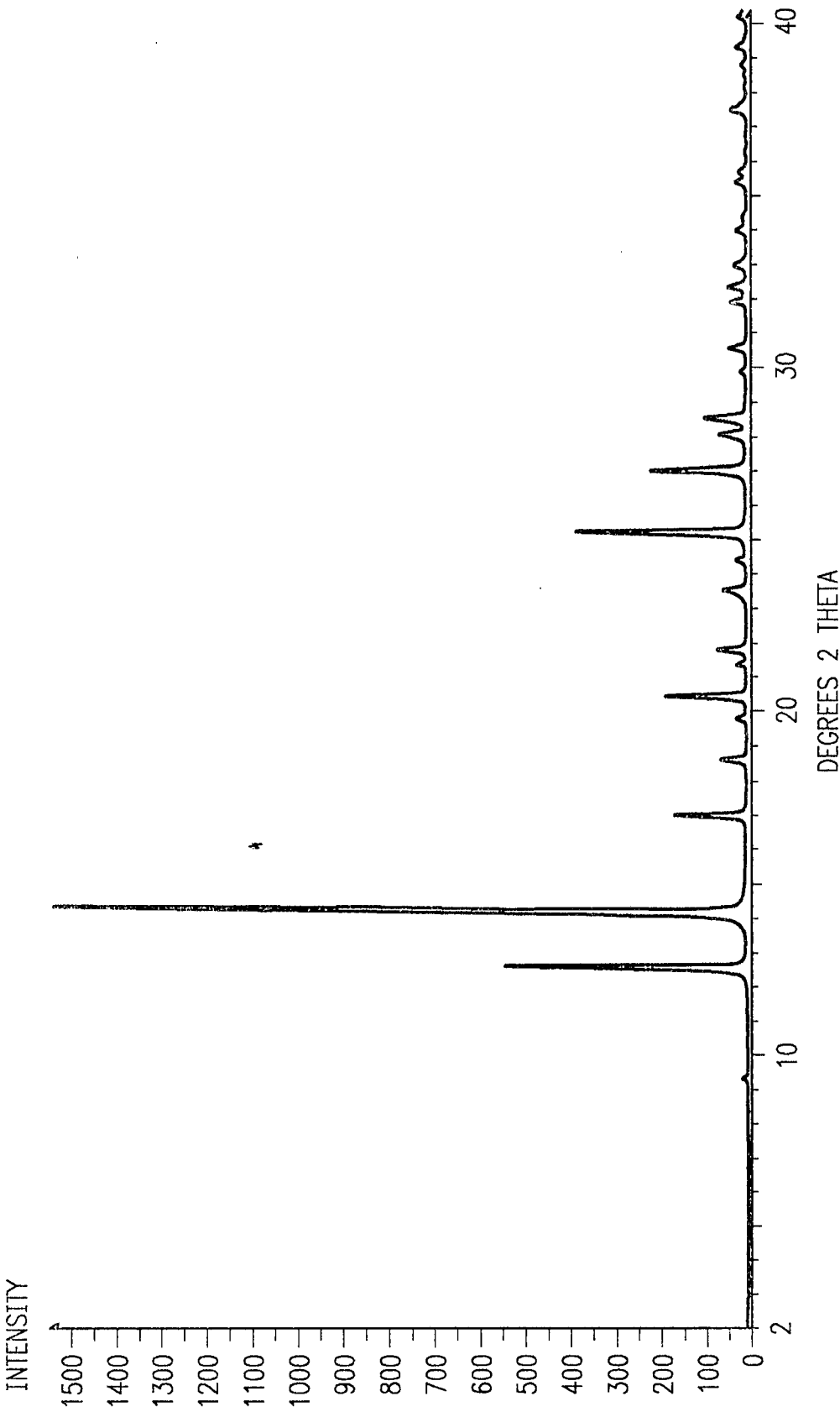


FIG. 3

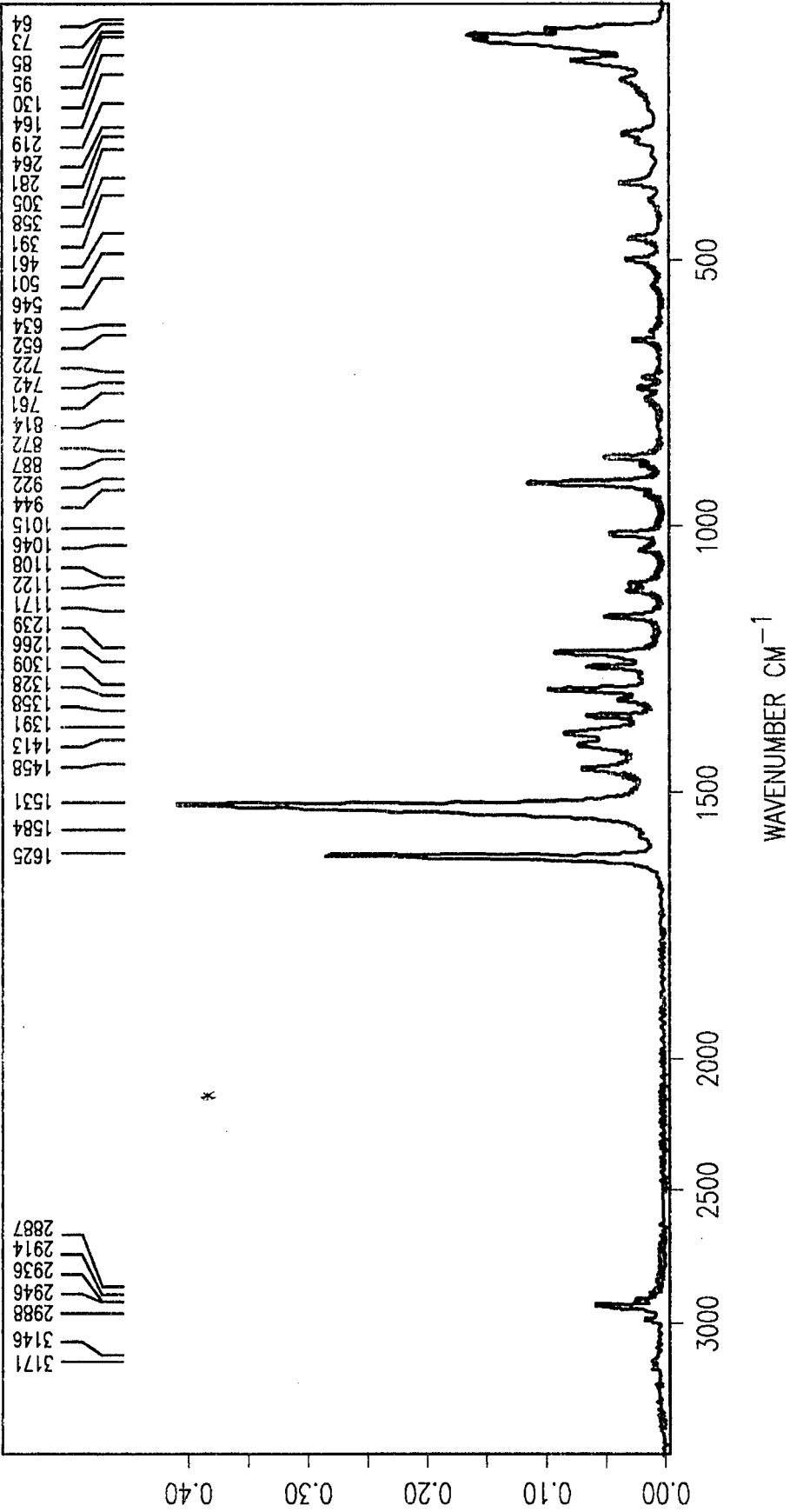


FIG. 4

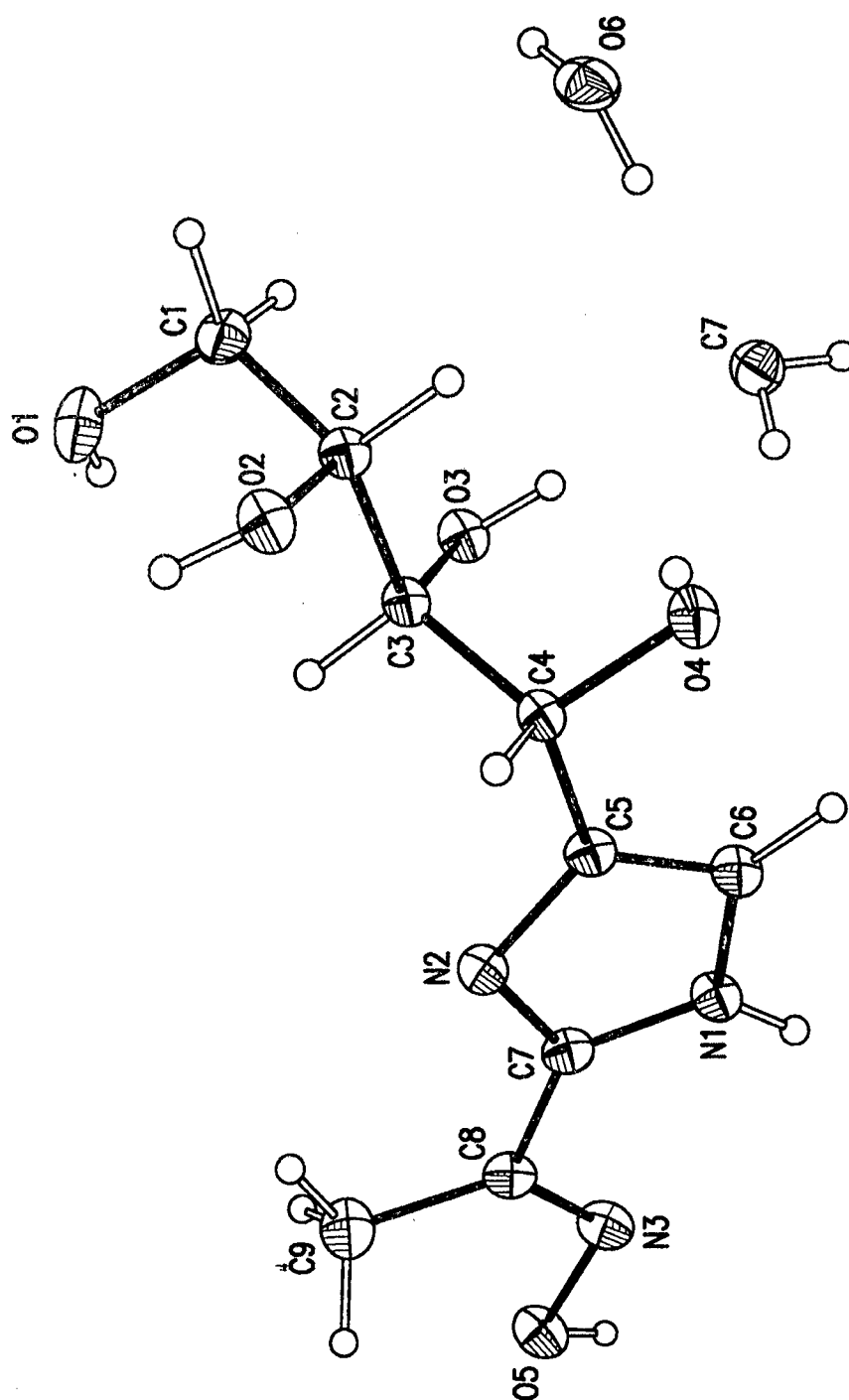


FIG. 5

**FORMAS SÓLIDAS DE (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-TETRAHIDROXIBUTIL)-1H-
IMIDAZOL-2-IL) ETANONA OXIMA**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional Estadounidense no.
5 60/923,037, presentada en Abril 12, 2007, la totalidad de la cual se incorpora aquí
como referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

10 Esta invención se relaciona con formas sólidas de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-
tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima y métodos para su uso para el
tratamiento, prevención y manejo de varias enfermedades y trastornos.

2. ANTECEDENTE

15

Diferentes formas sólidas del mismo compuesto pueden tener propiedades
sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la forma amorfa de un fármaco puede
exhibir diferentes características de disolución y diferentes patrones de
biodisponibilidad que sus formas cristalinas, las propiedades que pueden afectar
20 cómo el fármaco se puede administrar para lograr el efecto óptimo. Las formas
cristalinas y amorfas de un fármaco pueden también tener diferentes propiedades
de manipulación (por ejemplo, fluidez, compresibilidad), velocidades de disolución,
solubilidades y estabilidades, todas las cuales pueden afectar la fabricación de las
formas de dosificación. Posteriormente, el acceso a múltiples formas de un
25 fármaco es deseable por una variedad de razones. Más aún, las autoridades
reguladoras (por ejemplo, la Administración de Fármacos y Alimentos
Estadounidense) puede requerir la identificación de todas las formas sólidas (por

27

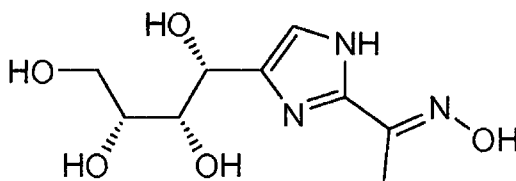
ejemplo, polimórficas) de una nueva sustancia de fármaco antes de mejorar los productos que los contiene. A. Goho, Science News 166(8): 122-123 (2004).

Los compuestos pueden existir en una o más formas cristalinas, pero la existencia y características de aquellas formas no se pueden predecir con ninguna certeza. Adicionalmente, no existe procedimiento estándar para la preparación de todas las formas polimórficas posibles de un compuesto, y aún después que un polimorfo se ha identificado, la existencia y características de otras formas solo se puede determinar mediante experimentación adicional. Id.

El compuesto (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima afecta la ruta de fosfato esfingosina-1, y se considera que es útil en el tratamiento de enfermedades tal como artritis reumatoide y diabetes tipo I. Ver Solicitud de patente Estadounidense 11/698,253 de Augeri et al, presentada en Enero 25, 2007.

3. RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se dirige, en parte, a formas sólidas novedosas de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1 H-imidazol-2-il)etanona oxima :



y sus hidratos. Las formas sólidas incluyen formas cristalinas y amorfas.

38

La invención también abarca las formas de dosificación que comprenden las formas sólidas, y métodos para su uso para el manejo, tratamiento y prevención de una variedad de enfermedades y trastornos.

5 4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Ciertos aspectos de esta invención se pueden entender con referencia a las siguientes figuras:

10 La Figura 1 proporciona un espectro de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima anhidra. El espectro se obtiene en un sistema Bruker D8 Advance utilizando radiación K α de cobre, un rango de 2-50 grados 2 Θ , un tamaño de etapa de 0.017 grados 2 Θ , y un tiempo de etapa de 103 s con un detector
15 VANTEC-1.

La Figura 2 proporciona un espectro Raman de una forma cristalina de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima anhidra. El espectro se obtiene en un espectrómetro Bruker RFS100 utilizando un Láser de
20 1064 nm Nd: YAG (10 mW) para excitación y un detector de germanio. El espectro se mide sobre el rango de 3500 - 25 cm⁻¹ con una resolución de 2 cm⁻¹.

La Figura 3 proporciona un espectro de difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima. El espectro se obtiene en un sistema Bruker D8 Advance utilizando radiación K α de cobre, un rango de 2-50 grados 2 Θ , un tamaño
25

de etapa de 0.017 grados 2θ , y un tiempo de etapa de 103 s con un detector VANTEC-1.

La Figura 4 proporciona un espectro Raman de una forma cristalina de dihidrato
5 (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima. El espectro se obtiene en un espectrómetro Bruker RFS100 utilizando un láser 1064 nm Nd: YAG (10 mW) para excitación y un detector de germanio. El espectro se mide sobre el rango de $3500 - 25 \text{ cm}^{-1}$ con una resolución de 2 cm^{-1} .

10 La Figura 5 proporciona una vista de una molécula de una estructura de cristal obtenida de un cristal único de dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima. Los elipsoides de reemplazo atómico anisotrópico para los átomos no hidrógeno se muestran en un nivel de 50% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se exhiben con un radio
15 arbitrariamente pequeño.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención se dirige, en parte, a formas sólidas novedosas de (E)-1-(4-
20 ((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima, que es un potente supresor de linfocitos circulantes.

5.1. Definiciones

25 A menos que se indique otra cosa, los términos "maneja", "manejar" y "manejo," abarca evitar la recurrencia de la enfermedad o trastorno específico en un paciente quien ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o alargamiento del

40

tiempo que un paciente quien ha sufrido de la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

5

A menos que se indique otra cosa, los términos "previene," "prevenir" y "prevención" contempla una acción que ocurre antes que un paciente empiece a sufrir de la enfermedad o trastorno específico, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos abarcan profilaxis.

10

A menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

15

A menos que se indique otra cosa, un sólido que es "sustancialmente amorfo" es sustancialmente libre del compuesto cristalino. Ejemplos de un compuesto sólido sustancialmente amorfo contienen menos de aproximadamente 20, 15, 10, 5, 3 o 1 % en peso del compuesto cristalino.

25 A menos que se indique otra cosa, un sólido que es "sustancialmente cristalino" es sustancialmente libre del compuesto amorfo. Ejemplos de un compuesto sólido

sustancialmente cristalino contienen menos de aproximadamente 20, 15, 10, 5, 3 o 1 % en peso del compuesto amorfo.

A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique otra cosa, el término "incluyen" tiene el mismo significado como "incluyen, pero no se limitan a," y el término "incluye" tiene el mismo significado como "incluye, pero no se limita a." De forma similar, el término "tal como" tiene el mismo significado como el término "tal como, pero no limitado a."

A menos que se indique otra cosa, uno o más adjetivos preceden inmediatamente una serie de sustantivos a ser constituidos cuando se aplica a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la frase "alquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido" tiene el mismo significado como "alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido."

25

Se debe notar que un grupo funcional químico que forma parte de un compuesto más grande se puede describir aquí utilizando un nombre comúnmente concedido

cuando este existe como una molécula única o un nombre comúnmente concedido como su radical. Por ejemplo, los términos "piridina" y "piridil" se les conceden el mismo significado cuando se utiliza para describir un grupo funcional adherido a otros grupos funcionales químicos. Así, las dos frases "XOH, en donde X es
5 piridilo" y "XOH, en donde X es piridina" se les conceden el mismo significado, y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

También se debe notar que si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrilla o punteadas, la
10 estructura o la porción de la estructura se interpreta como que abarca todos los estereoisómeros de este. Más aún, cualquier átomo que se muestra en un dibujo con valencias insatisfechas se asume que adhiere suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Adicionalmente, los enlaces químicos se describen con una línea sólida paralela a una línea punteada que abarca los
15 enlaces únicos o dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias permiten.

5.2. Formas sólidas

Esta invención abarca formas sólidas de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-
20 tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima.

Una modalidad de la invención abarca (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima anhidra. En una modalidad particular, el compuesto es amorfo. En otra, el compuesto es cristalino. Una forma
25 cristalina particular proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con picos a aproximadamente 4.7, 8.2, 12.5, 17.1, 19.9, 20.8, 29.3, 32.0 y/o 33.1 grados 2 θ . Como aquellos expertos en la técnica son muy consientes, las

4b

intensidades relativas de picos en un patrón XRPD pueden variar dependiendo de cómo se prepara la muestra y como se recolectan los datos. Con esto en mente, un ejemplo de un patrón XRPD de esta forma cristalina se proporciona en la Figura 1. Un ejemplo de un espectro Raman de esta forma cristalina se proporciona en la Figura 2. Otra modalidad de la invención abarca monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4- tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima. En una modalidad particular, el compuesto es amorfo. En otra, el compuesto es cristalino. Como se mide por calorimetría de exploración diferencial (DSC), una forma cristalina particular que tiene un punto de fusión de aproximadamente 153°C (pico amplio). Otra modalidad de la invención abarca dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4- tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima. En una modalidad particular, el compuesto es amorfo. En otra, el compuesto es cristalino. Una forma particular proporciona un patrón XRPD con picos de aproximadamente 12.5, 14.1, 16.9, 20.4, 25.2 y/o 27.0 grados 2 θ . Un ejemplo de un Patrón XRPD de esta forma cristalina se proporciona en la Figura 3. Un ejemplo de un espectro Raman de esta forma cristalina se proporciona en la Figura 4.

Esta invención abarca mezclas de formas amorfas y cristalinas de los compuestos descritos aquí (por ejemplo, mezclas que contienen menos de aproximadamente 50, 40, 30, 20, 10, 5 o 1 % en peso del material amorfo). también se abarcan mezclas de monohidrato y dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona oxima anhidro (por ejemplo, mezclas que contienen menos de aproximadamente 50, 40, 30, 20, 10, 5 o 1 % en peso de monohidrato o dihidrato anhidro).

5.3. Métodos de Uso

Esta invención abarca un método para modular (por ejemplo, incrementar) la cantidad de S1P en un paciente (por ejemplo, un ratón, rata, perro, gato o humano) en necesidad de este, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención (es decir, un compuesto descrito aquí).

Otra modalidad abarca un método para reducir el número de células T en la sangre de un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

10

Otra modalidad abarca un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad afectada por (o que tiene síntomas afectados por) niveles S1P, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención.

15

Otra modalidad abarca un método para suprimir la respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Otra modalidad abarca un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmune o inflamatorio, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención. Ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen espondilitis anquilosante, asma (por ejemplo, asma bronquial), dermatitis atópica, enfermedad de Behcet, enfermedad de injerto vs. anfitrión, síndrome de Kawasaki, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia gravis, polinosis, soriasis, artritis

25

45

soriática, artritis reumatoide, escleroderma, rechazo de trasplante (por ejemplo, de órgano, célula o médula ósea), diabetes tipo 1, y uveitis.

Las enfermedades y trastornos adicionales incluyen enfermedad de Addison, síndrome antifosfolípido, gastritis atrófica autoinmune, aclorhidra autoinmune, enfermedad Celiaca, enfermedad de Crohn, síndrome de Cushing, dermatomiositis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, tiroiditis Hashimoto, atrofia adrenal idiopática, trombocitopenia idiopática, síndrome de Lambert- Eaton, penfigoide, penfigus vulgaris, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, Raynauds, síndrome de Reiter, policondritis de recaída, Síndrome de Schmidt, síndrome de Sjogren, oftalmia simpática, artritis de Takayasu, arteritis temporal, tirotoxicosis, colitis ulcerativa, y granulomatosis de Wegener.

La cantidad, la ruta de administración y calendario de dosificación de un compuesto dependerá de factores tal como la indicación específica a ser tratada, prevenida, o manejada, y la edad, sexo y condición del paciente. Los papeles jugados por tales factores son bien conocidos en la técnica, y se pueden acomodar mediante experimentación de rutina. En una modalidad particular, un compuesto se administra a un paciente humano en una cantidad de aproximadamente 0.5, 1, 2.5 o 5 mpk.

5.4. Formulaciones Farmacéuticas

Esta invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Ciertas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitarias únicas adecuadas para administración oral, de mucosa (por

ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección por bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; pastas; cápsulas, tal como cápsulas de gelatina blanca elásticas; sobres; pastillas; tabletas; dispersiones; supositorios; ungüentos; 5 cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; esparadrapo; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas líquidas de dosificación adecuadas para administración oral o de mucosa a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de agua en 10 aceite, o emulsiones de aceite en agua), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para 15 administración parenteral a un paciente.

La formulación debe ser adecuada para el modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de esta invención de la degradación dentro del tubo gastrointestinal.

20 De forma similar, una formulación puede contener ingredientes que facilitan el suministro de los ingredientes activos en el sitio de acción. Por ejemplo, se pueden administrar compuestos en formulaciones liposomales, con el fin de protegerlos de las enzimas de degradación, que facilita el transporte en el sistema circulatorio, y afectan el suministro a través de las membranas celulares a sitios intracelulares.

25 La composición, forma y tipo de una forma de dosificación variará dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo

47

de una enfermedad puede contener grandes cantidades de uno o más de los ingredientes activos comprende una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades pequeñas de uno o más de los

5 ingredientes activos que comprende una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variarán una de la otra serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA

10 (1990).

5.4.1. Formas de dosificación Oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la

15 administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tal como, pero no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), pastas, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar mediante métodos de farmacia bien conocidos por aquellos

20 expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral típicas se preparan al combinar los ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente de acuerdo con

25 técnicas de composición farmacéutica convencional. Se pueden tomar excipientes de una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para administración.

Debido a su caso de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas y no acuosas estándar. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante métodos de farmacia convencionales. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan al mezclar uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego formar el producto en la presentación deseada si es necesario. Se pueden incorporar desintegrantes en formas de dosificación sólidas para facilitar disolución rápida. También se pueden incorporar lubricantes para facilitar la fabricación de las formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos).

5.4.2. Formas de dosificación Parenteral

Las formas de dosificación parenterales se pueden administrar a los pacientes mediante varias rutas que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (que incluyen inyección por bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a su administración típicamente al pasar las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizado antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Vehículos adecuados que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para inyección USP; vehículos acuosos tal como, pero no limitado a, inyección de Cloruro de Sodio, inyección de Ringer, inyección de Dextrosa, inyección de Cloruro de Sodio y Dextrosa, y inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua tal como, pero no limitado a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tal como, pero no limitado a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato bencilo.

5.4.3. Formas de dosificación transdérmica, tópica y de mucosa

Las formas de dosificación transdérmica, tópica y de mucosa incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th y 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); and *Introduction to Pharmaceutical Pharmaceutical Dosage*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación transdérmica incluyen parches "tipo reservorio" o "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y se utilizan durante un periodo específico para permitir la penetración de la cantidad deseada de los ingredientes activos. Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y de mucosa son bien conocidos por aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del

tejido particular al que se le da la composición farmacéutica o se aplicará la forma de dosificación.

Dependiendo del tejido específico a ser tratado, los componentes adicionales se pueden utilizar antes de, en conjunto con, o posterior al tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar mejoradores de la penetración para asistir en el suministro de los ingredientes activos al tejido.

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al cual se aplica la composición farmacéutica o la forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un portador disolvente, su resistencia iónica, o tonicidad se puede ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tal como estearatos también se pueden agregar a las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos para mejorar el suministro.

En este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsificante o tensoactivo, y como un agente que mejora la penetración o mejora el suministro. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos se pueden ajustar para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

6. EJEMPLOS

Aspectos de esta invención se pueden entender de los siguientes ejemplos, que no limitan su alcance.

6.1. Ejemplo 1: Preparación de Dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona Oxima Cristalino

5 A un frasco de fondo redondo de 3-L de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, una temperatura controlada y un condensador se cargan con 1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4- tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)etanona (100.0 g, 434.4 mmol), sal de ácido hidroxilamina clorhídrico (45.2 g, 1.5 equiv), acetato de sodio (53.4 g, 1.5 equiv) y metanol (grado HPLC, 1.0L, 10X). La solución anterior se

10 calienta a 65°C con agitación durante 2 h. A la mezcla luego se agrega a una solución de HCl en isopropanol (frescamente preparado por la adición lenta de 92.7 ml AcCl a 200 ml de isopropanol a 0° C, 3.0 equiv) durante 15 min y la mezcla resultante se agita a 65°C durante 3 h. La mezcla se diluye con MeOH (1.0L, 10X) y se enfría a temperatura ambiente y el cloruro de sodio precipitado se remueve

15 mediante filtración. Los sólidos se lavan con MeOH (100 ml, IX) y la solución se concentra a 40° C bajo vacío hasta que se inician los sólidos para formar (-200 ml). Luego se agrega agua (1.0 L, 10X) y los disolventes orgánicos residuales se remueven a 40° C bajo vacío. Una filtración del residuo se desarrolla para proporcionar una solución amarilla clara. A esta solución se agrega lentamente

20 50% de solución acuosa NaOH a temperatura ambiente dado que la temperatura de la mezcla no excede 40° C, hasta que el pH alcanza 7.2 (7.0 - 7.5). La solución resultante luego se calienta a 65°C para formar una solución homogénea, y se concentra bajo vacío a 65°C (60-70° C) hasta que la solución alcanza -500 ml (5X) de volumen general. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente

25 lentamente, se enfría adicionalmente a 0° C, y se agita a 0° C durante 1 h. Los sólidos se recolectan mediante filtración y se lavan con agua (0° C, 100 ml, 1X x2) para proporcionar un sólido cristalino blanco.

Al sólido húmedo anterior se agrega agua (400 ml) y la mezcla resultante se calienta a 70-80° C hasta que todo se disuelve. La solución se enfría a temperatura ambiente y luego se agita a 0° C durante 1 h. Los sólidos se recolectan mediante filtración y se lavan con agua (0° C, 100 ml, 1X x2) y luego se secan bajo vacío a 30° C durante la noche para proporcionar 99.4 g del compuesto del título.

6.2. Ejemplo 2: Preparación de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona Oxima anhidra cristalina

El sólido del Ejemplo 1 se suspende con EtOH (800 ml, 8X) y se calienta a 75°C durante 1h. La mezcla resultante se enfría a 0° C y se agita a 0° C durante 1h. El sólido blanco se recolecta mediante filtración y se lavan con EtOH (0° C, 100 ml, 1X, x2) y se seca a 50° C bajo vacío en peso constante para dar el compuesto del título.

6.3. Ejemplo 3: Preparación de Monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona Oxima cristalino

El compuesto del título se obtiene al secar el dihidrato cristalino del Ejemplo 1 bajo vacío a 50° C durante aproximadamente dos días.

6.4. Ejemplo 4: Estructura de cristal única de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona Oxima Dihidrato

S3

Una estructura de cristal única de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-Tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima dihidrato se obtiene utilizando un detector de área SMART IK CCD con un tubo sellado de foco fino, MoKa, como la fuente de radiación. La solución de estructura se obtiene utilizando software SHELXS-97 (Sheldrick, 1990), y SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) se utiliza como el programa de refinamiento. La técnica de refinamiento es la matriz completa de mínimos cuadrados en F². El buen ajuste en F² es 1.037.

La forma de cristal única exhibe las propiedades listadas en la Tabla 1, adelante.

Tabla 1. Muestra y Datos de Cristal

Hábitat de cristal	Aguja incolora		
Sistema de cristal	Triclínica		
Grupo espacio	P1		
Dimensiones celulares unitarias	a= 4.7937 (6) Å	α= 100.133 (4)°	
	b= 7.1414 (9) Å	β= 96.745 (4)°	
	c= 9.6975 (11) Å	γ= 94.557 (4)°	
Volumen	322.84 (7) Å ³		
Z	1		
Densidad (calculada)	1.447 Mg/m ³		

La Figura 5 proporciona una vista de una molécula del compuesto de la estructura de cristal. Con referencia a la Figura 5, ambas longitudes seleccionadas se proporcionan en la Tabla 2, y los ángulos de unión seleccionados se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 2. Longitudes de unión seleccionadas (Å)

O1-C1	1.425(3)	O1-H1C	0.83(7)
O2-C2	1.431(3)	O2-H2B	0.85(6)
O3-C3	1.430(3)	O3-H3B	0.84(4)
O4-C4	1.433(3)	O4-H4B	0.87(7)
O5-N3	1.407(3)	O5-H5A	0.80(5)
O6-H6B	0.86(5)	O6-H6C	0.90(6)
O7-H7A	0.87(5)	O7-H7B	0.87(5)
N1-C7	1.349(4)	N1-C6	1.373(3)
N1-H1D	0.94(4)	N2-C7	1.335(4)
N2-C5	1.386(3)	N3-C8	1.290(4)
C1-C2	1.518(4)	C2-C3	1.535(3)
C3-C4	1.537(3)	C4-C5	1.501(3)
C5-C6	1.363(4)	C7-C8	1.468(3)
C8-C9	1.485(4)		

Tabla 3. Ángulos de unión seleccionados (°)

5

C1-O1-H1C	109(4)	C2-O2-H2B	116(4)
C3-O3-H3B	114(3)	C4-O4-H4B	102(4)
N3-O5-H5A	96(4)	H6B-O6-H6C	117(5)
H7A-O7-H7B	110(4)	C7-N1-C6	107.5(2)
C7-N1-H1D	130(2)	C6-N1-H1D	122(2)
C7-N2-C5	104.8(2)	C8-N3-O5	110.6(2)
O1-C1-C2	112.2(2)	O2-C2-C1	111.1(2)
O2-C2-C3	109.52(19)	C1-C2-C3	112.8(2)
O3-C3-C2	109.7(2)	O3-C3-C4	111.3(2)
C2-C3-C4	111.67(19)	O4-C4-C5	106.7(2)
O4-C4-C3	110.7(2)	C5-C4-C3	111.2(2)
C6-C5-N2	110.2(2)	C6-C5-C4	127.1(2)
N2-C5-C4	122.7(2)	C5-C6-N1	106.0(2)
N2-C7-N1	111.5(2)	N2-C7-C8	125.9(2)
N1-C7-C8	122.6(2)	N3-C8-C7	115.0(2)
N3-C8-C9	124.8(3)	C7-C8-C9	120.2(2)

Todas las referencias (por ejemplo, patentes y solicitudes de patente) citadas anteriormente se incorporan aquí como referencia en su totalidad

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Una forma sólida sustancialmente amorfa de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima o su hidrato.
2. La forma sólida de la reivindicación 1, en donde el (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima es anhidra.
- 10 3. La forma sólida de la reivindicación 1, en donde el hidrato es un monohidrato.
4. La forma sólida de la reivindicación 1, en donde el hidrato es un dihidrato.
- 15 5. Una forma sólida sustancialmente cristalina de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima o su hidrato.
6. La forma sólida de la reivindicación 5, en donde el (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima es anhidra.
- 20 7. La forma sólida de la reivindicación 5, en donde el hidrato es un monohidrato.
- 25 8. La forma sólida de la reivindicación 5, en donde el hidrato es un dihidrato.

9. (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalina anhidra.
10. El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 4.7, 8.2 y 12.5 grados 2θ .
11. El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 17.1, 19.9 y 20.8 grados 2θ .
12. El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 29.3, 32.0 y 33.1 grados 2θ .
13. El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que es sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 1.
14. El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro Raman que es sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 2.

15. Monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino.
- 5 16. Dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino.
- 10 17. El dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 12.5, 14.1 o 16.9 grados 2θ .
- 15 18. El dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 20.4, 25.2 y 27.0 grados 2θ .
- 20 19. El dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima de la reivindicación 16, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que es sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 3.
- 25 20. El dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16, que tiene un espectro Raman que es sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 4.

21. El dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16, que es triclinico y ocupa un grupo de espacio P1.
- 5 22. Una composición que comprende la forma sólida de la reivindicación 1 o 5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
23. Una composición que comprende la (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalina anhidra de la
10 reivindicación 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
24. Una composición que comprende el monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la
15 reivindicación 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
25. Una composición que comprende el dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la
reivindicación 16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 26. Una forma de dosificación unitaria única que comprende la forma sólida de la reivindicación 1 o 5.
27. Una forma de dosificación unitaria única que comprende la (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima
25 cristalina anhidra de la reivindicación 9.

28. Una forma de dosificación unitaria única que comprende el monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 15.

5 29. Una forma de dosificación unitaria única que comprende el dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16.

10 30. Un método para reducir el número de linfocitos circulantes en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la forma sólida de la reivindicación 1 o 5.

15 31. Un método para reducir el número de linfocitos circulantes en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalina anhidra de la reivindicación 9.

20 32. Un método para reducir el número de linfocitos circulantes en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 15.

25 33. Un método para reducir el número de linfocitos circulantes en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16.

34. Un método para modular la cantidad de S1P en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la forma sólida de la reivindicación 1 o 5.
- 5 35. Un método para modular la cantidad de S1P en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalina anhidra de la reivindicación 9.
- 10 36. Un método para modular la cantidad de S1P en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 15.
- 15 37. Un método para modular la cantidad de S1P en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16.
- 20 38. Un método para suprimir la respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la forma sólida de la reivindicación 1 o 5.
- 25 39. Un método para suprimir la respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de la (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalina anhidra de la reivindicación 9.

40. Un método para suprimir la respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 15.

41. Un método para suprimir la respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16.

42. Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmune o inflamatorio, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de la forma sólida de la reivindicación 1 o 5.

43. Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmune o inflamatorio, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de la (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalina anhidra de la reivindicación 9.

44. Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmune o inflamatorio, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva del monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 15.

45. Un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno autoinmune o inflamatorio, que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva del dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16.

46. El método de una de las reivindicaciones 42-45, en donde la enfermedad o trastorno autoinmune o inflamatorio es artritis reumatoide, enfermedad de injerto vs. anfitrión, diabetes tipo I, o uveitis.

63

FORMAS SÓLIDAS DE (E)-1 -(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-TETRAHIDROXIBUTIL)-
1H-IMIDAZOL-2-IL) ETANONA OXIMA

Se describen formas sólidas amorfas y cristalinas de (E)-M-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima. Estas formas sólidas específicas
5 se pueden utilizar como moduladores fosfato de esfingosita-1 para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

64

1/5

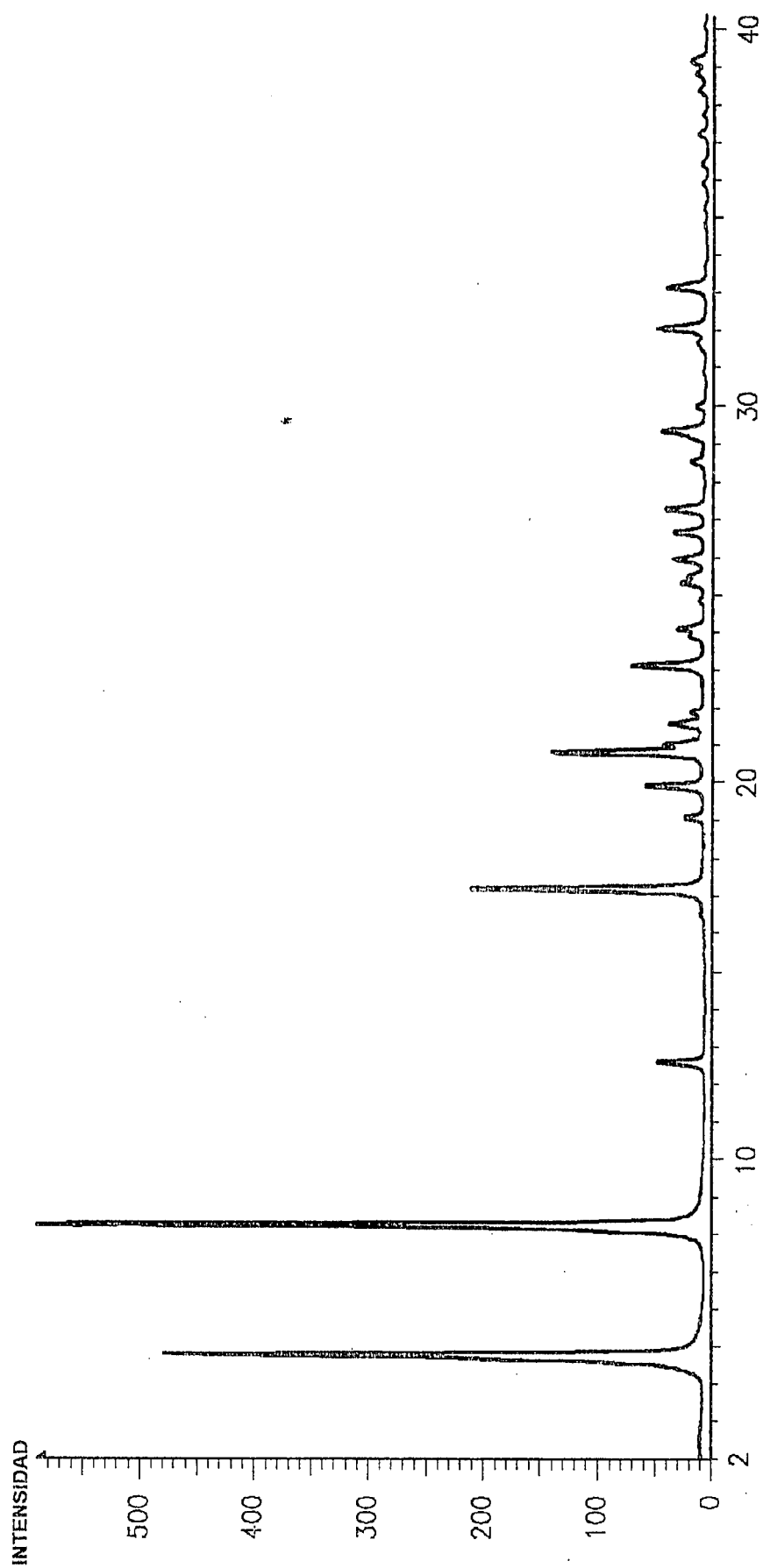
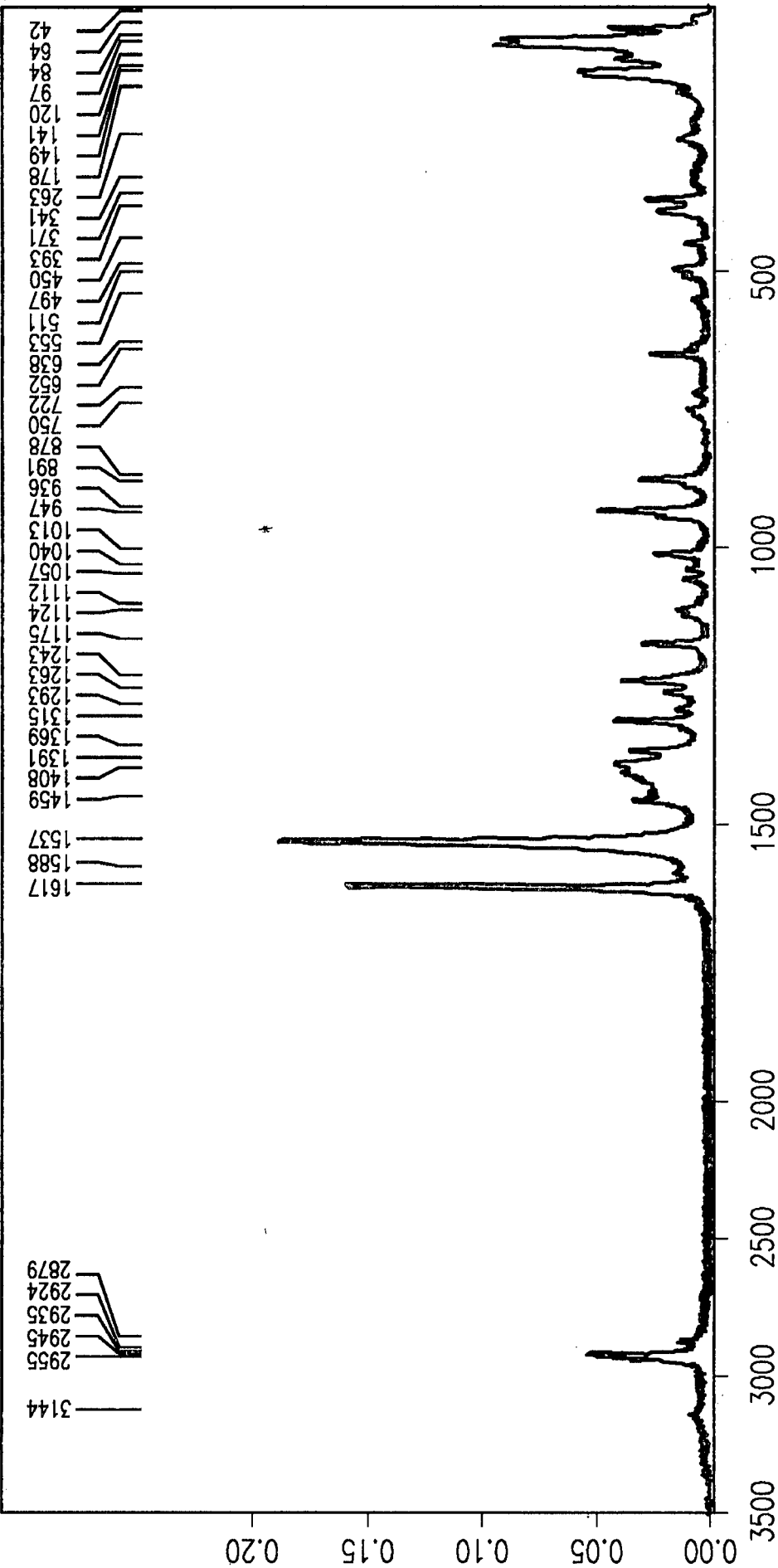


FIG. 1

65

2/5

5
10
15
20
25



NÚMERO DE ONDA CM⁻¹

FIG. 2

3/5

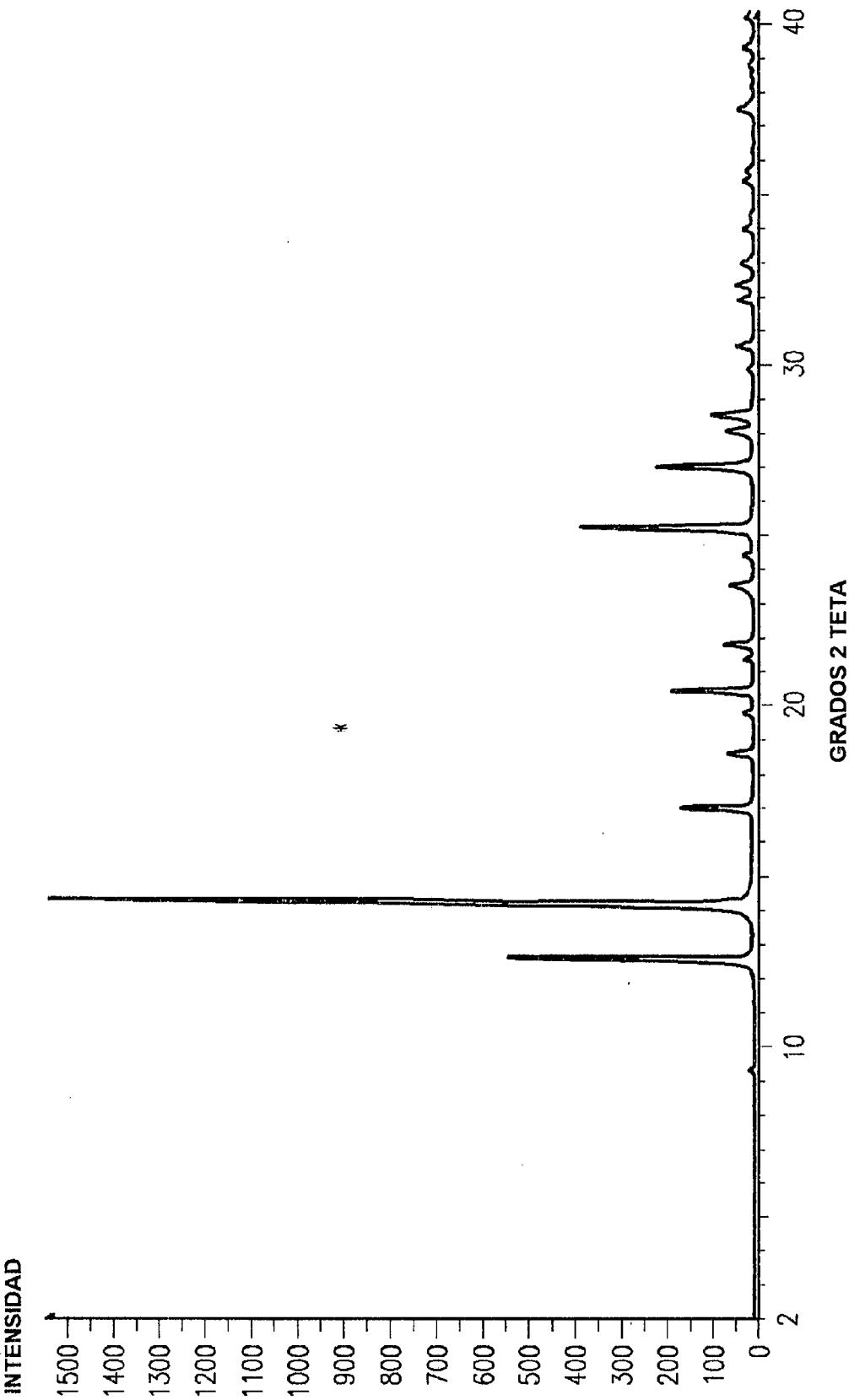


FIG. 3

CF

4/5

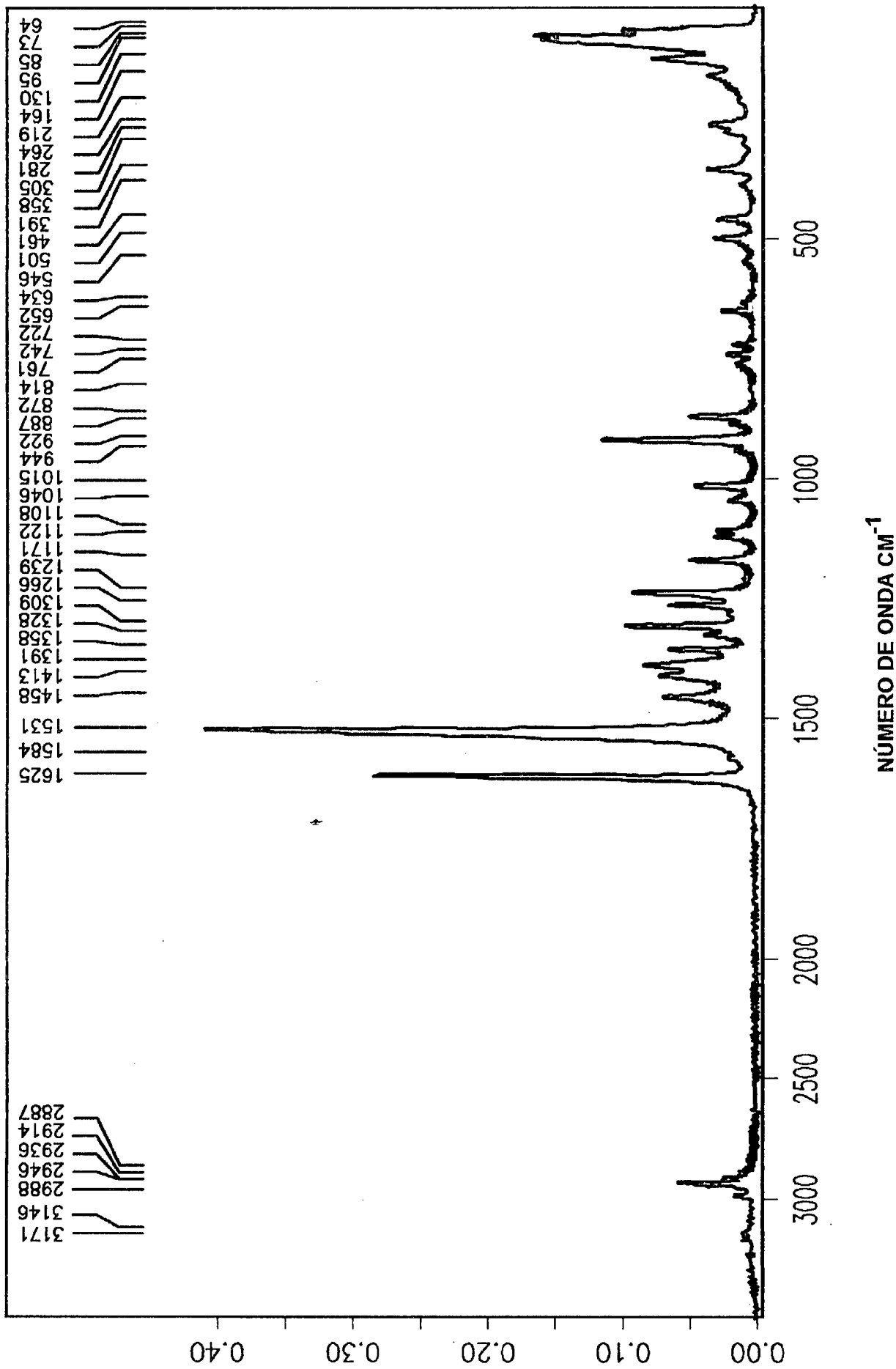


FIG. 4

5/5

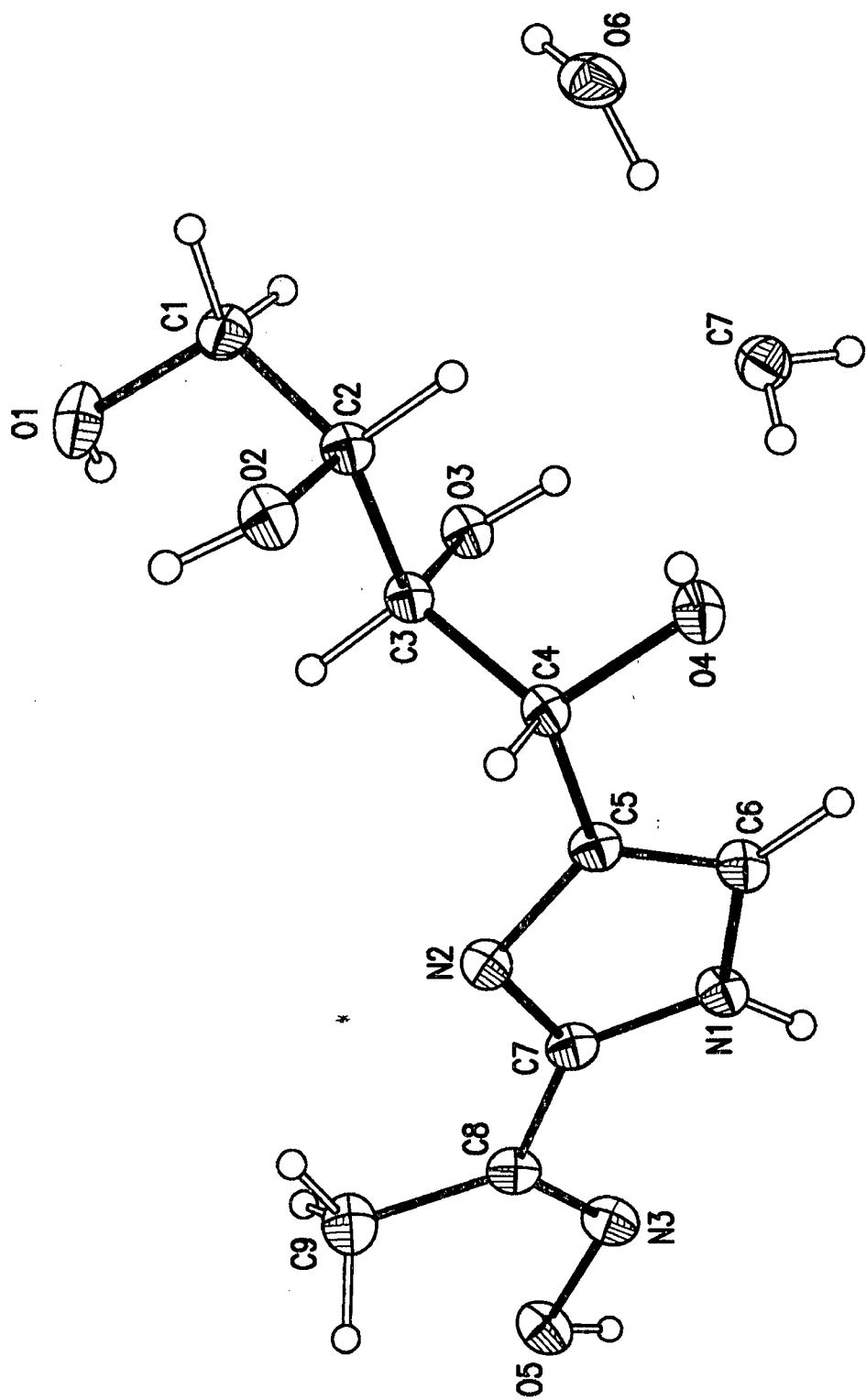


FIG. 5

69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/060036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D233/64 A61K31/4164 A61P29/00 A61P37/00		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/100617 A (LEXICON GENETICS INC [US]; AUGERI DAVID J [US]; BAGDANOFF JEFFREY [US]) 7 September 2007 (2007-09-07) cited in the application Claims 1-119; example 6.4	1-46
A	WO 97/46543 A (UNIV WOLLONGONG [AU]; PYNE STEPHEN GEOFFREY [AU]; UNG ALISON THAVARY [AU]) 11 December 1997 (1997-12-11) Claims 1-43; Formulae (I), (II), (V); examples	1-46
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 July 2008		Date of mailing of the international search report 14/08/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/060036

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HALWEG K M ET AL: "A CONVENIENT SYNTHESIS OF 2-ACETYL-4(5)-(1(R),2(S),4-TETRAHYDROXYBUTYL)-IMIDAZOLE" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 50, no. 7, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1134-1136, XP002446300 ISSN: 0022-3263 Formula (I); 1st paragraph	1-46
A	BRITAIN ET AL: "Polymorphism in Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, XX, XX, 1 January 1999-(1999-01-01), pages 235-238, XP002278123 the whole document	1-46

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/060036

Box No. 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 30-46 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No

PCT/US2008/060036

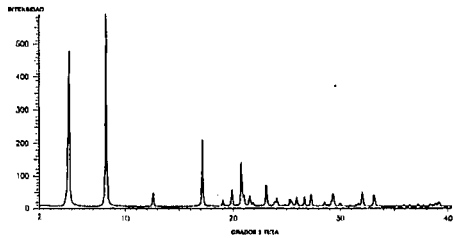
Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2007100617	A	07-09-2007	US	2007208063 A1	06-09-2007
WO 9746543	A	11-12-1997	AU	2881797 A	05-01-1998
			ZA	9704811 A	30-12-1997

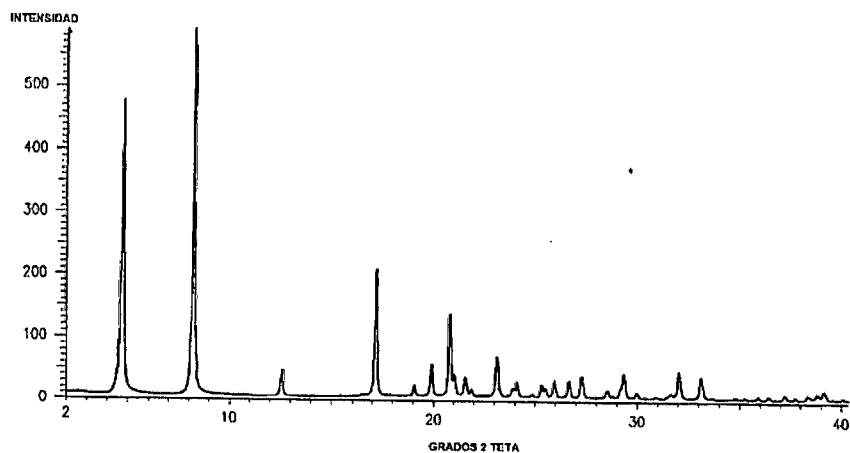
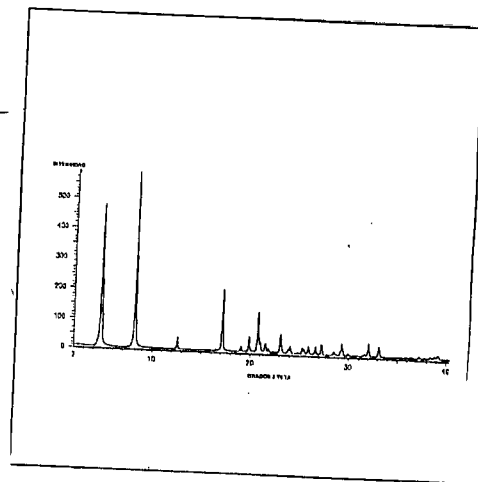
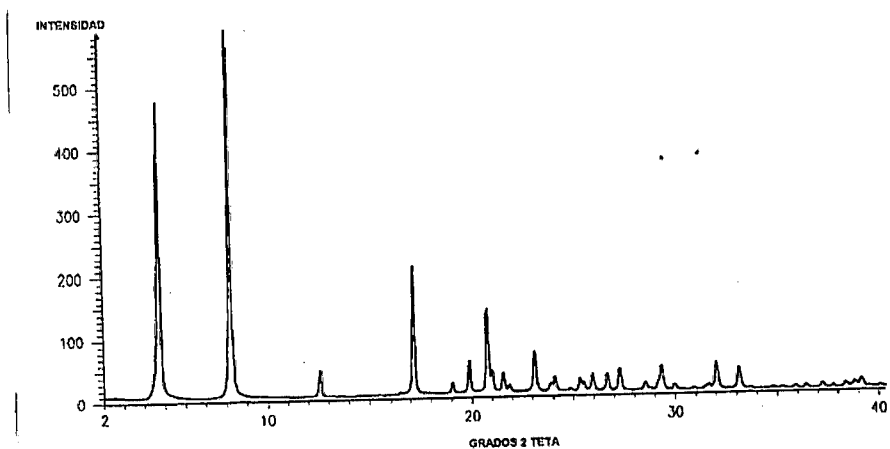
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 233/064	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/923,037	(32) Fecha 12/04/2007	(33) País US
		(72) Inventor(es) WENXUE WU Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/11/2009		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/10/2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 11/04/2008		N° publicación: WO 2008/128045 A1	
No. de solicitud PCT/US2008/060036			
(54) Titulo: FORMAS SÓLIDAS DE (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-TETRAHIDROXIBUTIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL) ETANONA OXIMA			

Reivindicación(es):

- Una forma sólida sustancialmente amorfa de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima o su hidrato.
- La forma sólida de la reivindicación 1, en donde el (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima es anhidra.
- La forma sólida de la reivindicación 1, en donde el hidrato es un monohidrato.
- La forma sólida de la reivindicación 1, en donde el hidrato es un dihidrato.
- Una forma sólida sustancialmente cristalina de (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima o su hidrato.
- La forma sólida de la reivindicación 5, en donde el (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima es anhidra.
- La forma sólida de la reivindicación 5, en donde el hidrato es un monohidrato.
- La forma sólida de la reivindicación 5, en donde el hidrato es un dihidrato.
- (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalina anhidra.
- El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 4.7, 8.2 y 12.5 grados 2θ.
- El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 17.1, 19.9 y 20.8 grados 2θ.

- El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 29.3, 32.0 y 33.1 grados 2θ.
- El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que es sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 1.
- El (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino anhidro de la reivindicación 9, que tiene un espectro Raman que es sustancialmente el mismo como el que se muestra en la Figura 2.
- Monohidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino.
- Dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino.
- El dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 12.5, 14.1 o 16.9 grados 2θ.
- El dihidrato (E)-1-(4-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)-etanona oxima cristalino de la reivindicación 16, que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que comprende picos de aproximadamente 20.4, 25.2 y 27.0 grados 2θ.





fs

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 72,635
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112459-00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:05:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106430870	28/09/2009	37,061,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANT	872,000.00

TOTAL : \$ 872,000.00

SON: OCHOCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020 17128-041-004-5

16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 72,598
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-112459- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:05:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106430870	28/09/2009	37,061,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
		TOTAL :	\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:17128-841-004-5



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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fi



No. 09-112459- -00000-0000

Fecha: 2009-10-09 16:05:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LEXICON PHARMACEUTICALS, INC

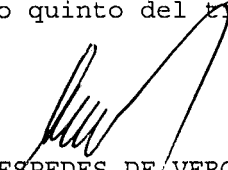
REFERENCIA	Radicación No.	09 112459
	Solicitud internacional	PCT/US2008/060036
	Fecha inicio fase nacional	12/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13374

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 NOV. 2009
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia