

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-169887- -00000-0000

Fecha: 2011-12-09 17:12:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROCESO PARA OPTIMIZAR EL TAMAÑO DE PARTÍCULAS DE
UN INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO POR CRISTALIZACIÓN.

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 09 de Diciembre de 2011

P2011/000178

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000178

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH.**Dirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am RheinNacionalidad o Domicilio: AlemaniaLugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
ColombiaTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: Soojin KIM.Dirección: 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut
06877-0368, Estados Unidos de America.Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/036503Fecha Mayo 28, 2010Publicación Internacional No. WO 2010/141333Fecha Diciembre 09, 2010

6

**Título (54) PROCESO PARA OPTIMIZAR EL TAMAÑO DE PARTÍCULAS DE UN
INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO POR CRISTALIZACIÓN.**Clasificación Internacional (51) C07D 471/04.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 03, 2009

(31) Número de Solicitud

61/183,615

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Diciembre de 2011

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 11-009.242

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 119863

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 16:40:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396100	09/12/2011	2.284.000.00

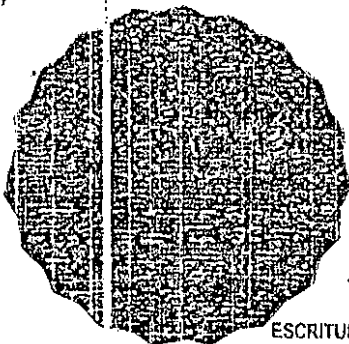
*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-169887- -00000-0000
Fecha: 2011-12-09 17:12:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58



ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

TESTIMONIO

K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

=====

INTRODUCCION =====
EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI; MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE
ESTA CAPITAL. =====

COMPARECEN: =====
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE
PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE
SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD
NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS
FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. ====
LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y
CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO
UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJOS RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR
LITERAL ES COMO SIGUE: =====

MINUTA: =====
SEÑOR NOTARIO: =====
SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA
IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA,
OCUPACION ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPUBLICA DE PANAMA N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN
REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS
LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGUN PODER
OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL
SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL
APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES: =====
PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA
CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM
RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==
SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE
REPRESENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO
CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARIA Y
TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACION, OBTENCION, DEFENSA Y HACER RESPETAR
TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS
COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCION DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCION DE SECRETOS EMPRESARIALES,
DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES
COMO PROPIEDAD INTELECTUAL. =====

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSión, ALLANARSE A LA PRETENSión, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. =====

AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =====

LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE. =====

ABOGADO QUE AUTORIZA, UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE. =====

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCION OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. N° 1446/2010

por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Estados Unidos, S.R.L. - Lima - Perú - Tel: (511) 463-1059 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4845
mario.gino@benvenuto.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Maria Ana Montegudo Medina
Notaria Publica Maternidad
Registro III N° 105

TESTIMONIO

TRA. N° TOI 0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
numero HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el numero HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(Firmado ilegible)

Notario Publico.

Maria Ana Montegudo Medina
Notaria Publica Maternidad
Registro III N° 105

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original.

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a) Alfredo Arecco-Sabllich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares / sello

La infrascripta, Traductora Pública Juramentada, certifica que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma castellano adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en Lima a los 26 días del mes de Julio de 2010.

Mary Ann Montesdego-Molina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia Adria Huérfano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 988 - Lima 11 - Perú - Telés.: (511) 460-1859 e (511) 463-1167 o Fax: (511) 463-4548.
maemmi@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cía.] Sr. (a) [insertar nombre del representante de la cía.], a favor de FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina; para, el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, lemas, conexiones, nombres comerciales, protección de datos de prueba, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de marcas de calidad, o seguimiento de procedimientos en materia tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual o indistintamente y gozarán de las siguientes facultades: tales como demandar, recibir, contestar demandas y reconventionales, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, repeticiones u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, renunciar a los derechos de registro sobre un elemento de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspeccionales, ratificar los actos judiciales procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUME, grants to FERNÁNDEZ DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, recursos, repeticiones and oposiciones, to withdraw the registration of an industrial property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annualities, request testimonies, to accept in total or part the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contested pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular proceedings and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 13th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUME
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvvenuto.com

9

Notario Público Dr. Roberto Mungai
Arequipa, N.º 1667 / 1668 / 1669

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

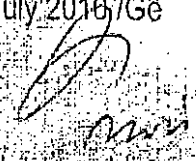
- Dr. Michael K o m p t e r, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian H a u k e, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

It is herewith certified that Boehringer Ingelheim International GmbH is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063 as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of Boehringer Ingelheim International GmbH.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 / Ge


Notary public

MAINTENIMIENTO DEL REGISTRO DE LA PROPIEDAD

TESTIMONIO

AL DORSO:

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Heintskill im Einzelheim am Rhön
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hiêrdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenrechnung:
Gebühr für die Erstellung
der Legalisation

Wert: 50.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz: 16.07.10

Horst Heintskill
Horst Heintskill
Amtsinspektorin

Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
in Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht



CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUEGO REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Orden: 0363
Nº de Asistencia: A9A
Nº de Hoja: 22-2
Derechos percibidos: 33,00 €
Franco del Memento: 20 de Julio de 2010



Alfredo Arecco Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Cónsul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR
Legalización Nº: 092726
Se legaliza la firma que antecede del Sr(a):
Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Maribel del Rosario Linares Joly
Maribel del Rosario Linares Joly
Departamento de Legalización
Derecho de Asistencia Consular
LIMA 27 JUL 2010

Mario Gino Benvenuto Murguía

ABOGADO EN EL REGISTRO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO.

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTICULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO:

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74.- FACULTADES GENERALES. LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO."

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75.- FACULTADES ESPECIALES. SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENCIÓNES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESA LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE."

CONCLUSION:

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA.

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL.

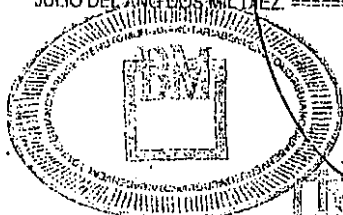
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE.

FIRMADO: JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.

EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ.

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA.

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LA LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ.



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
INTERNO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:
que los sellos que anteceden en esta foja
son del (la) Notario(a) de Lima,

Benvenuto Murguía

Nº 116766 Fecha 26 JUL 2010

Señal del Notario(a) más no el contenido

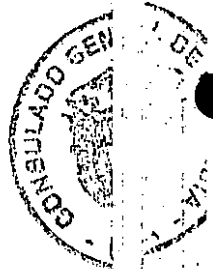


Av. Juan de Arona 116766, Miraflores Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Teléfono: 719 - 1669 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Adrián
Adrián Gutiérrez Adrián
FISCAL



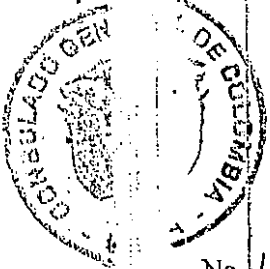
Este carné está en blanco. Cualquier
uso que se haga carece de valor



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización No. 109877
En legación la fecha que aparece del Sr. (n)
Lucas P. Fernández R.
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Adela
Julia Adela Morán de Duque
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

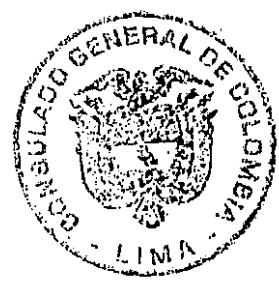
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECCION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba las funciones allí indicadas.

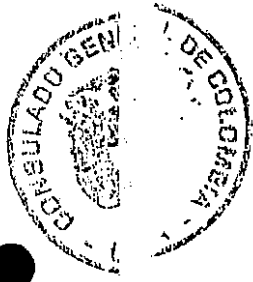
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Sam
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 02 A 1:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIR MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAMPARA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 December 2010 (09.12.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/141333 A1

PCT

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/036503

(22) International Filing Date:
28 May 2010 (28.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/183,615 3 June 2009 (03.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (DE/DE); Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim -
(DE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): KIM, Soojin
[US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Con-
necticut 06877-0368 (US).

(74) Agents: MORRIS, Michael P. et al.; Boehringer Ingel-
heim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

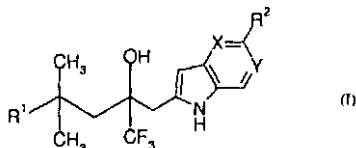
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR OPTIMIZING THE PARTICLE SIZE OF AN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT BY CRYSTALLIZATION



(57) Abstract: A process to crystallize uniform small particles of a compound of Formula (I) with narrow particle size distribution and excellent powder characteristics that facilitate the formulation process and optimal drug product performance, wherein the compound of Formula (I): is wherein R¹, R², and R³ are as described herein.

WO 2010/141333 A1

**PROCESS FOR OPTIMIZING THE PARTICLE SIZE
OF AN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT BY CRYSTALLIZATION**

Field of the Invention

- 5 The present invention relates to a method for optimizing the particle size of an active pharmaceutical ingredient (API) by crystallization that provides advantages over milling in terms of powder characteristics and particles uniformity.

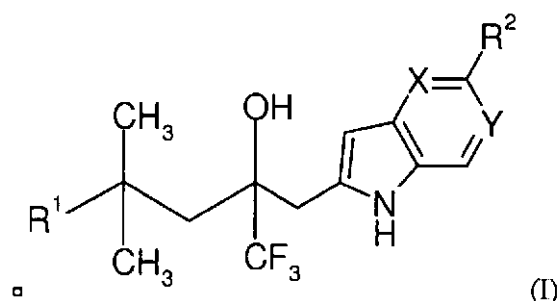
Background of the Invention

- 10 Crystallization is a critical operation in the manufacture of pharmaceutical compounds. The crystallization process as part of the synthesis of an API affects the API crystal properties such as purity, polymorphic form, and particle size. Optimization of the crystallization process is important for API product quality as well as for process efficiency and high yield. Crystal properties also significantly impact the downstream
15 processing. Another important aspect of crystallization development involves particle engineering to obtain desired particle size to meet the biopharmaceutical performance requirements.

- For poorly soluble compounds, it is imperative to have small particle size in order to
20 obtain maximum surface area and thus dissolution rate, which is usually a critical factor in improving bioavailability. It is not common or straightforward to achieve particle size uniformly below 10-20 μm by crystallization. Hence, many compounds are jet-milled to 10-20 μm , an expensive and highly energy intensive operation. Furthermore, oftentimes milled particles show non-uniform particle size distribution, poor powder flow, and low
25 bulk density which cause difficult powder handling, formulation blending, and poor product content uniformity of drug product.

Summary of the Invention

- This invention is a process to consistently crystallize uniform small particles of a
30 compound of Formula (I) with narrow particle size distribution and excellent powder characteristics that facilitate the formulation process and optimal drug product performance. The compound of Formula (I) is



wherein:

R¹ is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C₁-C₅ alkyl, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R² is C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH or N; and

Y is CH or N,

wherein X and Y are not both CH,

or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

R¹ is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C₁-C₅ alkyl, aminocarbonyl, C₁-C₅

alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

5

R² is C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

10

X is CH; and

Y is N,

15

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Yet another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

20

R¹ is an aryl group, optionally substituted with one, two, or three substituent groups independently selected from C₁, C₂, or C₃ alkyl, aminocarbonyl, halogen, and C₁, C₂, or C₃ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

25

R² is C₁, C₂, or C₃ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH; and

30

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Yet another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

5 R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo, and C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

10 R^2 is C_1 , C_2 , or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

15 Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Still another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein:

20

R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo, and C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

25

R^2 is C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

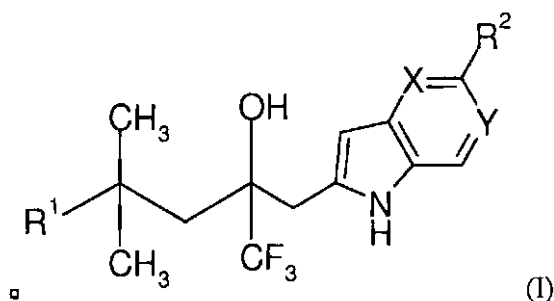
30

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

Yet another aspect of the invention includes compounds of Formula (I) wherein the crystals of the compound of Formula (I) is 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-
 5 *c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal, and other compounds mentioned herein.

The invention comprises a process for crystallizing a compound of Formula (I)



10 wherein:

R¹ is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C₁-C₅ alkyl, aminocarbonyl, C₁-C₅ alkylaminocarbonyl, C₁-C₅ dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C₁-C₅ alkylaminosulfonyl, C₁-C₅ dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and
 15 C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R² is C₁-C₅ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, optionally independently substituted with one, two, or three substituent
 20 groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

25 X is CH or N; and

Y is CH or N,

wherein X and Y are not both CH,

or any of the other compounds of Formula (I) disclosed herein, or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof, the process comprising:

5

(a) dissolving the free base of the compound of Formula (I) in a primary organic solvent to obtain a first solution;

(b) adding an acid to the first solution to obtain a second solution;

10

(c) combining an organic antisolvent with the second solution to obtain a third solution, wherein the antisolvent is miscible with the primary organic solvent and in which the compound of Formula (I) has a lesser solubility than in the primary organic solvent;

15

(d) achieving supersaturation of the compound of Formula (I) in the third solution to obtain a supersaturated fourth solution; and

(e) obtaining crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

20

In another aspect, the primary organic solvent is a polar organic solvent, for example, MEK, 2-butanone, acetic acid, or a mixture thereof, preferably MEK. In yet another aspect, the acid is a strong acid, preferably an inorganic acid, such as phosphoric acid. In an additional aspect, the organic antisolvent is a nonpolar organic solvent, such as an alkane or cycloalkane, preferably heptane, cyclohexane, methylcyclohexane, or butyl acetate. Preferably, the ratio of the solubility of the compound of Formula (I) in the primary organic solvent to organic antisolvent is, for example, at least 3:1; at least 5:1; at least 10:1; or at least 20:1.

25

30

In another aspect, steps (c) and (d) are achieved by adding the solution in step (b) to the organic antisolvent at a temperature of 0°C to 40°C, and preferably the organic antisolvent includes seed crystals of the desired crystal structure of the compound of

Formula (I). In another aspect, step (d) is achieved by one or more of the following: adding additional amounts of the organic antisolvent, reducing the temperature, and removing the primary organic solvent. In yet another aspect, step (e) is accomplished by introducing seed crystals to the supersaturated solution of step (d). In a further aspect, the process further comprises (f) adding additional antisolvent to increase the yield of the crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof. In another aspect, the process occurs at a temperature of about 20°C to about 60°C, about 40°C to about 60°C, about 30°C to about 50°C, about 50°C to about the refluxing temperature of the fourth solution; or about 50°C.

10

In another aspect, the third solution includes water, preferably about 0.01 wt% to about 0.5 wt% water in the solution of compound of Formula (I), measured by Karl-Fischer titration (KF), or the water present is from about 0.5 wt% to about 1.2 wt%, or the water present is from about 1.2 wt% to about 2.0 wt%. In yet another aspect, the water present is selected so that the crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof has a D90 of about 5 µm to about 80 µm, or about 10 µm to about 30 µm, or about 30 µm to about 70 µm, or any other particle size distribution value or range of values disclosed herein.

20 **Brief Description of the Figures**

Figure 1 shows crystals with D90=6 µm from crystallization with 0.1 wt% water (scale bar = 50 µm);

Figure 2 shows crystals with D90=26 µm from crystallization with 1.1 wt% water (scale bar = 50 µm);

Figure 3 shows crystals with D90=50 µm from crystallization with 2.0 wt% water (scale bar = 100 µm); and

Figure 4 shows scanning electron microscope (SEM) micrographs of crystals produced from different supersaturation conditions and different water contents.

Detailed Description of the Invention

Definition of Terms and Conventions Used

Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. As used in the specification and appended claims, however, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated and the following conventions are adhered to.

A. Chemical Nomenclature, Terms, and Conventions

In the groups, radicals, or moieties defined below, the number of carbon atoms is often specified preceding the group, for example, C₁-C₁₀ alkyl means an alkyl group or radical having 1 to 10 carbon atoms. In general, for groups comprising two or more subgroups, the last named group is the radical attachment point, for example, "alkylaryl" means a monovalent radical of the formula Alk-Ar-, while "arylalkyl" means a monovalent radical of the formula Ar-Alk- (where Alk is an alkyl group and Ar is an aryl group). Furthermore, the use of a term designating a monovalent radical where a divalent radical is appropriate shall be construed to designate the respective divalent radical and vice versa. Unless otherwise specified, conventional definitions of terms control and conventional stable atom valences are presumed and achieved in all formulas and groups.

The terms "alkyl" or "alkyl group" mean a branched or straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon monovalent radical. This term is exemplified by groups such as methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-methylethyl (isopropyl), *n*-butyl, *n*-pentyl, 1,1-dimethylethyl (*tert*-butyl), and the like. It may be abbreviated "Alk".

The terms "aminocarbonyl", "alkylaminocarbonyl" and "dialkylaminocarbonyl" mean a monovalent radical of the formula R₂NC(O)-, where each R is independently hydrogen or lower alkyl.

The terms "alkylamino" or "alkylamino group" mean a monovalent radical of the formula (Alk)NH-, where Alk is alkyl. Exemplary alkylamino groups include methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino, *tert*-butylamino, and the like.

The terms “dialkylamino” or “dialkylamino group” mean a monovalent radical of the formula (Alk)(Alk)N-, where each Alk is independently alkyl. Exemplary dialkylamino groups include dimethylamino, methylethylamino, diethylamino, dipropylamino, ethylpropylamino, and the like.

The terms “substituted amino” or “substituted amino group” mean a monovalent radical of the formula -NR₂, where each R is independently a substituent selected from hydrogen or the specified substituents (but where both Rs cannot be hydrogen). Exemplary substituents include alkyl, alkanoyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, and the like.

The terms “halogen” or “halogen group” mean a fluoro, chloro, bromo, or iodo group.

The term “halo” means one or more hydrogen atoms of the group are replaced by halogen groups.

The terms “aryl” or “aryl group” mean an aromatic carbocyclic monovalent or divalent radical of from 6 to 14 carbon atoms having a single ring (e.g., phenyl or phenylene) or multiple condensed rings (e.g., naphthyl or anthranyl). Unless otherwise specified, the aryl ring may be attached at any suitable carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable carbon atom which results in a stable structure. Exemplary aryl groups include phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, indanyl, indenyl, biphenyl, and the like. It may be abbreviated “Ar”.

The terms “heteroaryl” or “heteroaryl group” mean a stable aromatic 5- to 14-membered, monocyclic or polycyclic monovalent or divalent radical which may comprise one or more fused or bridged ring(s), preferably a 5- to 7-membered monocyclic or 7- to 10-membered bicyclic radical, having from one to four heteroatoms in the ring(s) independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, wherein any sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and any nitrogen heteroatom may optionally be oxidized or be quaternized. Unless otherwise specified, the heteroaryl ring may be attached at any

18

suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure and, if substituted, may be substituted at any suitable heteroatom or carbon atom which results in a stable structure. Exemplary and preferred heteroaryls include furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, 5 tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indoliziny, azaindoliziny, indolyl, azaindolyl also known as pyrrolopyridinyl, diazaindolyl, dihydroindolyl, dihydroazaindolyl, isoindolyl, azaisoindolyl, benzofuranyl, furanopyridinyl, furanopyrimidinyl, furanopyrazinyl, furanopyridazinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranopyridinyl, dihydrofuranopyrimidinyl, 10 benzodioxolanyl, benzothienyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, dihydrobenzothienyl, dihydrothienopyridinyl, dihydrothienopyrimidinyl, indazolyl, azaindazolyl, diazaindazolyl, benzimidazolyl, imidazopyridinyl, benzthiazolyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, benzoxazolyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, benzisoxazolyl, purinyl, chromanyl, 15 azachromanyl, quinoliziny, quinolinyl, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, dihydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, cinnolinyl, azacinnolinyl, phthalazinyl, azaphthalazinyl, quinazolinyl, azaquinazolinyl, quinoxalinyl, azaquinoxalinyl, naphthyridinyl, dihydronaphthyridinyl, tetrahydronaphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, and phenoxazinyl, and the 20 like.

The term "compounds of Formula (I)" and equivalent expressions are mean to embrace compounds of Formula (I), either individually, in some combination, or all of them, as the context permits. Certain compounds of Formula (I) are disclosed in U.S. Patent No. 25 6,903,215, U.S. Patent Application Publication No. 2005/0176706, U.S. Patent Application Publication No. 2009/0325988, and U.S. Application Serial No. 61/059,388, filed June 6, 2008, and these are each incorporated by reference in their entireties. In addition, synthetic methods of making the compounds of the invention are found, for example, in U.S. Application Serial Nos. 61/183,601; 61/183,606; 61/183,607; and 30 61/183,610, each entitled *Stereoselective Synthesis of Certain Trifluoromethyl-Substituted Alcohols* and filed June 3, 2009, each of which is incorporated by reference in their entireties.

The term "compounds of the invention" and equivalent expressions are meant to embrace compounds of Formula (I) as herein described, including the tautomers, the prodrugs, the co-crystals, or the salts, particularly the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates and hydrates thereof, where the context so permits. In general and preferably, the compounds of the invention and the formulas designating the compounds of the invention are understood to only include the stable compounds thereof and exclude unstable compounds, even if an unstable compound might be considered to be literally embraced by the compound formula. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts and solvates, where the context so permits. For the sake of clarity, particular instances when the context so permits are sometimes indicated in the text, but these instances are purely illustrative and it is not intended to exclude other instances when the context so permits. Compounds of the invention as disclosed and claimed herein also are intended to include both compounds with normal (naturally-occurring) isotopic distributions of atoms as well as the corresponding isotopically-enriched compounds. Thus, unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds that differ only by being enriched with certain isotopes of a given atom. For example, compounds having the present structures except for the replacement of hydrogen (^1H) by deuterium (^2H) or tritium (^3H), or the replacement of a carbon by a ^{13}C - or ^{14}C -enriched carbon are within the scope of this invention. Examples of isotopes that can be incorporated into the compounds of the invention in accordance with well-established procedures include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, for example, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Certain isotopically-labeled compounds described herein, for example, those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Further, substitution with isotopes such as deuterium can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life, lower toxicity, or reduced dosage requirements (see *Nature*, **458**, 269 (2009)).

19

The terms “optional” or “optionally” mean that the subsequently described event or circumstances may or may not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, “optionally substituted aryl” means that the aryl radical may or may not be substituted
5 and that the description includes both substituted aryl radicals and aryl radicals having no substitution.

The terms “stable compound” or “stable structure” mean a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and
10 formulation into an efficacious therapeutic or diagnostic agent. For example, a compound which would have a “dangling valency” or is a carbanion is not a compound contemplated by the invention.

The term “substituted” means that any one or more hydrogens on an atom of a group or
15 moiety, whether specifically designated or not, is replaced with a selection from the indicated group of substituents, provided that the atom’s normal valency is not exceeded and that the substitution results in a stable compound. If a bond to a substituent is shown to cross the bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which
20 such substituent is bonded to the rest of the compound, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. For example, when the substituent is piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl, unless specified otherwise, such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group may be bonded to the rest of the compound of the invention via any atom in such piperazinyl, piperidinyl, or tetrazolyl group. Generally,
25 when any substituent or group occurs more than one time in any constituent or compound, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0 to 2 R, then such group is optionally substituted with up to two R groups and R at each occurrence is selected independently from the defined list of possible R. Additionally, if a group is
30 shown to be substituted with C₁-C₅ R group (e.g., C₁-C₅ alkylthio), then such group is optionally substituted with C₁, C₂, C₃, C₄, or C₅ R groups (e.g., C₁, C₂, C₃, C₄, or C₅

alkylthio). Such combinations of substituents and/or variables, however, are permissible only if such combinations result in stable compounds.

The yield of each of the reactions described herein is expressed as a percentage of the theoretical yield.

B. Co-crystals, Salt, Prodrug, Derivative, and Solvate Terms and Conventions

The terms "prodrug" or "prodrug derivative" mean a covalently-bonded derivative or carrier of the parent compound or active drug substance which undergoes at least some biotransformation prior to exhibiting its pharmacological effect(s). In general, such prodrugs have metabolically cleavable groups and are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound, for example, by hydrolysis in blood, and generally include esters and amide analogs of the parent compounds. The prodrug is formulated with the objectives of improved chemical stability, improved patient acceptance and compliance, improved bioavailability, prolonged duration of action, improved organ selectivity, improved formulation (e.g., increased hydrosolubility), and/or decreased side effects (e.g., toxicity). In general, prodrugs themselves have weak or no biological activity and are stable under ordinary conditions. Prodrugs can be readily prepared from the parent compounds using methods known in the art, such as those described in A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularly Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularly pp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularly Vol. 1 and pp. 172-178 and pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, each of which is incorporated herein by reference in their entireties.

30

The term "pharmaceutically acceptable prodrug" as used herein means a prodrug of a compound of the invention which is, within the scope of sound medical judgment,

suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible.

5

The term "salt" means an ionic form of the parent compound or the product of the reaction between the parent compound with a suitable acid or base to make the acid salt or base salt of the parent compound. Salts of the compounds of the present invention can be synthesized from the parent compounds which contain a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, the salts are prepared by reacting the free

10

base or acid parent compound with stoichiometric amounts or with an excess of the desired salt-forming inorganic or organic acid or base in a suitable solvent or various combinations of solvents.

15

The term "pharmaceutically acceptable salt" means a salt of a compound of the invention which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, generally water or oil-soluble or dispersible, and effective for their intended use. The term includes

20

pharmaceutically-acceptable acid addition salts and pharmaceutically-acceptable base addition salts. As the compounds of the present invention are useful in both free base and salt form, in practice, the use of the salt form amounts to use of the base form. Lists of suitable salts are found in, e.g., S.M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

25

The term "solvate" means a physical association of a compound with one or more solvent molecules or a complex of variable stoichiometry formed by a solute (for example, a compound of Formula (I)) and a solvent, for example, water, ethanol, or acetic acid. In certain instances, the solvate will be capable of isolation, for example, when one or more

30

solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. In general, the solvents selected do not interfere with the biological activity of the solute.

Solvates encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanolates, methanolates, and the like.

The term "co-crystal" means a crystalline material comprised of one or more compounds of the invention and one or more unique co-crystal formers which may include acidic, basic, or neutral molecules that are solids or liquids at room temperature. Accordingly, co-crystals encompass molecular compounds, molecular complexes, solvates, inclusion compounds, channel compounds, clathrates, and possibly other types of multi-component crystals.

The term "pharmaceutical co-crystal" means co-crystals that comprise one or more unique pharmaceutically acceptable co-crystal formers.

The compounds of the present invention as discussed below include the free base or acid thereof, their salts, co-crystals, and prodrugs and may include oxidized sulfur atoms or quaternized nitrogen atoms in their structure, although not explicitly stated or shown, particularly the pharmaceutically acceptable forms thereof. Such forms, particularly the pharmaceutically acceptable forms, are intended to be embraced by the appended claims.

C. Isomer Terms and Conventions

The term "isomers" means compounds having the same number and kind of atoms, and hence the same molecular weight, but differing with respect to the arrangement or configuration of the atoms in space. The term includes stereoisomers and geometric isomers.

The terms "stereoisomer" or "optical isomer" mean a stable isomer that has at least one chiral atom or restricted rotation giving rise to perpendicular dissymmetric planes (e.g., certain biphenyls, allenes, and spiro compounds) and can rotate plane-polarized light. Because asymmetric centers and other chemical structure exist in the compounds of the invention which may give rise to stereoisomerism, the invention contemplates stereoisomers and mixtures thereof. The compounds of the invention and their salts include asymmetric carbon atoms and may therefore exist as single stereoisomers,

racemates, and as mixtures of enantiomers and diastereomers. Typically, such compounds will be prepared as a racemic mixture. If desired, however, such compounds can be prepared or isolated as pure stereoisomers, i.e., as individual enantiomers or diastereomers, or as stereoisomer-enriched mixtures. As discussed in more detail below,
5 individual stereoisomers of compounds are prepared by synthesis from optically active starting materials containing the desired chiral centers or by preparation of mixtures of enantiomeric products followed by separation or resolution, such as conversion to a mixture of diastereomers followed by separation or recrystallization, chromatographic techniques, use of chiral resolving agents, or direct separation of the enantiomers on
10 chiral chromatographic columns. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or are made by the methods described below and resolved by techniques well-known in the art.

The term "enantiomers" means a pair of stereoisomers that are non-superimposable
15 mirror images of each other.

The terms "diastereoisomers" or "diastereomers" mean optical isomers which are not mirror images of each other.

20 The terms "racemic mixture" or "racemate" mean a mixture containing equal parts of individual enantiomers.

The term "non-racemic mixture" means a mixture containing unequal parts of individual enantiomers.
25

The term "geometrical isomer" means a stable isomer which results from restricted freedom of rotation about double bonds (e.g., *cis*-2-butene and *trans*-2-butene) or in a cyclic structure (e.g., *cis*-1,3-dichlorocyclobutane and *trans*-1,3-dichlorocyclobutane). Because carbon-carbon double (olefinic) bonds, C=N double bonds, cyclic structures, and
30 the like may be present in the compounds of the invention, the invention contemplates each of the various stable geometric isomers and mixtures thereof resulting from the arrangement of substituents around these double bonds and in these cyclic structures. The

substituents and the isomers are designated using the *cis/trans* convention or using the *E* or *Z* system, wherein the term "*E*" means higher order substituents on opposite sides of the double bond, and the term "*Z*" means higher order substituents on the same side of the double bond. A thorough discussion of *E* and *Z* isomerism is provided in J. March, 5 Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, which is hereby incorporated by reference in its entirety. Several of the following examples represent single *E* isomers, single *Z* isomers, and mixtures of *E/Z* isomers. Determination of the *E* and *Z* isomers can be done by analytical methods such as x-ray crystallography, ¹H NMR, and ¹³C NMR.

10

Some of the compounds of the invention can exist in more than one tautomeric form. As mentioned above, the compounds of the invention include all such tautomers.

It is well-known in the art that the biological and pharmacological activity of a compound 15 is sensitive to the stereochemistry of the compound. Thus, for example, enantiomers often exhibit strikingly different biological activity including differences in pharmacokinetic properties, including metabolism, protein binding, and the like, and pharmacological properties, including the type of activity displayed, the degree of activity, toxicity, and the like. Thus, one skilled in the art will appreciate that one 20 enantiomer may be more active or may exhibit beneficial effects when enriched relative to the other enantiomer or when separated from the other enantiomer. Additionally, one skilled in the art would know how to separate, enrich, or selectively prepare the enantiomers of the compounds of the invention from this disclosure and the knowledge of the prior art.

25

Thus, although the racemic form of drug may be used, it is often less effective than administering an equal amount of enantiomerically pure drug; indeed, in some cases, one enantiomer may be pharmacologically inactive and would merely serve as a simple diluent. For example, although ibuprofen had been previously administered as a 30 racemate, it has been shown that only the *S*-isomer of ibuprofen is effective as an anti-inflammatory agent (in the case of ibuprofen, however, although the *R*-isomer is inactive, it is converted in vivo to the *S*-isomer, thus, the rapidity of action of the racemic form of

22

the drug is less than that of the pure *S*-isomer). Furthermore, the pharmacological activities of enantiomers may have distinct biological activity. For example, *S*-penicillamine is a therapeutic agent for chronic arthritis, while *R*-penicillamine is toxic. Indeed, some purified enantiomers have advantages over the racemates, as it has been
5 reported that purified individual isomers have faster transdermal penetration rates compared to the racemic mixture. See U.S. Patent Nos. 5,114,946 and 4,818,541.

Thus, if one enantiomer is pharmacologically more active, less toxic, or has a preferred disposition in the body than the other enantiomer, it would be therapeutically more
10 beneficial to administer that enantiomer preferentially. In this way, the patient undergoing treatment would be exposed to a lower total dose of the drug and to a lower dose of an enantiomer that is possibly toxic or an inhibitor of the other enantiomer.

Preparation of pure enantiomers or mixtures of desired enantiomeric excess (ee) or
15 enantiomeric purity are accomplished by one or more of the many methods of (a) separation or resolution of enantiomers, or (b) enantioselective synthesis known to those of skill in the art, or a combination thereof. These resolution methods generally rely on chiral recognition and include, for example, chromatography using chiral stationary phases, enantioselective host-guest complexation, resolution or synthesis using chiral
20 auxiliaries, enantioselective synthesis, enzymatic and nonenzymatic kinetic resolution, or spontaneous enantioselective crystallization. Such methods are disclosed generally in Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; and Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem.
25 Soc., 2000. Furthermore, there are equally well-known methods for the quantitation of enantiomeric excess or purity, for example, GC, HPLC, CE, or NMR, and assignment of absolute configuration and conformation, for example, CD ORD, X-ray crystallography, or NMR.

30 In general, all tautomeric forms and isomeric forms and mixtures, whether individual geometric isomers or stereoisomers or racemic or non-racemic mixtures, of a chemical

structure or compound is intended, unless the specific stereochemistry or isomeric form is specifically indicated in the compound name or structure.

General Synthetic Methods for Optimizing the Particle Size of Compounds of Formula (I)

5 This present crystallization process produces consistently uniform small particles of a compound of Formula (I) with narrow particle size distribution and excellent powder characteristics that facilitate the formulation process and optimal drug product performance. The process eliminates the necessity for jet-milling, resulting in reduced
10 cost and risks associated with sending out valuable API to outside vendors. The process can be used as part of synthesis to directly form small particles of compounds of Formula (I) or as a standalone (recrystallization) process to reduce the particle size of a bulk drug substance with large particle size or agglomerates.

15 It has been found that these different modifications can be deliberately produced by selecting the solvents used for the crystallization as well as by a suitable choice of the process conditions used in the crystallization process.

20 In one aspect of the invention, a suitable solvent system for crystallization or recrystallization is methyl ethyl ketone (MEK) or 2-butanone as a solvent and heptane as an antisolvent.

25 In another aspect of the invention the amount of water in the crystallization solution is from about 0.01 wt% to about 0.5 wt% water in the solution of compound of Formula (I), measured by Karl-Fischer titration (KF). The water amount can, in another embodiment, be from about 0.5 wt% to about 1.2 wt%; in another embodiment, from about 1.2 wt% to about 2.0 wt%.

30 In one aspect of the invention a suitable temperature for crystallization is about 50°C. The temperature can, in one embodiment, be from about 40°C to about 60°C; in another embodiment, from about 30°C to 50°C; in another embodiment, from about 50°C to about the refluxing point of the solvent mixture.

In one aspect of the invention, a suitable particle size is from D90 (equivalent diameter where 90 mass-% of the particles of the powder has a smaller diameter) of about 5 μm to D90 of about 10 μm . The particle size can, in another embodiment, be from D90 of about 10 μm to D90 of about 30 μm ; in another embodiment, from D90 of about 30 μm to D90 of about 70 μm .

Description of the Process

The following process is used to crystallize uniform small particles of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal as part of synthesis.

The acetic acid solvate form or anisole solvate form of the free base of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide (from the preceding step of the synthesis, with <0.2 wt% water in the dry, starting solid) and MEK are heated to 60°C give a solution, which is polish filtered. Aqueous 85% phosphoric acid is charged at 50°C, followed by heptane, then seed crystals, and another portion of heptane. The batch is cooled linearly to 20°C over at least 2 hours, aged at 20°C for at least 2 hours, and filtered. The solid is washed with MEK/heptane (1:2 v/v) and heptane. The solid is dried in the vacuum oven (<100 mmHg, 80°C) and then de-lumped to give 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystals.

The particle size of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystals from the MEK/heptane process is generally small with D90 (90% of particles having diameter less than) of 5 μm to 25 μm . The control of the particle size by the crystallization process in MEK/heptane is consistent and reliable, as the crystallization of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystals in MEK/heptane under the specified conditions has very fast nucleation kinetics which

limits particle growth and produces uniformly small particles. Table 1 lists the particle size data for several scale-up batches.

Table 1. Particle Size Data for 2-[(3 <i>R</i>)-3-(5-Ethanesulfonyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>c</i>]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide Phosphoric Acid Co-Crystal Batches			
Description of Batch	Particle Size (μm)		
	D10	D50	D90
Lab batch 1 from acetic acid solvate	1.29	3.42	6.49
Lab batch 2 from acetic acid solvate	1.28	3.57	7.12
Lab batch 3 from acetic acid solvate	1.54	4.20	8.78
Lab batch from new synthesis from acetic acid solvate	1.17	3.19	6.24
Pilot plant batch, 9 kg, from acetic acid solvate	1.26	3.35	6.35
Kilo lab batch, 1.8 kg, from acetic acid solvate	1.19	2.98	5.65
Lab batch, from anisole solvate	1.31	3.70	7.03
Pilot plant batch A, 11 kg, from anisole solvate	1.61	4.46	9.29
Pilot plant batch B, 22 kg, from anisole solvate	1.67	4.85	10.22
Note: The particle size was measured by Sympatec laser light diffraction method.			

5 Production of small particles is typically achieved through maximizing nucleation rate and minimizing growth rate for a given crystallization system. The nucleation and growth rates are independent functions of supersaturation, which is mainly determined by the solubility of the compound in the given solvent system and the initial solution concentration for the process.

10

In this process, to a solution of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide with phosphoric acid in MEK (with the initial concentration of approximately 0.11-0.14 g/mL), some heptane, which serves as the antisolvent, (approximately 1.5 mL/g of the

15

starting material) is added. The effect is the reduction of solubility for 2-[(3*R*)-3-(5-

ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal in the solvent mixture and the creation of supersaturation, which is the driving force for crystallization. The crystallization of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal is then initiated by addition of seed crystals. The crystallization process at this concentration is driven by high degree of supersaturation caused by this MEK/heptane ratio, and very fast nucleation and thus generation of many nuclei are resulted. Due to the fast nucleation rate and the vast number of nuclei generated, the solution quickly becomes depleted and the growth of the nuclei gets limited. The end result is the production of uniformly small particles with D90 <10 μm.

In this process, water plays an important role. A small amount of water in the MEK/heptane solution has a significant impact on the solubility of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal in MEK/heptane and therefore affects the supersaturation and the nucleation kinetics of the co-crystal formation. The effect on the nucleation rate directly impacts the particle size of the crystals obtained from the crystallization. The higher the KF, the higher the solubility, therefore, the lower the supersaturation, the slower the kinetics, and the larger the resulting particles.

When the crystallization is conducted with <0.5 wt% water in the solution, the MEK/heptane ratio can be effectively used as a controlling parameter for the fast nucleation kinetics to obtain small particle size, D90 of approximately 5-10 μm (Figure 1). When approximately 1.0 wt% water is in the solution (between about 0.7% and 1.2%), the higher solubility of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal in MEK slows the nucleation kinetics and results in larger particles with D90 of approximately 25-30 μm (Figure 2). When the crystallization is conducted with >1.0 wt% water (between about 1.2 and 2 wt%) in the solution, the resulting particles are larger with D90 of approximately 50 to 70 μm (Figure 3).

This process can be used to achieve the particle size of desired ranges (for example, anywhere between 5 μm and 50 μm), with the control of water amount in the crystallization solution. The water amount in the solution can be controlled by the proper control of water contents in the starting material (the acetic acid solvate or anisole solvate form of the free base of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide) and in the solvents used in the process.

Figures 1 to 3 show the optical micrographs of the crystals obtained from crystallization with the control of water amount in the solution. Thus, Figure 1 shows crystals with $D_{90}=6\ \mu\text{m}$ from crystallization with 0.1 wt% water (scale bar = 50 μm); Figure 2 shows crystals with $D_{90}=26\ \mu\text{m}$ from crystallization with 1.1 wt% water (scale bar = 50 μm); and Figure 3 shows crystals with $D_{90}=50\ \mu\text{m}$ from crystallization with 2.0 wt% water (scale bar = 100 μm).

In addition, Figure 4 shows scanning electron microscope (SEM) micrographs of crystals produced from different supersaturation conditions and different water contents demonstrating the different particle size of the batch is achievable depending on the process parameter control.

The particles of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal crystallized from this MEK/heptane process show excellent powder properties (flowability, bulk density) compared to the particles produced from other solvent systems.

Experimental Details

The following is a detailed process description to make small particles of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal as part of the synthesis.

The acetic acid solvate form or anisole solvate form of the free base of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide (50.0 g, 88.2 wt. % free base) is charged to the reactor. MEK (300.0 mL) is added, and the slurry is agitated. The batch is heated to 60°C ± 2°C to dissolve into a clear or slightly hazy solution and passed through a polishing (clarifying) filter while maintaining the solution ≥50°C. It is followed by a rinse of 100.0 mL of MEK, preferably heated to 40°C. At this point, KF of the solution is measured to verify <0.2 wt% water in the solution. The batch is heated to 50°C ± 2°C. 85% aqueous phosphoric acid (6.067 mL, 10.22 g, 86.1% by titration, 1.05 equiv) is added. The solution remains clear or slightly hazy. Heptane (66.7 mL) is charged slowly (over 15-20 minutes) while maintaining the batch temperature at 50°C ± 5°C. The solution remains clear or slightly hazy. The crystal seeds of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide co-crystal (50.0 mg, 0.1 wt%) suspended in heptane (3.3 mL) are charged. The batch is aged at 50°C ± 5°C for at least 0.5 hour. Crystallization slowly proceeds upon the seed addition. Fully developed crystal slurry is obtained usually in 0.5 hour. Additional heptane (133.3 mL) is charged slowly (over at least 1 hour) at 50°C ± 5°C. The batch is cooled to 20°C ± 5°C linearly over at least 2 hours. The slurry is aged at 20°C ± 5°C for at least 2 hours. The slurry is filtered. Filtration is usually very fast. The wet cake is washed with 100 mL of MEK/heptane mixture (1:2 v/v) and rinsed with 100 mL of heptane. The solid is dried at 80°C ± 5°C and ≤100 mmHg for at least 24 hours (until KF ≤ 0.2% and MEK and heptane ≤0.5% (GC analysis)). 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide co-crystal is obtained as a white solid in 86-96% yield with 99.6 area% HPLC purity. The particle size of the product is D90 of about 7 μm.

The following process is a detailed description for a re-crystallization process that can be used as a standalone process to rework a batch with large particles or agglomerates for particle size reduction. The process involves an extraction of the free base from an MEK/water mixture, followed by a phase separation and azeotrope distillation of the MEK solution to reduce the KF to ≤0.2% to ensure production of small particle size. Following the completion of the distillation and concentration adjustment, crystallization

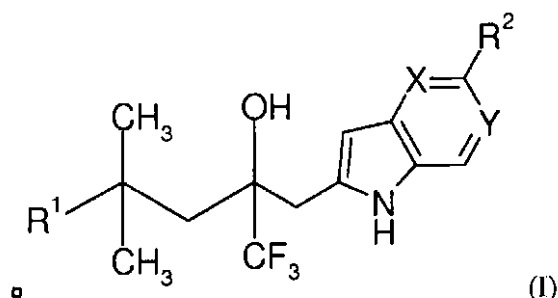
of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide co-crystals is carried out in the typical way by the addition of phosphoric acid and heptane followed by seeding.

- 5 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide co-crystal (50.0 g, 99.6 area% purity) is charged to the reactor. MEK (400 mL) is added, and the slurry is agitated. Water (125 mL) is charged and the batch is heated to 40°C ± 2°C and agitated well to obtain a biphasic solution. The batch is then cooled to 20°C ± 2°C. 6.25 mL of NaCl solution (10
10 wt % aqueous) is added. Agitation is stopped and the phases are allowed settle to clear solutions (for about 2 to 15 hours). The lower aqueous layer is removed. 200 mL of MEK is added and the mixture is distilled at atmospheric pressure while maintaining volume. Initial T is 74.0°C ± 0.2°C. Additional MEK is added as necessary until the temperature reaches at least 79.6°C ± 0.2°C. The batch is passed through a polishing
15 filter while maintaining the solution ≥50°C, followed by a rinse of MEK (100.0 mL, preferably heated to 40°C). Additional distillation is performed if necessary to adjust the solution volume to approximately 450 mL. At this point, KF of the solution is measured to verify ≤0.2 wt% water in the solution. 85% aqueous phosphoric acid (5.78 mL, 9.74 g, 86.1% by titration, 1.05 equiv) is charged. The solution remains clear or slightly hazy.
20 Heptane (66.7 mL) is charged slowly (over 5-20 minutes) while maintaining the batch temperature at 50°C ± 5°C. The solution remains clear or slightly hazy. The crystal seeds of 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide co-crystal (50.0 mg, 0.1 wt%) suspended in heptane (3.3 mL) is charged. The batch is aged at 50°C ± 5°C for at least
25 0.5 hour. Crystallization slowly proceeds upon the seed addition. Fully developed crystal slurry is obtained usually in 0.5 hour. Additional heptane (133.3 mL) is charged slowly (over at least 1 hour) at 50°C ± 5°C. The batch is cooled to 20°C ± 5°C linearly over at least 2 hours. The slurry is aged at 20°C ± 5°C for at least 2 hours. The slurry is filtered. Filtration is usually very fast. The wet cake is washed with 100 mL of MEK/heptane
30 mixture (1:2 v/v) and rinsed with 100 mL of heptane. The solid is dried at 80°C ± 5°C and ≤100 mmHg for at least 24 hours (until KF ≤0.2% and MEK and heptane ≤0.5% (GC analysis)). 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-

trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide co-crystal is obtained as a white solid in 86-96% yield with 99.6 area% HPLC purity. The particle size of the product is D90 of about 7 μm .

Claims:

1. A process for crystallizing a compound of Formula (I)



wherein:

R^1 is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl, aminocarbonyl, C_1 - C_5 alkylaminocarbonyl, C_1 - C_5 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C_1 - C_5 alkylaminosulfonyl, C_1 - C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH or N; and

Y is CH or N,

wherein X and Y are not both CH,

or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof, the process comprising:

- (a) dissolving the free base of the compound of Formula (I) in a primary organic solvent to obtain a first solution;
 - (b) adding an acid to the first solution to obtain a second solution;
 - (c) combining an organic antisolvent with the second solution to obtain a third solution, wherein the antisolvent is miscible with the primary organic solvent and in which the compound of Formula (I) has a lesser solubility than in the primary organic solvent;
 - (d) achieving supersaturation of the compound of Formula (I) in the third solution to obtain a supersaturated fourth solution; and
 - (e) obtaining crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.
2. The process according to claim 1, wherein the primary organic solvent is a polar organic solvent.
 3. The process according to claim 1, wherein the primary organic solvent is MEK, 2-butanone, acetic acid, or a mixture thereof.
 4. The process according to claim 3, wherein the primary organic solvent is MEK.
 5. The process according to claim 1, wherein the acid is a strong acid.
 6. The process according to claim 5, wherein the acid is phosphoric acid.
 7. The process according to claim 1, wherein the organic antisolvent is a nonpolar organic solvent.

8. The process according to claim 7, wherein the organic antisolvent is an alkane or cycloalkane.
9. The process according to claim 1, wherein the organic antisolvent is heptane, cyclohexane, methylcyclohexane, or butyl acetate.
10. The process according to claim 1, wherein the ratio of the solubility of the compound of Formula (I) in the primary organic solvent to organic antisolvent is at least 10:1.
11. The process according to claim 1, wherein steps (c) and (d) are achieved by adding the solution in step (b) to the organic antisolvent at a temperature of 0°C to 40°C.
12. The process according to claim 11, wherein the organic antisolvent includes seed crystals.
13. The process according to claim 1, wherein step (d) is achieved by one or more of the following: adding additional amounts of the organic antisolvent, reducing the temperature, and removing the primary organic solvent.
14. The process according to claim 1, wherein step (e) is accomplished by introducing seed crystals to the supersaturated solution of step (d).
15. The process according to claim 14, further comprising:
 - (f) adding additional antisolvent to increase the yield of the crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.
16. The process according to claim 1, wherein the process occurs at a temperature of about 20°C to about 60°C.

17. The process according to claim 16, wherein the process occurs at a temperature of about 40°C to about 60°C.
18. The process according to claim 17, wherein the process occurs at a temperature of 30°C to 50°C.
19. The process according to claim 1, wherein the process occurs at a temperature of about 50°C to about the refluxing temperature of the fourth solution.
20. The process according to claim 16, wherein the process occurs at a temperature of about 50°C.
21. The process according to claim 1, wherein the third solution includes water.
22. The process according to claim 21, wherein the water present is from about 0.01 wt% to about 0.5 wt% water in the solution of compound of Formula (I), measured by Karl-Fischer titration (KF).
23. The process according to claim 22, wherein the water present is from about 0.5 wt% to about 1.2 wt%.
24. The process according to claim 22, wherein the water present is from about 1.2 wt% to about 2.0 wt%.
25. The process according to claim 23, wherein the water present is selected so that the crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof has a D90 of about 5 µm to about 80 µm.
26. The process according to claim 25, wherein the water present is selected so that the crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof has a D90 of about 10 µm to about 30 µm.

27. The process according to claim 21, wherein the water present is selected so that the crystals of the compound of Formula (I) or a tautomer, optical isomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof has a D90 of about 30 μm to about 70 μm .

28. The process according to claim 1, wherein:

R^1 is an aryl or heteroaryl group, each optionally independently substituted with one, two, or three substituent groups selected from C_1 - C_5 alkyl, aminocarbonyl, C_1 - C_5 alkylaminocarbonyl, C_1 - C_5 dialkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, C_1 - C_5 alkylaminosulfonyl, C_1 - C_5 dialkylaminosulfonyl, halogen, hydroxyl, cyano, and C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1 - C_5 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

29. The process according to claim 1, wherein:

R^1 is an aryl group, optionally substituted with one, two, or three substituent groups independently selected from C_1 , C_2 , or C_3 alkyl, aminocarbonyl, halogen, and C_1 , C_2 , or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1 , C_2 , or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone, each optionally independently substituted with one to three substituent groups selected from halogen, hydroxy, oxo, cyano, alkoxyalkyl, and aminocarbonyl;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

30. The process according to claim 1, wherein:

R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo, and C_1 or C_2 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R^2 is C_1 , C_2 , or C_3 alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

31. The process according to claim 1, wherein:

R^1 is a phenyl group, optionally substituted with one or two substituent groups independently selected from aminocarbonyl, methyl, fluoro, chloro, bromo,

and C₁ or C₂ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

R² is C₁ or C₂ alkylthio wherein the sulfur atom is optionally oxidized to a sulfoxide or sulfone;

X is CH; and

Y is N,

or a tautomer, prodrug, co-crystal, or salt thereof.

32. The process according to claim 1, wherein the crystals of the compound of Formula (I) is 2-[(3*R*)-3-(5-ethanesulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-2-ylmethyl)-4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-1,1-dimethylbutyl]-5-fluorobenzamide phosphoric acid co-crystal.

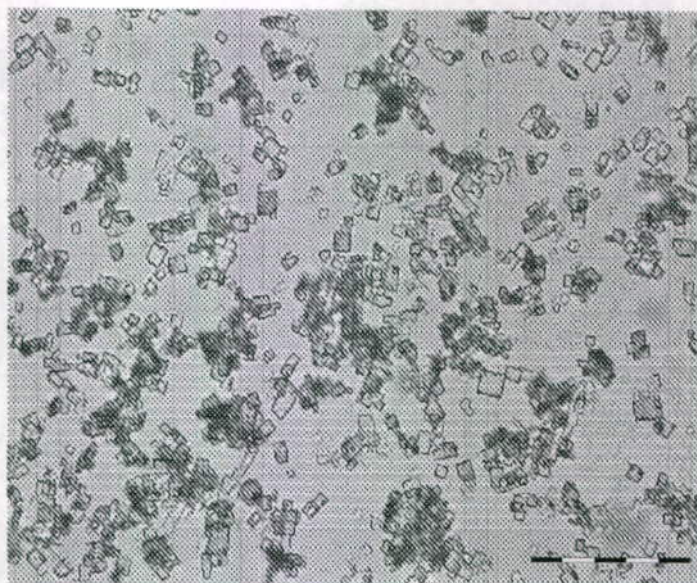


Figure 1/4

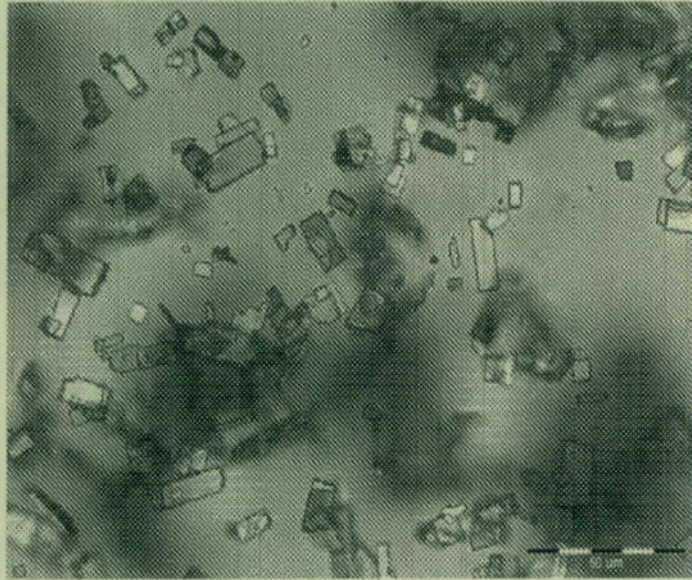


Figure 2/4

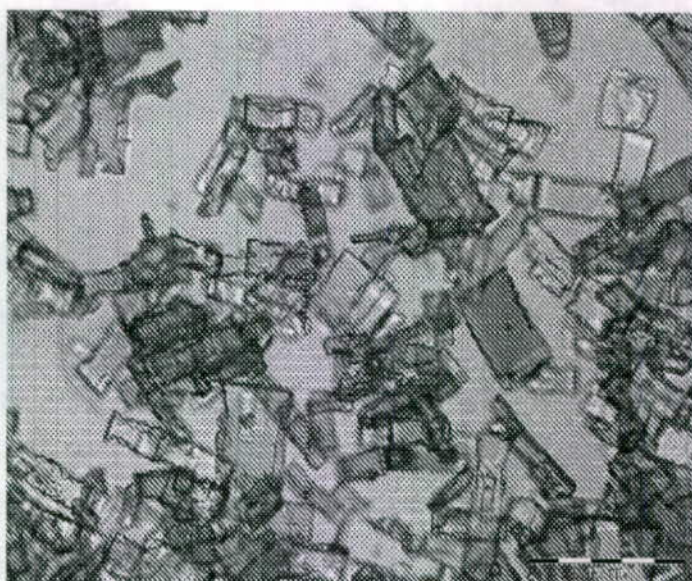


Figure 3/4

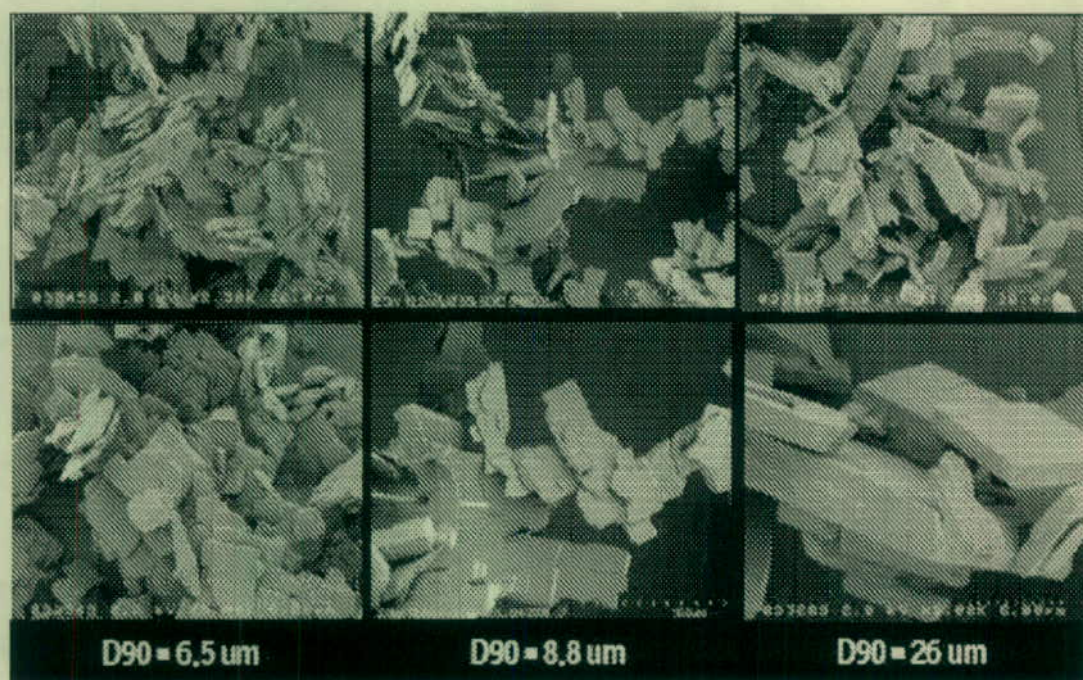


Figure 4/4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/036503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 903 215 B2 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL BETAGERI RAJASHEHAR [US] ET AL) 7 June 2005 (2005-06-07) cited in the application column 39, last compound; column 53, second, fifth and sixth compound; column 55, third and fourth compound; column 61, last compound; column 65, fourth compound; column 69, second and third compound column 150, line 53 - column 152, line 29 ----- -/--	1,28-31

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2010

Date of mailing of the international search report

24/08/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/036503

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/176706 A1 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL) 11 August 2005 (2005-08-11) cited in the application page 131, third compound; page 174, first compound; page 205, first compound; page 207, third compound; page 226, first compound example 85	1,28-31
A,P	WO 2009/149139 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BETAG) 10 December 2009 (2009-12-10) examples 18-25,28,29	1-32
A,P	& US 2009/325988 A1 (HARCKEN CHRISTIAN [US] ET AL) 31 December 2009 (2009-12-31) cited in the application	1-32

33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/036503

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6903215	B2	07-06-2005	US 2004023999 A1	05-02-2004
			US 2005059714 A1	17-03-2005
US 2005176706	A1	11-08-2005	NONE	
WO 2009149139	A1	10-12-2009	US 2009325988 A1	31-12-2009

34

**PROCESO PARA OPTIMIZAR EL TAMAÑO DE PARTÍCULAS
DE UN INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO POR CRISTALIZACIÓN**

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método para optimizar el tamaño de partículas de un ingrediente farmacéutico activo (API) por cristalización que proporciona ventajas sobre la molienda en términos de características de polvo y uniformidad de partículas.

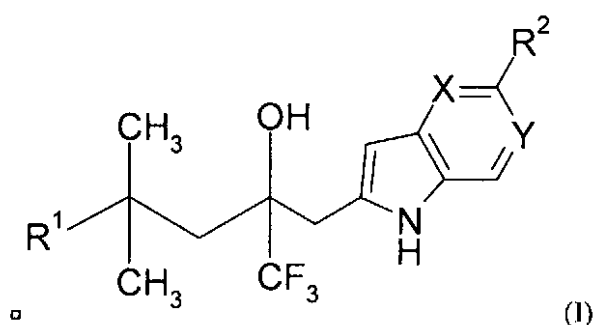
Antecedentes de la invención

- 10 La cristalización es una operación crítica en la fabricación de compuestos farmacéuticos. El proceso de cristalización como parte de la síntesis de un API afecta a las propiedades cristalinas de API tales como pureza, forma polimórfica y tamaño de partículas. La optimización del proceso de cristalización es importante para la calidad del producto API así como para la eficacia y alto rendimiento del proceso. Las propiedades cristalinas también
- 15 tienen un impacto significativo sobre el procesamiento aguas abajo. Otro aspecto importante del desarrollo de la cristalización implica ingeniería de partículas para obtener el tamaño de partículas deseado para satisfacer los requisitos de rendimiento biofarmacéutico.

- Para compuestos poco solubles, es fundamental tener tamaños de partículas pequeños con el fin de obtener el área de superficie máxima y, por lo tanto, la velocidad de
- 20 disolución, que normalmente es un factor crítico para mejorar la biodisponibilidad. Es común y sencillo conseguir un tamaño de partículas de forma uniforme por debajo de 10-20 μm por cristalización. Por lo tanto, muchos compuestos se muelen en molino de chorro a 10-20 μm , una operación costosa y energéticamente muy intensiva. Además, las partículas molidas a menudo muestran una distribución de tamaño de partículas no uniforme, pobre
- 25 flujo en polvo y baja densidad de carga, lo que provoca una difícil manipulación del polvo, mezcla de formulación y pobre uniformidad en el contenido de producto del producto farmacéutico.

Compendio de la invención

- 30 Esta invención es un proceso para cristalizar de forma consistente partículas pequeñas uniformes de un compuesto de Fórmula (I) con una distribución estrecha del tamaño de partículas y excelentes características de polvo que facilitan el proceso de formulación y el rendimiento óptimo del producto farmacológico. El compuesto de Fórmula (I) es



en la que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilo C_1-C_5 , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5 , dialquilaminosulfonilo C_1-C_5 , halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH o N; y

Y es CH o N,

donde X e Y no son ambos CH,

o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilo C_1-C_5 , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5 , dialquilaminosulfonilo C_1-C_5 , halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH; e

Y es N,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

33

Otro aspecto más de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R¹ es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁, C₂ o C₃, aminocarbonilo, halógeno y alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH₃; e

Y es N₃,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

Otro aspecto más de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, flúor, cloro, bromo y alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

X es CH₃; e

Y es N₃,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

Otro aspecto más de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, flúor, cloro, bromo y alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

R² es alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

X es CH₃; e

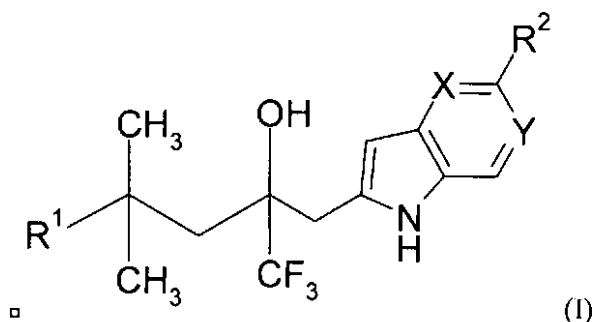
Y es N₃,

o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

Otro aspecto más de la invención incluye compuestos de Fórmula (I) en la que los cristales del compuesto de Fórmula (I) son co-cristal del ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-

fluorobenzamida fosfórico y otros compuestos mencionados en la presente memoria.

La invención comprende un proceso para cristalizar un compuesto de Fórmula (I)



en la que:

- 5 R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilo C_1-C_5 , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5 , dialquilaminosulfonilo C_1-C_5 , halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
- 10 R^2 es alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
- 15 X es CH o N; e
Y es CH o N,
donde X e Y no son ambos CH,
o cualquiera de los otros compuestos de Fórmula (I) descritos en la presente memoria, o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo, comprendiendo el
- 20 proceso:
 - (a) disolver la base libre del compuesto de Fórmula (I) en un disolvente orgánico primario para obtener una primera solución;
 - (b) añadir un ácido a la primera solución para obtener una segunda solución;
 - (c) combinar un antidisolvente orgánico con la segunda solución para obtener una tercera
 - 25 solución, donde el antidisolvente es miscible con el disolvente orgánico primario y en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad menor que en el disolvente orgánico primario;
 - (d) conseguir la supersaturación del compuesto de Fórmula (I) en la tercera solución para obtener una cuarta solución supersaturada; y
 - 30 (e) obtener cristales del compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico,

profármaco, co-cristal o sal del mismo.

En otro aspecto, el disolvente orgánico primario es un disolvente orgánico polar, por ejemplo, MEK, 2-butanona, ácido acético o una mezcla de los mismos, preferiblemente MEK. En otro aspecto más, el ácido es un ácido fuerte, preferiblemente un ácido inorgánico, tal como ácido fosfórico. En un aspecto adicional, el antidisolvente orgánico es un disolvente orgánico no polar, tal como un alcano o cicloalcano, preferiblemente heptano, ciclohexano, metilciclohexano o acetato de butilo. Preferiblemente, la relación de la solubilidad del compuesto de Fórmula (I) en el disolvente orgánico primario con respecto al antidisolvente es, por ejemplo, de al menos 3:1; al menos 5:1; al menos 10:1; o al menos 20:1.

En otro aspecto, las etapas (c) y (d) se realizan añadiendo la solución de la etapa (b) al antidisolvente orgánico a una temperatura de 0°C a 40°C, y preferiblemente el antidisolvente orgánico incluye cristales seminales de la estructura cristalina descada del compuesto de Fórmula (I). En otro aspecto, la etapa (d) se realiza por uno o más de los siguientes: añadir cantidades adicionales del antidisolvente orgánico, reducir la temperatura y retirar el disolvente orgánico primario. En otro aspecto más, la etapa (c) se realiza introduciendo cristales seminales en la solución supersaturada de la etapa (d). En un aspecto adicional, el proceso comprende adicionalmente (f) añadir más cantidad de antidisolvente para aumentar el rendimiento de los cristales del compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo. En otro aspecto, el proceso se realiza a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la cuarta solución; o a aproximadamente 50°C.

En otro aspecto, la tercera solución incluye agua, preferiblemente agua de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 0,5% en peso en la solución del compuesto de Fórmula (I), medido por valoración de Karl-Fischer (KF), o el agua presente es de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 1,2% en peso, o el agua presente es de aproximadamente 1,2% en peso a aproximadamente 2,0% en peso. En otro aspecto más, el agua presente se selecciona para que los cristales del compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo tengan un valor de D90 de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 80 µm, o de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 30 µm, o de aproximadamente 30 µm a aproximadamente 70 µm, o cualquier valor o rango de valores de distribución del tamaño de partículas descrito en la presente memoria.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra cristales con $D_{90}=6\text{ }\mu\text{m}$ de la cristalización con agua al 0,1% en peso (barra de escala = $50\text{ }\mu\text{m}$);

La Figura 2 muestra cristales con $D_{90}=26\text{ }\mu\text{m}$ de la cristalización con agua al 1,1% en peso (barra de escala = $50\text{ }\mu\text{m}$);

La Figura 3 muestra cristales con $D_{90}=50\text{ }\mu\text{m}$ de la cristalización con agua al 2,0% en peso (barra de escala = $100\text{ }\mu\text{m}$); y

La Figura 4 muestra micrografías de microscopio electrónico de barrido (SEM) de cristales producidos a partir de diferentes condiciones de supersaturación y diferentes contenidos de agua.

Descripción detallada de la invención

Definición de expresiones y convenciones usadas

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, las siguientes expresiones tienen el significado indicado y se adhieren a las siguientes convenciones.

A. Expresiones y convenciones de nomenclatura química

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono normalmente se especifica después del grupo, por ejemplo, alquilo C_1-C_{10} se refiere a un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, "alquilarilo" se refiere a un radical monovalente de la fórmula Alk-Ar- , mientras que "arilalquilo" se refiere a un radical monovalente de la fórmula Ar-Alk- (donde Alk es un grupo alquilo y Ar es un grupo arilo). Además, se considerará el uso de una expresión que designa un radical monovalente cuando es apropiado un radical divalente para designar el radical divalente respectivo y viceversa. A menos que se especifique otra cosa, en todas las fórmulas y grupos se suponen y se aplican las definiciones convencionales de control de expresiones y las valencias de átomos estables convencionales.

Las expresiones "alquilo" o "grupo alquilo" se refieren a un radical monovalente, hidrocarbonado, alifático, saturado, de cadena lineal o ramificada. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (terc-butilo) y similares. Puede abreviarse "Alk".

Las expresiones "aminocarbonilo", "alquilaminocarbonilo" y "dialquilaminocarbonilo" se refieren a un radical monovalente de la fórmula $R_2NC(O)-$, donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo inferior.

5 Las expresiones "alquilamino" o "grupo alquilamino" se refieren a un radical monovalente de la fórmula $(Alk)NH-$, en la que Alk es alquilo. Los grupos alquilamino ejemplares incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, terc-butilamino y similares.

10 Las expresiones "dialquilamino" o "grupo dialquilamino" se refieren a un radical monovalente de la fórmula $(Alk)(Alk)N-$, donde cada Alk es independientemente alquilo. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, etilpropilamino y similares.

15 Las expresiones "amino sustituido" o "grupo amino sustituido" se refieren a un radical monovalente de la fórmula $-NR_2$, en la que cada R es independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o los sustituyentes especificados (pero en la que los dos R no pueden ser hidrógeno). Los sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, alcanilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y similares.

Las expresiones "halógeno" o "grupo halógeno" se refieren a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

20 El término "halo" significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo se reemplazan con grupos halógeno.

25 Las expresiones "arilo" o "grupo arilo" se refieren a un radical monovalente o divalente, carbocíclico, aromático, de 6 a 14 átomos de carbono, que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo o fenileno) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrnilo). A menos que se especifique otra cosa, el anillo de arilo puede unirse a cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo y similares. Puede abreviarse "Ar".

30 Las expresiones "heteroarilo" o "grupo heteroarilo" se refieren a un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, aromático y estable, que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un radical monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el/los anillo(s) seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cualquier heteroátomo de azufre puede estar 35 opcionalmente oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente

oxidado o cuaternizado. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Los heteroarilos
5 ilustrativos y preferidos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo también conocidos como pirrolopiridinilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo,
10 furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrothienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo,
15 benzoxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, bencisoxazolilo, purínilo, crománilo, azacrománilo, quinolizínilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cinnolinilo, azacinnolinilo, ftalazinilo, azafalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidronaftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo,
20 fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo, y similares.

La expresión "compuestos de Fórmula (I)" y expresiones equivalentes se entiende que abarcan los compuestos de Fórmula (I), o bien individualmente, en alguna combinación, o todos ellos, según lo permita el contexto. Ciertos compuestos de Fórmula (I) se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.903.215, Publicación de Solicitud de Patente de
25 Estados Unidos N° 2005/0176706, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2009/0325988 y Solicitud de Estados Unidos con N° de Serie 61/059.388, presentada el 6 de junio de 2008, y cada una de ellas se incorpora como referencia en su totalidad. Además, los métodos sintéticos para elaborar los compuestos de la invención se encuentran, por ejemplo en las solicitudes de Estados Unidos con N° de Serie 61/183.601; 61/183,606; 61/183,607; y
30 61/183.610, cada una titulada *Stereoselective Synthesis of Certain Trifluorometil-Substituted Alcohols* y presentada el 3 de junio de 2009, y cada una de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad.

La expresión "compuestos de la invención" y expresiones equivalentes pretenden incluir compuestos de Fórmula (I) como se ha descrito en la presente memoria, incluyendo
35 los tautómeros, los profármacos, los co-cristales o las sales, particularmente las sales

farmacéuticamente aceptables, y los solvatos e hidratos de los mismos, donde el contexto lo permita. En general y preferiblemente, se entiende que los compuestos de la invención y las fórmulas que designan los compuestos de la invención incluyen únicamente los compuestos estables de los mismos y excluyen los compuestos inestables, incluso si un compuesto inestable puede considerarse literalmente incluido por la fórmula del compuesto. De igual forma, se entiende que las referencias a intermedios, se reivindiquen o no por sí mismos, incluyen sus sales y solvatos, donde el contexto lo permita. Con fines de claridad, en algunas ocasiones se indican en el texto casos particulares cuando el contexto lo permita, pero estos casos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros casos cuando el contexto lo permita. Los compuestos de la invención, según se describen y reivindican en la presente memoria, se pretende que incluyan ambos compuestos con distribuciones isotópicas normales (naturales) de átomos, como también los correspondientes compuestos enriquecidos con isótopos. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente memoria pretenden incluir también compuestos que se diferencian solamente por estar enriquecidos con ciertos isótopos de un átomo determinado. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras para el reemplazo de hidrógeno (^1H) por deuterio (^2H) o tritio (^3H), o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos bien consolidados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente memoria, por ejemplo, aquellos a los cuales se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejido de sustrato. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proveer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo*, menor toxicidad, o requerimientos de dosis inferiores (véase *Nature*, **458**, 269 (2009)).

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o las circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o sin sustituir y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

Las expresiones "compuesto estable" o "estructura estable" se refieren a un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de

pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico o de diagnóstico eficaz. Por ejemplo, un compuesto que tenga una "valencia libre" o sea un carbanión no es un compuesto contemplado por la invención.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre un átomo de un grupo o resto, designado específicamente o no, se reemplaza por una selección del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Si se muestra que un enlace a un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se muestra sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente se une al resto del compuesto, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, a menos que se especifique otra cosa, tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, puede estar unido al resto del compuesto de la invención mediante cualquier átomo de tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo. En general, cuando cualquier sustituyente o grupo aparece más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0 a 2 R, entonces dicho grupo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R, y R, en cada caso, se selecciona independientemente de la lista definida de posibles R. Además, si un grupo se muestra sustituido con un grupo R C₁-C₅ (p. ej., alquiltio C₁-C₅), entonces dicho grupo está opcionalmente sustituido con grupos R C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅ (p. ej., alquiltio C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅). Dichas combinaciones de sustituyentes y/o variables, sin embargo, se permiten únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El rendimiento de cada una de las reacciones descritas en la presente memoria se expresa en forma de un porcentaje del rendimiento teórico.

B. Expresiones y convenciones de co-cristales, sal, profármaco, derivado y solvato

Las expresiones "profármaco" o "derivado de profármaco" se refieren a un derivado o vehículo unido covalentemente del compuesto parental o fármaco activo que experimenta al menos alguna biotransformación antes de presentar su efecto o efectos farmacológicos. En general, estos profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente y se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, y generalmente incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos parentales. El profármaco se formula con los objetivos de mejorar la estabilidad química, mejorar la

aceptación y el seguimiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o reducir los efectos secundarios (por ejemplo, la toxicidad). En general, los profármacos por sí mismos pueden tener una actividad biológica débil o nula y son estables en las condiciones normales. Los profármacos pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos parentales usando métodos conocidos en la técnica tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente el Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente pág. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 y págs. 172-178 y págs. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, incorporándose cada uno como referencia en su totalidad.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un profármaco de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaz para el uso para el que está destinado, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

El término "sal" se refiere a una forma iónica del compuesto parental o el producto de la reacción entre el compuesto parental y un ácido o base adecuado para obtener la sal de ácidos o la sal de bases del compuesto parental. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos parentales que contienen un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. En general, las sales se preparan por reacción de la base libre o el compuesto parental ácido con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base orgánica o inorgánica formadora de sal deseada en un disolvente adecuado en diversas combinaciones de disolventes.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuestas alérgicas y similares, en proporción con una

relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y eficaz para el uso para el que está destinada. La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Como los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale al uso de la forma de base. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas, por ejemplo, en S.M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, págs. 1-19, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto con una o más moléculas disolventes o un complejo de estequiometría variable formado mediante un soluto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) y un disolvente, por ejemplo agua, etanol o ácido acético. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando en la red cristalina del sólido cristalino se incorporan una o más moléculas de disolvente. En general, el disolvente seleccionado no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los solvatos incluyen tanto solvatos en fase de solución como solvatos que pueden aislarse. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

El término "co-cristal" se refiere a un material cristalino comprendido por uno o más compuestos de la invención y uno o más formadores de co-cristales únicos que pueden incluir moléculas ácidas, básicas o neutras que son sólidas o líquidas a temperatura ambiente. Por consiguiente, los co-cristales abarcan compuestos moleculares, complejos moleculares, solvatos, compuestos de inclusión, compuestos de canal, clatratos y posiblemente otros tipos de cristales de componentes múltiples.

La expresión "co-cristal farmacéutico" se refiere a co-cristales que comprenden uno o más formadores de co-cristales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención que se analizan a continuación incluyen la base libre o ácido de los mismos, sus sales, co-cristales y profármacos y pueden incluir átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura, aunque no se indique o se muestra explícitamente, particularmente las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichas formas, particularmente las formas farmacéuticamente aceptables, pretenden incluirse en las reivindicaciones adjuntas.

C. Expresiones y convenciones de isómeros

El término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos en el espacio. El término incluye estereoisómeros e isómeros

geométricos.

Las expresiones "estereoisómero", o "isómero óptico" se refieren a un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o rotación restringida que da lugar a planos disimétricos perpendiculares (por ejemplo, ciertos bifenilos, alenos y compuestos espiro) y puede rotar la luz polarizada en el plano. A causa de los centros asimétricos y otra estructura química existentes en los compuestos de la invención que pueden dar lugar a estereoisomería, la invención contempla estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y en forma de mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Típicamente, dichos compuestos se prepararán en forma de una mezcla racémica. Si se desea, sin embargo, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse en forma de estereoisómeros puros, es decir, en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales, o en forma de mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Como se analiza con más detalle a continuación, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos que contienen los centros quirales deseados o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación o resolución, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quiral, o separación directa de los enantiómeros o columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o se fabrican por los métodos que se describen a continuación y se resuelven por técnicas bien conocidas en la técnica.

El término "enantiómeros" se refiere a un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Los términos "diastereoisómeros" o "diastereómeros" significan isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí.

Las expresiones "mezcla racémica" o "racemato" se refieren a una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales.

La expresión "mezcla no racémica" se refiere a una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros individuales.

La expresión "isómero geométrico" se refiere a un isómero estable, que se produce como resultado de la libertad de rotación restringida alrededor de dobles enlaces (por ejemplo, *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno) o en una estructura cíclica (por ejemplo, *cis*-1,3-diclorociclobutano y *trans*-1,3-diclorociclobutano). Ya que pueden estar presentes dobles enlaces carbono-carbono (olefinicos), dobles enlaces C=N, estructuras cíclicas y similares en

los compuestos de la invención, la invención contempla cada uno de los diversos isómeros geométricos estables y mezclas de los mismos que se producen como resultado de la organización de los sustituyentes alrededor de estos dobles enlaces y en estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se designan usando la convención *cis/trans* o
5 usando el sistema *E* o *Z*, donde el término "*E*" se refiere a sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace, y el término "*Z*" se refiere a sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace. Una discusión minuciosa sobre isomería *E* y *Z* se proporciona en J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4ª ed., John Wiley & Sons, 1992, que se incorpora en la presente memoria como
10 referencia en su totalidad. Varios de los siguientes ejemplos representan isómeros *E* individuales, isómeros *Z* individuales y mezclas de isómeros *E/Z*. La determinación de los isómeros *E* y *Z* puede realizarse por métodos analíticos tales como cristalografía de rayos X, ¹H RMN y ¹³C RMN.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma
15 tautomérica. Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención incluyen todos estos tautómeros.

Se sabe bien en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. De esta manera, por ejemplo, los enantiómeros a menudo presentan una actividad biológica notablemente diferente,
20 incluyendo diferencias en propiedades farmacocinéticas, que incluyen el metabolismo, unión a proteínas y similares, y propiedades farmacológicas, que incluyen el tipo de actividad presentada, el grado de actividad, la toxicidad y similares. De esta manera, un experto en la técnica apreciará que un enantiómero puede ser más activo o puede presentar efectos beneficiosos cuando está en mayor cantidad que el otro enantiómero o cuando se separa del
25 otro enantiómero. Además, un especialista en la técnica sabrá cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la invención a partir de esta descripción y del conocimiento de la técnica anterior.

De esta manera, aunque puede usarse la forma racémica del fármaco, normalmente es menos eficaz que administrar una cantidad igual de un fármaco enantioméricamente puro;
30 de hecho, en algunos casos, un enantiómero puede ser farmacológicamente inactivo y serviría meramente como simple diluyente. Por ejemplo, aunque se ha administrado anteriormente ibuprofeno en forma de un racemato, se ha demostrado que sólo el isómero *S* del ibuprofeno es eficaz como agente antiinflamatorio (en el caso del ibuprofeno, sin embargo, aunque el isómero *R* es inactivo, se convierte *in vivo* en el isómero *S*, de esta
35 manera, la rapidez de acción de la forma racémica del fármaco es menor que la del isómero *S*

puro). Además, las actividades farmacológicas de los enantiómeros pueden tener una actividad biológica distinta. Por ejemplo, la *S*-penicilamina es un agente terapéutico para la artritis crónica, mientras que la *R*-penicilamina es tóxica. De hecho, algunos enantiómeros purificados tienen ventajas sobre los racematos, ya que se ha informado que los isómeros individuales purificados tienen una penetración transdérmica más rápida en comparación con la mezcla racémica. Véanse las patentes de Estados Unidos N° 5.114.946 y 4.818.541.

De esta manera, si un enantiómero es farmacológicamente más activo, menos tóxico, o tiene una disposición preferida en el cuerpo con respecto al otro enantiómero, debería ser terapéuticamente más beneficioso administrar preferentemente ese enantiómero. De esta manera, el paciente que experimenta el tratamiento se expondría a una dosis total inferior del fármaco y a una dosis inferior de un enantiómero que es posiblemente tóxico o un inhibidor del otro enantiómero.

La preparación de enantiómeros puros o mezclas de exceso enantiomérico (ee) o pureza enantiomérica deseada se realiza mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los especialistas en la técnica, o una combinación de los mismos. Estos métodos de resolución generalmente se basan en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases estacionarias quirales, formación de complejos hospedador-huésped enantioselectivos, resolución o síntesis usando auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática, o cristalización enantioselectiva espontánea. Dichos métodos se describen, en general, en *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2ª Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T. E. Beesley y R. P. W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Además, existen métodos, igualmente bien conocidos, para la cuantificación del exceso enantiomérico o la pureza, por ejemplo CG, HPLC, CE o RMN, y la asignación de configuración absoluta y conformación, por ejemplo CD ORD, cristalografía por rayos X o RMN.

En general, se incluyen todas las formas tautoméricas y las formas isoméricas y mezclas, ya sean isómeros geométricos o estereoisómeros individuales o mezclas racémicas o no racémicas, de una estructura química o compuesto, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica en el nombre o la estructura del compuesto.

Métodos Sintéticos Generales para Optimizar el Tamaño de Partículas de los Compuestos de Fórmula (I)

Este proceso de cristalización de la presente invención produce partículas pequeñas uniformes de un compuesto de Fórmula (I) con una distribución estrecha del tamaño de partículas y excelentes características de polvo que facilitan el proceso de formulación y el rendimiento óptimo del producto farmacológico. El proceso elimina la necesidad del molino de chorro, dando como resultado menores costes y riesgos asociados con el envío de API valiosos a vendedores externos. El proceso puede usarse como parte de la síntesis para formar directamente pequeñas partículas de compuestos de Fórmula (I) o como un proceso autónomo (recristalización) para reducir el tamaño de partículas de una sustancia farmacéutica a granel con gran tamaño de partículas o aglomerados.

Se ha encontrado que estas diferentes modificaciones pueden producirse deliberadamente seleccionando los disolventes usados para la cristalización así como mediante una elección adecuada de las condiciones del proceso usadas en el proceso de cristalización.

En un aspecto de la invención, un sistema de disolvente adecuado para la cristalización o la recristalización es metil etil cetona (MEK) o 2-butanona como disolvente y heptano como antidisolvente.

En otro aspecto de la invención la cantidad de agua en la solución de cristalización es de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,5% en agua en la solución del compuesto de Fórmula (I), medido por valoración de Karl-Fischer (KF). La cantidad de agua, en otra realización, puede ser de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 1,2% en peso; en otra realización, de aproximadamente el 1,2% en peso a aproximadamente el 2.0%.

En un aspecto de la invención una temperatura adecuada para la cristalización es de aproximadamente 50°C. La temperatura, en una realización, puede ser de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C; en otra realización, de aproximadamente 30°C a 50°C; en otra realización de aproximadamente 50°C a aproximadamente el punto de reflujo de la mezcla de disolventes.

En un aspecto de la invención, un tamaño de partículas adecuado es de D90 (diámetro equivalente donde el 90% en masa de las partículas del polvo tienen un diámetro más pequeño) de aproximadamente 5 µm a D90 de aproximadamente 10 µm. El tamaño de partículas, en otra realización, puede ser de D90 de aproximadamente 10 µm a D90 de aproximadamente 30 µm; en otra realización, de D90 de aproximadamente 30 µm a D90 de aproximadamente 70 µm.

Descripción del Proceso

12

El siguiente proceso se usa para cristalizar partículas de tamaño uniforme de co-cristales de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico como parte de la síntesis.

La forma solvato de ácido acético o la forma solvato de anisol de la base libre de 2-
 5 [(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-
 dimetilbutil]-5-fluorobenzamida (de la etapa anterior de la síntesis con <0,2% en peso de
 agua en el sólido de partida seco) y MEK se calientan a 60°C para dar una solución que se
 filtra para refinarla. Se carga ácido fosfórico al 85% acuoso a 50°C, seguido de heptano,
 después cristales de siembra y otra parte de heptano. El lote se enfría linealmente a 20°C
 10 durante al menos 2 horas, se envejece a 20°C durante al menos 2 horas y se filtra. El sólido
 se lava con MEK/heptano (1:2 v/v) y heptano. El sólido se seca en el horno de vacío (<100
 mmHg, 80°C) y después se eliminan los grupos para dar co-cristales de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-
 etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-
 5-fluorobenzamida fosfórico.

El tamaño de partículas de los co-cristales de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-
 15 pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida
 fosfórico del proceso en MEK/heptano generalmente es menor con D90 (90% de partículas
 que tienen un diámetro menor de) de 5 µm a 25 µm. El control de tamaño de partículas
 mediante el proceso de cristalización en MEK/heptano es consistente y fiable, puesto que la
 20 cristalización de co-cristales de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-
 ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico en
 MEK/heptano en las condiciones especificadas tiene una cinética de nucleación muy rápida
 que limita el crecimiento de partículas y produce partículas pequeñas uniformemente. La
 Tabla 1 muestra los datos de tamaño de partículas para diversos lotes con aumento de escala.

25

30

35

Tabla 1. Datos de tamaño de partículas para lotes de co-cristales de ácido 2-[(3 <i>R</i>)-3-(5-etanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico			
Descripción del lote	Tamaño de partículas (µm)		
	D10	D50	D90
Lote de laboratorio 1 en solvato de ácido acético	1,29	3,42	6,49
Lote de laboratorio 2 en solvato de ácido acético	1,28	3,57	7.12
Lote de laboratorio 3 en solvato de ácido acético	1,54	4,20	8,78
Lote de laboratorio de nueva síntesis en solvato de ácido acético	1,17	3,19	6,24
Lote de planta piloto, 9 kg, en solvato de ácido acético	1,26	3,35	6,35
Lote laboratorio kilo 1,8 kg en solvato de ácido de acético	1,19	2,98	5,65
Lote de laboratorio, en solvato de anisol	1,31	3,70	7,03
Lote de planta piloto A, 11 kg, en solvato de anisol	1,61	4,46	9,29
Lote de planta piloto B, 22 kg, en solvato de anisol	1,67	4,85	10,22
Nota: El tamaño de partículas se midió por el método de difracción de luz láser Sympatec.			

La producción de partículas pequeñas se consigue típicamente maximizando la velocidad de nucleación y minimizando la velocidad de crecimiento para un sistema de cristalización dado. Las velocidad de nucleación y crecimiento son funciones independientes de la supersaturación, que está determinada principalmente por la solubilidad del compuesto en el sistema de disolventes dado y la concentración de la solución inicial para el proceso.

En este proceso, a una solución de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida con ácido fosfórico en MEK (siendo la concentración inicial de aproximadamente 0,11-0,14 g/ml), se le añade algo de heptano, que sirve como el antidisolvente, (aproximadamente 1,5 ml/g del material de partida). El efecto es la reducción de la solubilidad para el co-cristal de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico en la mezcla de disolventes y la creación de supersaturación, que es la fuerza motriz para la cristalización. La cristalización del co-cristal de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico se inicia entonces por adición de cristales de siembra. El proceso de cristalización a esta concentración está dirigido por un alto grado de supersaturación provocado por esta proporción MEK/heptano y una nucleación

muy rápida y, de esta manera, la generación de muchos núcleos es el resultado. Debido a la velocidad de nucleación rápida y el gran número de núcleos generados, la solución rápidamente queda agotada y el crecimiento de núcleos queda limitado. El resultado final es la producción de partículas pequeñas uniformemente con $D_{90} < 10 \mu\text{m}$.

5 En este proceso, el agua juega un papel importante. Una pequeña cantidad de agua en la solución de MEK/heptano tiene un impacto significativo sobre la solubilidad del co-cristal de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico en MEK/heptano y, por lo tanto, afecta a la supersaturación y a la cinética de nucleación de la formación del co-cristal. El
10 efecto sobre la velocidad de nucleación impacta directamente en el tamaño de partículas de los cristales obtenidos en la cristalización. Cuanto mayor sea la K_F , mayor será la solubilidad, por lo tanto, cuanto menor sea la supersaturación, más lenta será cinética y más grandes las partículas resultantes.

 Cuando la cristalización se realiza con $<0,5\%$ en peso de agua en la solución, la
15 proporción MEK/heptano puede usarse eficazmente como un parámetro de control para la cinética de nucleación rápida para obtener un tamaño de partículas pequeño, D_{90} de aproximadamente $5-10 \mu\text{m}$ (Figura 1). Cuando aproximadamente $1,0\%$ en peso de agua está en la solución (entre aproximadamente $0,7\%$ y $1,2\%$), la mayor solubilidad del co-cristal de ácido
20 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico en MEK ralentiza la cinética de nucleación y da como resultado partículas más grandes con D_{90} de aproximadamente $25-30 \mu\text{m}$ (Figura 2). Cuando la cristalización se realiza con $>1,0\%$ de agua (entre aproximadamente $1,2$ y 2% en peso) en la solución, las partículas resultantes son más grandes con D_{90} de aproximadamente 50 a $70 \mu\text{m}$ (Figura 3).

25 Este proceso puede usarse para conseguir el tamaño de partículas en los intervalos deseados (por ejemplo, cualquier valor comprendido entre $5 \mu\text{m}$ y $50 \mu\text{m}$), con el control de la cantidad de agua en la solución de cristalización. La cantidad de agua en la solución puede controlarse mediante el control apropiado de los contenidos de agua en el material de partida (la forma de solvato de ácido acético o solvato de anisol de la base libre de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-
30 5-fluorobenzamida) y en los disolventes usados en el proceso.

 Las Figuras 1 a 3 muestran micrografías ópticas de los cristales obtenidos de la cristalización con el control de la cantidad de agua en la solución. Por lo tanto, la Figura 1 muestra cristales con $D_{90}=6 \mu\text{m}$ de la cristalización con agua al $0,1\%$ en peso (barra de
35 escala = $50 \mu\text{m}$); La Figura 2 muestra cristales con $D_{90}=26 \mu\text{m}$ de la cristalización con agua

al 1,1% en peso (barra de escala = 50 μm); y la Figura 3 muestra cristales con $D_{90}=50\ \mu\text{m}$ de la cristalización con agua al 2,0% en peso (barra de escala = 100 μm);

Además, la Figura 4 muestra micrografías de microscopio electrónico de barrido (SEM) de cristales producidos a partir de diferentes condiciones de supersaturación y diferentes contenidos de agua, lo que demuestra que el tamaño de partículas del lote se consigue dependiendo del control de los parámetros de proceso.

Las partículas de co-cristal de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico cristalizado a partir de este proceso en MEK/heptano muestran excelentes propiedades de polvo (fluidez, densidad volumétrica) comparados con las partículas producidas a partir de otros sistemas de disolventes.

Detalles experimentales

Lo siguiente es una descripción detallada del proceso para fabricar partículas pequeñas de co-cristal de ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico como parte de la síntesis.

La forma solvato de ácido acético o la forma solvato de anisol de la base libre de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida (50,0 g, 88,2% en peso como base libre) se carga en el reactor. Se añade MEK (300,0 ml) y la suspensión se agita. El lote se calienta a $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para disolverlo hasta obtener una solución ligeramente turbia y se hace pasar a través de un filtro de refinado (aclaramiento) mientras se mantiene la solución a $\geq 50^{\circ}\text{C}$. Va seguido de un enjuagado de 100.0 ml de MEK, preferiblemente calentado a 40°C . En este punto, se mide la KF de la solución para verificar que hay $<0,2\%$ en peso de agua en la solución. El lote se calienta a $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se añade ácido fosfórico acuoso al 85% (6,067 ml, 10,22 g, 86,1% por valoración, 1,05 equiv.). La solución permanece transparente o ligeramente turbia. Se carga heptano (66,7 ml) lentamente (durante 15-20 minutos) mientras se mantiene a la temperatura del lote a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. La solución permanece transparente o ligeramente turbia. Se cargan semillas de cristal co-cristal de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida (50,0 mg, 0,1% en peso) suspendidas en heptano (3,3 ml). El lote se envejece a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante al menos 0,5 horas. La cristalización transcurre lentamente tras la adición de la semilla. La suspensión de cristal totalmente desarrollado se obtiene normalmente en 0,5 horas. Se carga heptano adicional (133,3 ml) lentamente (durante al menos 1 hora) a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. El lote se

refrigera a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ linealmente durante al menos 2 horas. La suspensión se envejece a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante al menos 2 horas. La suspensión se filtra. La filtración normalmente es muy rápida. La torta húmeda se lava con 100 ml de mezcla MEK/heptano (1:2 v/v) y se enjuaga con 100 ml de heptano. El sólido se seca a $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y ≤ 100 mmHg durante al menos 24 horas (hasta que KF $\leq 0,2\%$ y MEK y heptano $\leq 0,5\%$ (análisis GC)). El co-cristal de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 86-96% con una pureza por HPLC de 99,6% del área. El tamaño de partículas del producto D90 es de aproximadamente 7 μm .

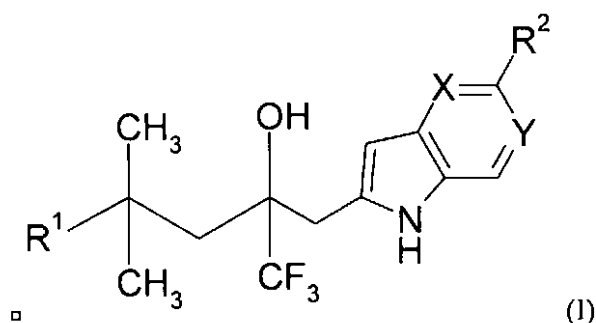
El siguiente proceso es una descripción detallada para un proceso de recrystalización que puede usarse como un proceso autónomo para volver a tratar un lote con grandes partículas o aglomerados para reducir el tamaño de partículas. El proceso implica una extracción de la base libre de la mezcla de MEK/agua, seguido de una separación de fase y destilación azeotrópica de la solución de MEK para reducir la KF a $\leq 0,2\%$ para asegurar la producción de partículas de pequeño tamaño. Una vez completada la destilación y el ajuste de concentración, la cristalización de co-cristales de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida se realiza de la manera típica por adición de ácido fosfórico y heptano seguido de siembra.

El co-cristal de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida (50,0 g, pureza de 99,6% del área) se carga en el reactor. Se añade MEK (400 ml), y la suspensión se agita. Se carga agua (125 ml) y el lote se calienta a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y se agita bien para obtener una solución bifásica. El lote después se refrigera $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se añaden 6,25 ml de solución de NaCl (acuoso al 10% en peso). La agitación se detiene y se permite que las fases sedimenten para aclarar las soluciones (durante aproximadamente 2 a 15 horas). La capa acuosa inferior se retira. Se añaden 200 ml de MEK y la mezcla se destila a presión atmosférica mientras que se mantiene el volumen. La T inicial es $74,0^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Se añade MEK adicional según sea necesario hasta que la temperatura alcanza al menos $79,6^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. El lote se hace pasar a través de un filtro de refinado mientras que se mantiene la solución a $\geq 50^{\circ}\text{C}$, seguido de un enjuagado de la MEK (100,0 ml, preferiblemente calentada a 40°C). Se realiza una destilación adicional si fuera necesario para ajustar el volumen de la solución a aproximadamente 450 ml. En este punto, la KF de la solución se mide para verificar que hay $\leq 0,2\%$ de agua en la solución. Se carga ácido fosfórico acuoso al 85% (5,78 ml, 9,74 g, 86,1% por valoración, 1,05 equiv.). La solución permanece transparente o ligeramente turbia. Se carga heptano (66,7 ml) lentamente (durante 5-20 minutos) mientras se mantiene

la temperatura del lote a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. La solución permanece transparente o ligeramente turbia. Se cargan semillas del cristal co-cristal de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida (50,0 mg, 0,1% en peso) suspendido en heptano (3,3 ml). El lote se envejece a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante al menos 0,5 horas. La cristalización transcurre lentamente tras la adición de la semilla. La suspensión de cristal totalmente desarrollado se obtiene normalmente en 0,5 horas. Se carga heptano adicional (133,3 ml) lentamente (durante al menos 1 hora) a $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. El lote se refrigera a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ linealmente durante al menos 2 horas. La suspensión se envejece a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante al menos 2 horas. La suspensión se filtra. La filtración normalmente es muy rápida. La torta húmeda se lava con 100 ml de mezcla MEK/heptano (1:2 v/v) y se enjuaga con 100 ml de heptano. El sólido se seca a $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y ≤ 100 mmHg durante al menos 24 horas (hasta que $\text{KF} \leq 0,2\%$ y MEK y heptano $\leq 0,5\%$ (análisis GC)). El co-cristal de 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 86-96% con una pureza por HPLC de 99,6% del área. El tamaño de partículas del producto D90 es de aproximadamente 7 μm .

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para cristalizar un compuesto de Fórmula (I)



5 en la que:

R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;

R² es alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH o N; e

Y es CH o N,

donde X e Y no son ambos CH,

o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo, comprendiendo el proceso:

- (a) disolver la base libre del compuesto de Fórmula (I) en un disolvente orgánico primario para obtener una primera solución;
- (b) añadir un ácido a la primera solución para obtener una segunda solución;
- (c) combinar un antidisolvente orgánico con la segunda solución para obtener una tercera solución, donde el antidisolvente es miscible con el disolvente orgánico primario y en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad menor que en el disolvente orgánico primario;
- (d) conseguir la supersaturación del compuesto de Fórmula (I) en la tercera solución para obtener una cuarta solución supersaturada; y
- (e) obtener cristales del compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico,

profármaco, co-cristal o sal del mismo.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico primario es un disolvente orgánico polar.
5
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico primario es MEK, 2-butanona, ácido acético o una mezcla de los mismos.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico primario es MEK.
10
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido fuerte.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el ácido es ácido fosfórico.
15
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antidisolvente orgánico es un disolvente orgánico no polar.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el antidisolvente orgánico es un alcano o cicloalcano.
20
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antidisolvente orgánico es heptano, ciclohexano, metilciclohexano o acetato de butilo.
- 25 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación de la solubilidad del compuesto de Fórmula (I) en el disolvente orgánico primario con respecto al antidisolvente orgánico es de al menos 10:1.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas (c) y (d) se realizan añadiendo la solución de la etapa (b) al antidisolvente orgánico a una temperatura de 0°C a 40°C.
30
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el antidisolvente orgánico incluye cristales seminales.
35

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (d) se realiza por uno o más de los siguientes: añadir cantidades adicionales del antidisolvente orgánico, reducir la temperatura y retirara el disolvente orgánico primario.
- 5 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (e) se realiza introduciendo cristales seminales en la solución supersaturada de la etapa (d).
- 15 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende adicionalmente:
(f) añadir un antidisolvente adicional para aumentar el rendimiento de los cristales del
10 compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo.
- 15 16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el proceso se realiza a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C.
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el proceso se realiza a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C.
- 20 18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el proceso se realiza a una temperatura de 30°C a 50°C.
- 25 19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el proceso se realiza a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente la temperatura de reflujo de la cuarta solución.
20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el proceso se realiza a una temperatura de aproximadamente 50°C.
- 30 21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la tercera solución incluye agua.
- 35 22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el agua presente es agua de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 0,5% en peso en la solución del compuesto de Fórmula (I), medido por valoración de Karl-Fischer (KF).

23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el agua presente es de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 1,2% en peso.
24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el agua presente es de aproximadamente 1,2% en peso a aproximadamente 2,0% en peso.
25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el agua presente se selecciona para que los cristales del compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo tengan un valor D90 de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 80 μm .
26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el agua presente se selecciona para que los cristales del compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo tengan un valor D90 de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 30 μm .
27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el agua presente se selecciona para que los cristales del compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal del mismo tengan un valor D90 de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 70 μm .
28. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
R² es alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
X es CH₃; e
Y es N,
o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

47

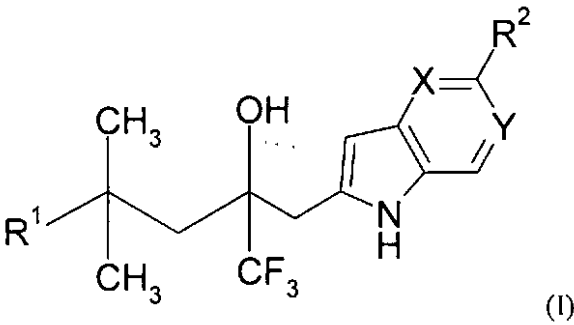
29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- R¹ es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁, C₂ o C₃, aminocarbonilo, halógeno y alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
- R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxí, oxo, ciano, alcoialquilo y aminocarbonilo;
- X es CH₃; e
- Y es N₃,
- o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.
30. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, flúor, cloro, bromo y alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
- R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
- X es CH₃; e
- Y es N₃,
- o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.
31. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, flúor, cloro, bromo y alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
- R² es alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado para dar un sulfóxido o una sulfona;
- X es CH₃; e
- Y es N₃,
- o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

32. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cristales del compuesto de Fórmula (I) son co-cristal del ácido 2-[(3*R*)-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida fosfórico.

Resumen

5 PROCESO PARA OPTIMIZAR EL TAMAÑO DE PARTÍCULAS DE UN
INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO POR CRISTALIZACIÓN

Un proceso para cristalizar partículas pequeñas uniformes de un compuesto de
Fórmula (I) con una distribución estrecha del tamaño de partículas y excelentes
características de polvo para facilitar el proceso de formulación y un rendimiento óptimo del
10 producto farmacológico, en el que el compuesto de Fórmula es:



en la que R¹, R² y R³ son como se han descrito en la presente memoria.

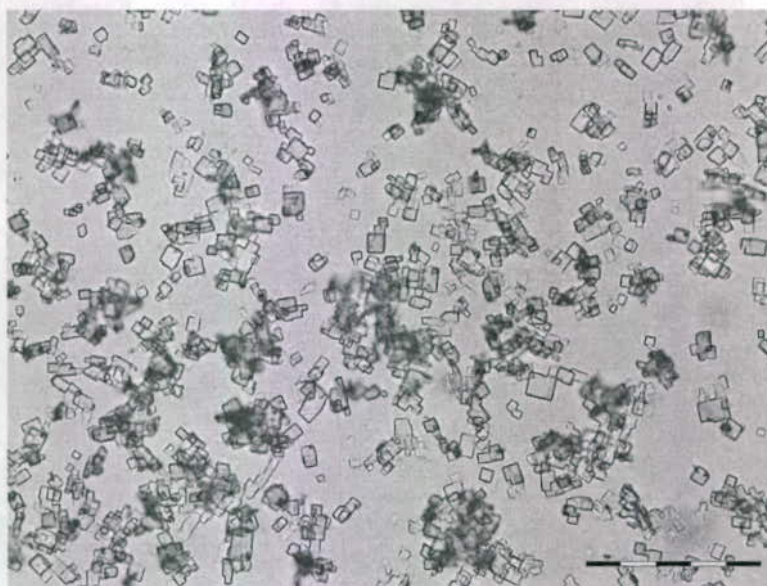


Figure 1/4

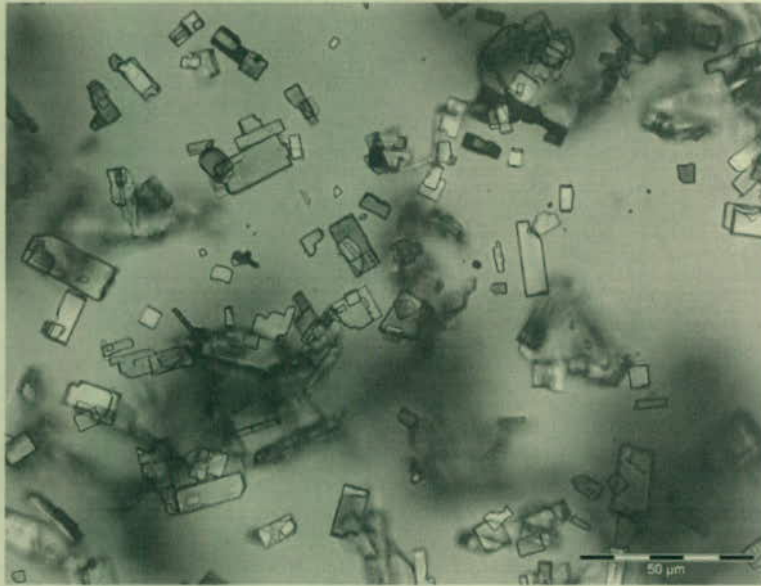


Figure 2/4

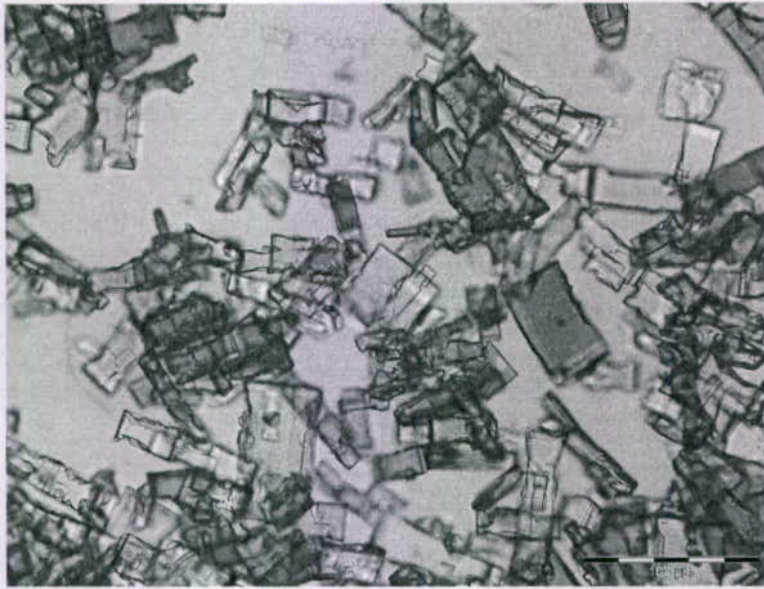


Figure 3/4

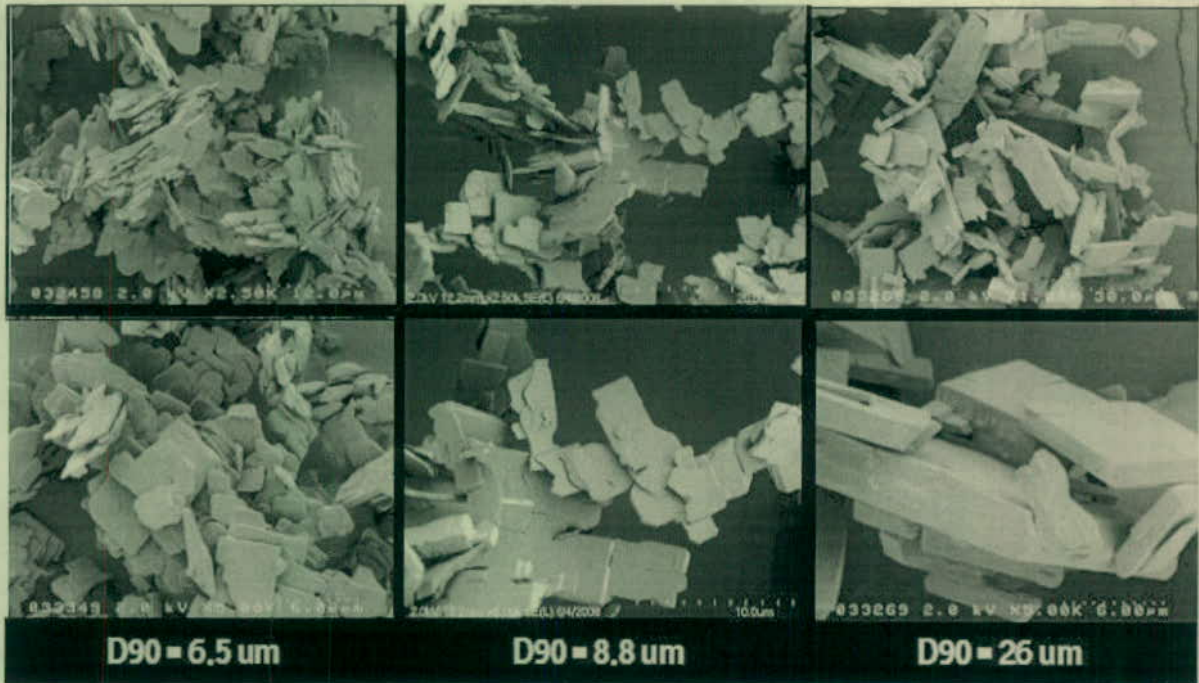


Figure 4/4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 09-0490-PCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2010/036503	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 May 2010 (28.05.2010)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 03 June 2009 (03.06.2009)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a). 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.																										
3. This report contains indications relating to the following items: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table> 4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).			☒	Box No. I	Basis of the report	☒	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☒	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☒	Box No. II	Priority																								
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☒	Box No. VI	Certain documents cited																								
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70		Date of issuance of this report 06 December 2011 (06.12.2011) Authorized officer Simin Baharlou e-mail: pt09.pct@wipo.int
---	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To: see form PCT/ISA/220		Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2010/036503	International filing date (day/month/year) 28.05.2010	Priority date (day/month/year) 03.06.2009	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D471/04			
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			
1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.			
Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840		Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	
Authorized Officer Hass, Christian Telephone No. +49 30 25901-340			

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/036503

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/036503

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Cited documents

Reference is made to the following documents:

- D1 US 6 903 215 B2 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL BETAGERI RAJASHEHAR [US] ET AL) 7 June 2005 (2005-06-07) cited in the application
- D2 US 2005/176706 A1 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL) 11 August 2005 (2005-08-11) cited in the application

2. Novelty

D1 and D2 disclose compounds according to formula (I) of claim 1, however, none of these documents describes a process comprising the steps (a) to (e) as indicated in claim 1.

Therefore the subject matter of claims 1-32 is considered novel.

3. Inventive step

According to the description, the problem underlying the present application is to provide a process for optimizing the particle size of compounds of formula (I).

Both documents D1 and D2 disclose compounds of formula (I), but none of them addresses the above or a similar technical problem.

In D1, column 152, a compound of formula (I) was crystallized by means of column chromatography over silica gel (compound 28 of D1). In D2, example 85, a compound of formula (I) was purified by silica gel chromatography resulting in a white foam. Some other structurally similar or structurally more remote compounds in D1 and D2 were obtained as crystals, however, these processes does not involve the use of acids, and no information is given about the particle size. So the problem as defined above is not addressed by D1 or D2.

It appears that the solution of the underlying technical problem cannot be deduced from D1 or D2 or a combination thereof. It is thus non-obvious.

Inventive step may therefore be acknowledged for the subject matter of claims 1-32.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/ year)	Filing date (day/month/ year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2009149139A1	10.12.2009	03.06.2009	06.06.2008

This document was published after the priority date, but prior to the filing date of the present application. It may become relevant with regard to novelty and inventive step during the regional phase before the EPO.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Objections under Art. 6 PCT:

The term "prodrug", used several times in the claims, is considered unclear since it is not defined in the claims. In the description only a general definition of "prodrug" can be found. Moreover, the crystallization behaviour of compounds can vary significantly even if structural differences are small. So the term "prodrugs" would have to be deleted in the claims.

The term "about" in connection with ranges (e.g. temperature ranges or weight % ranges) makes the lower and upper limit of the range unclear and would thus have to be deleted.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/036503

International filing date (day/month/year)
28.05.2010

Priority date (day/month/year)
03.06.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hass, Christian

Telephone No. +49 30 25901-340



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/036503

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

55

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/036503

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Cited documents

Reference is made to the following documents:

- D1 US 6 903 215 B2 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL BETAGERI RAJASHEHAR [US] ET AL) 7 June 2005 (2005-06-07) cited in the application
- D2 US 2005/176706 A1 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL) 11 August 2005 (2005-08-11) cited in the application

2. Novelty

D1 and D2 disclose compounds according to formula (I) of claim 1, however, none of these documents describes a process comprising the steps (a) to (e) as indicated in claim 1.

Therefore the subject matter of claims 1-32 is considered novel.

3. Inventive step

According to the description, the problem underlying the present application is to provide a process for optimizing the particle size of compounds of formula (I).

Both documents D1 and D2 disclose compounds of formula (I), but none of them addresses the above or a similar technical problem.

In D1, column 152, a compound of formula (I) was crystallized by means of column chromatography over silica gel (compound 28 of D1). In D2, example 85, a compound of formula (I) was purified by silica gel chromatography resulting in a white foam. Some other structurally similar or structurally more remote compounds in D1 and D2 were obtained as crystals, however, these processes does not involve the use of acids, and no information is given about the particle size. So the problem as defined above is not addressed by D1 or D2.

It appears that the solution of the underlying technical problem cannot be deduced from D1 or D2 or a combination thereof. It is thus non-obvious.

Inventive step may therefore be acknowledged for the subject matter of claims 1-32.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/ year)	Filing date (day/month/ year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2009149139A1	10.12.2009	03.06.2009	06.06.2008

This document was published after the priority date, but prior to the filing date of the present application. It may become relevant with regard to novelty and inventive step during the regional phase before the EPO.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Objections under Art. 6 PCT:

The term "prodrug", used several times in the claims, is considered unclear since it is not defined in the claims. In the description only a general definition of "prodrug" can be found. Moreover, the crystallization behaviour of compounds can vary significantly even if structural differences are small. So the term "prodrugs" would have to be deleted in the claims.

The term "about" in connection with ranges (e.g. temperature ranges or weight % ranges) makes the lower and upper limit of the range unclear and would thus have to be deleted.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09-0490-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/036503	International filing date (day/month/year) 28/05/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/06/2009
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.



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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐

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

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant



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

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant



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

6. With regard to the **drawings**,

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



as suggested by the applicant



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



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

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/036503A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 903 215 B2 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL BETAGERI RAJASHEHAR [US] ET AL) 7 June 2005 (2005-06-07) cited in the application column 39, last compound; column 53, second, fifth and sixth compound; column 55, third and fourth compound; column 61, last compound; column 65, fourth compound; column 69, second and third compound column 150, line 53 - column 152, line 29 ----- -/--	1,28-31



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

17 August 2010

Date of mailing of the international search report

24/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Hass, Christian

58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/036503

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/176706 A1 (BEKKALI YOUNES [US] ET AL) 11 August 2005 (2005-08-11) cited in the application page 131, third compound; page 174, first compound; page 205, first compound; page 207, third compound; page 226, first compound example 85	1, 28-31
A,P	WO 2009/149139 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BETAG) 10 December 2009 (2009-12-10) examples 18-25, 28, 29	1-32
A,P	& US 2009/325988 A1 (HARCKEN CHRISTIAN [US] ET AL) 31 December 2009 (2009-12-31) cited in the application	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/036503

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6903215	B2	07-06-2005	US 2004023999 A1 US 2005059714 A1	05-02-2004 17-03-2005
US 2005176706	A1	11-08-2005	NONE	
WO 2009149139	A1	10-12-2009	US 2009325988 A1	31-12-2009

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE

Art 33 Decisión 486/00

☒	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐