

4.5



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-12262

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Formas cristalinas de 2,4-Carbamoil-1-(3-Fluorobenzil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil-7-Amida del ácido guinoxalina-2-carboxílico.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/517 · A61P37/00

71. SOLICITANTE Pfizer Products Inc

DOMICILIO Delaware, Estados Unidos

74. APODERADO CARLOS E. DIARTE.

22. BOGOTA, D.C., Febrero 10-2005.

(SS)

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 05012262 00000000 Folios: 111
Fecha (AMD): 2005-02-18 17:09:53
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

12-03-2005

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/003464

Fecha Julio 31, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/014875

Fecha Febrero 19, 2004

4

**Título (54) FORMAS CRISTALINAS DE [4-CARBAMOIL-1-(3-FLUOROBENCIL)-
2,7-DIHIDROXI-7-METIL-OCTIL]-AMIDA DEL ÁCIDO QUINOXALINA-2-
CARBOXÍLICO.**

Clasificación Internacional (51) C07D 241/44

A61K31/512; A61P37/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 12, 2002

(31) Número de Solicitud

60/403,216

5

Comprobante de pago No. 10,279

Fecha

Febrero 10, 2005

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

Copia del examen preliminar 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.

☐

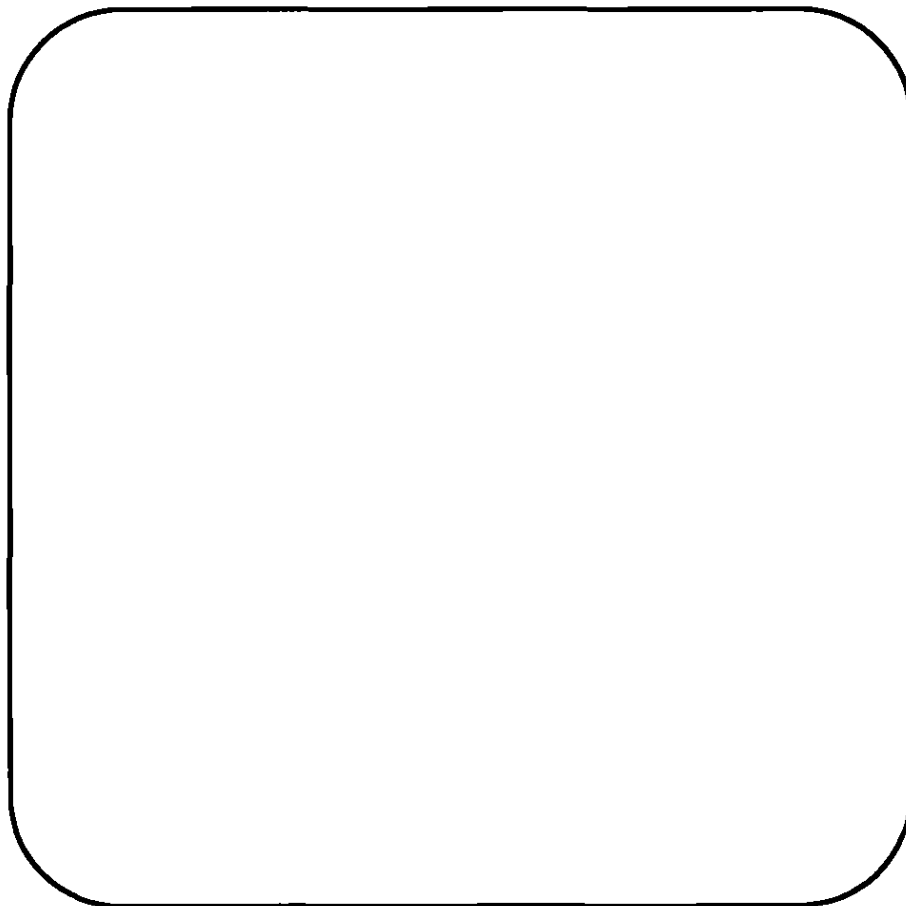
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/IB2003/003464**JOHN CHARLES KATH**

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

ZHENG JANE LI

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

ZHENGONG BRYAN LI

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: CHINA

ERIC BROCK MCELROY

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

CLIFFORD NATHANIEL MELTZ

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

CHRISTOPHER STANLEY POSS

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicacion : 05012262 00000000 Folios: 111
Fecha (MM): 2005-02-10 17:09:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 10,279
FECHA : FEBRERO 10 DE 2005

CONSIGNACION

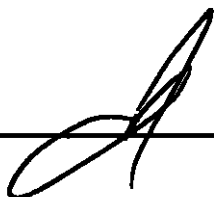
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37057636	09/02/2005	10,681,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

~~PFIZER PRODUCTS INC.~~

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

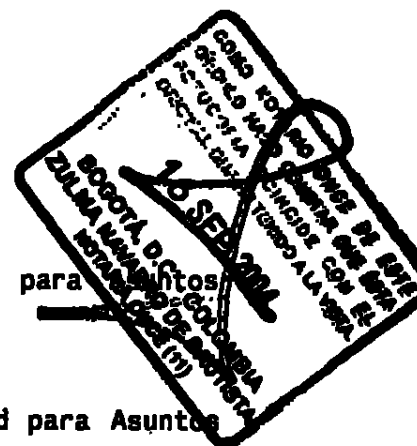
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa al país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivado para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Marlén Neira C.

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

6

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA

Poder

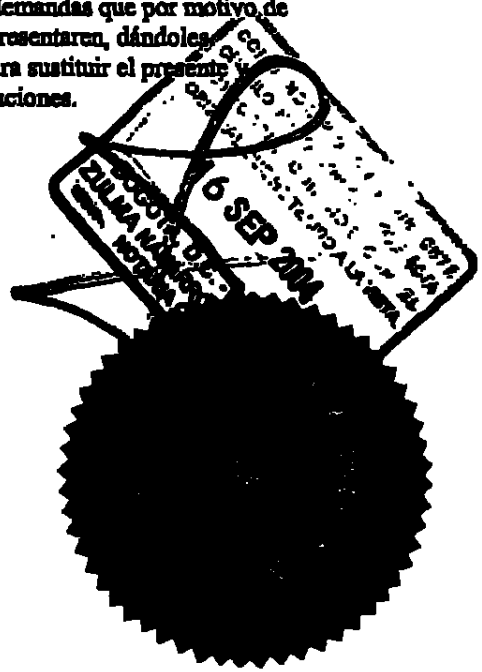
El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

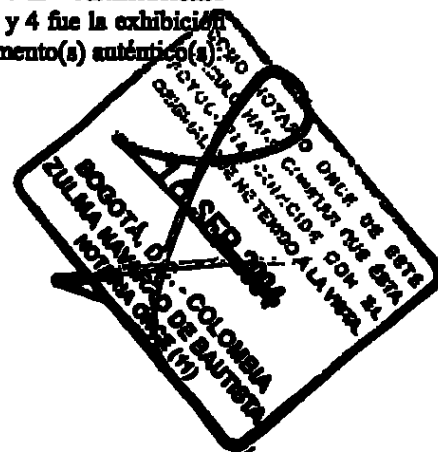
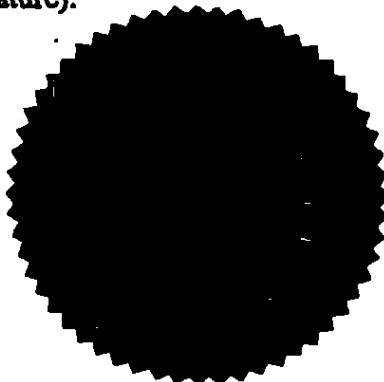
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14

Day Of

July
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENGALL AND FREEMAN



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

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

2 Has been signed by **X Greenwood**
a été signé par

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

6. the/le 17 July 2003

9. Stamp:
timbre:



For the Secretary of State - Please to Secretaries of State

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



8

CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **FORMAS CRISTALINAS DE [4-CARBAMOIL-1-(3-FLUOROBENZIL)-2,7-DIHIDROXI-7-METIL-OCTIL]-AMIDA DEL ACIDO QUINOXALINA-2-CARBOXILICO**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) John Charles KATH, 2 de diciembre de 2004
Lugar, fecha y firma - John Charles KATH Groton,
Connecticut, USA

(Fdo) Zheng Jane LI., 2 de diciembre de 2004
Lugar, fecha y firma - Zheng Jane LI. Groton,
Connecticut, USA

(Fdo) Zhengong Bryan LI., 2 de diciembre de 2004
Lugar, fecha y firma Zhengong Bryan LI.
Groton, Conencticut, USA

(Fdo) Erick Brock MCELROY, 2 de diciembre de 2004

Lugar, fecha y firma Erick Brock MCELROY Groton,
Connecticut, USA

(Fdo) Clifford Nathaniel MELTZ, 6 de diciembre de 2004
Lugar, fecha y firma Clifford Nathaniel MELTZ Niantic,
Connecticut, USA

(Fdo) Christopher Stanley POSS, 3 de diciembre de 2004
Lugar, fecha y firma Christopher Stanley POSS Groton,
Connecticut, USA

Yo SAMI SWADEK por el presente certifico que este es el
documento original.

(Fdo) SAMI SWADEK (12.15.04) Distrito de Columbia SS

Suscrito y jurado ante mí, el 15 de diciembre de 2004.

(Fdo.) Kevin Woodward, Notario Público del Distrito de
Columbia, cuyo cargo vence el 14 de abril de 2007, según
consta en su correspondiente sello notarial.

10

APOSTILLA

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

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público
Fue firmado por: Kevin Woodward
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del
Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Kevin Woodward, mencionado Notario
Público del Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 15 de diciembre de 2004
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 135256
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman.



Apostille

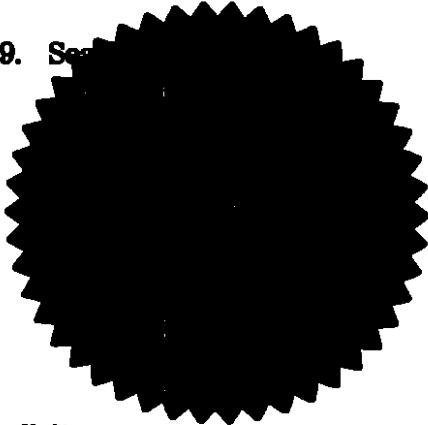
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America
2. This public document has been signed by KEVIN WOODWARD
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of KEVIN WOODWARD, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 15th day of DECEMBER 2004
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 135256

9. See



88-70138

10. Signature

Sherry H. Newman
Sherry H. Newman

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in CRYSTAL FORMS OF QUINOXALINE-2-CARBOXYLIC ACID [4-CARBAMOYL-1-(3-FLUOROBENZYL)-2,7-DIHYDROXY-7-METHYL-OCTYL]-AMIDE so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

 02 DECEMBER 2004
Place, date and signature - John Charles KATH Groton, Connecticut, USA

 02 DECEMBER 2004
Place, date and signature - Zheng Jane LI Groton, Connecticut, USA

 02 December 2004
Place, date and signature - Zhengong Bryan LI Groton, Connecticut, USA

 02 December 2004
Place, date and signature - Eric Brock MCEESY Groton, Connecticut, USA

 06 December 2004
Place, date and signature - Clifford Nathaniel MELTZ Groton, Connecticut, USA

 03 December 2004
Place, date and signature - Christopher Stanley POSS Groton, Connecticut, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWADEK
12.15.04

District of Columbia SS
Subscribed and Sworn to before me
this 15th day of December 2004
Kevin Woodward
Notary Public, D.C.
My commission expires 04-14-2007

Kevin Woodward
Notary Public, District of Columbia
My Commission Expires 04-14-2007

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014875 A1

(51) International Patent Classification: C07D 241/44

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/003464

(22) International Filing Date: 31 July 2003 (31.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60403,216 12 August 2002 (12.08.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KATH, John,
Charles [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). LI,
Zheng, Jane [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
LI, Zhongong, Bryan [CN/US]; Pfizer Global Research

and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). MCELROY, Eric, Brock [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). MELTZ, Clifford, Nathaniel [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US). POSS, Christopher,
Stanley [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

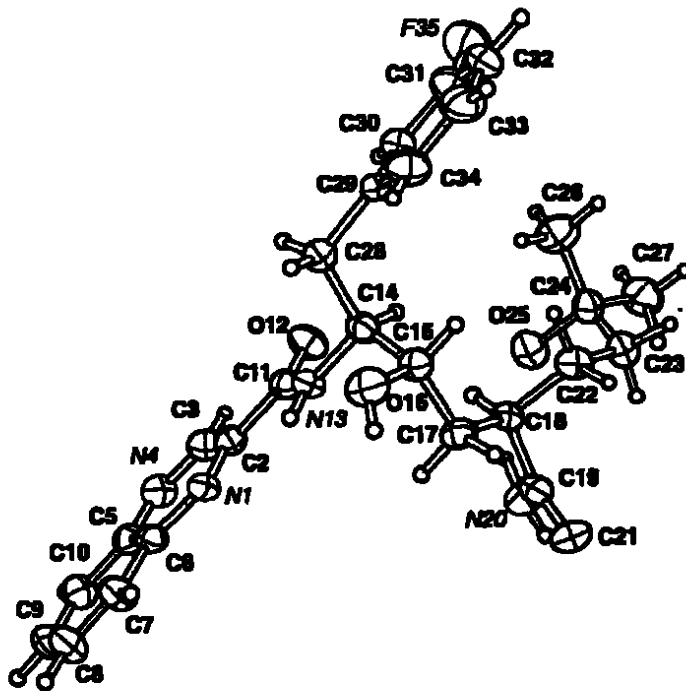
(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTAL FORMS OF QUINOXALINE-2-CARBOXYLIC ACID [4-CARBAMOYL-1-(3-FLUOROBENZYL)-2,7-DIHYDROXY-7-METHYL-OCTYL]-AMIDE



(57) Abstract: The invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, useful in treating or preventing a disorder or condition by antagonizing the CCR1 receptor, and to their methods of preparation and use.



ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Published:

— *with international search report*

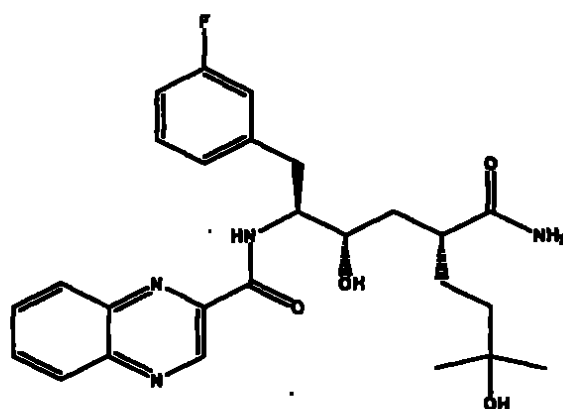
CRYSTAL FORMS OF QUINOXALINE-2-CARBOXYLIC ACID [4-CARBAMOYL-1-(3-FLUOROBENZYL)-2,7-DIHYDROXY-7-METHYL-OCTYL]-AMIDE

Field of the Invention

5 This invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide and their methods of preparation and use.

Background of the Invention

10 Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide has the chemical formula $C_{28}H_{31}FN_4O_4$ and the following structural formula (1a-3):



(la-3)

15 Its synthesis is described in co-pending United States patent application serial number 09/380,269, filed February 5, 1998 and United States patent application serial number 09/403,218, filed January 18, 1999, commonly assigned to the assignee of the present invention and both of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide is useful in the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult Respiratory Distress Syndrome, Respiratory Distress Syndrome of Infancy, ischemia reperfusion injury and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with

inflammation (such as viral inflammation (including Influenza and hepatitis) and Guillian-Barre), transplantation tissue rejection (chronic and acute), organ rejection (chronic and acute), atherosclerosis, restenosis, HIV Infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis).

5

Summary of the Invention

As embodied and broadly described herein, this invention, in one aspect, relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form A having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 5.1, 8.8, 10.1, 13.3, 15.1, 17.5, 18.2, 19.5, 20.2, 20.8, 22.0, 22.6, 23.2, 24.2, 25.3, 26.3, 26.8, 28.2, 33.3, and 38.6.

In one preferred embodiment of this aspect of the invention, the crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide have powder X-ray diffraction pattern comprising high intensity peaks expressed in degrees two-theta at approximately 10.1, 13.3, 17.5, 18.2, and 22.0.

A second aspect of the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide having a solid state nuclear magnetic resonance spectra pattern comprising chemical shifts expressed in parts per million at approximately 39.0, 38.4, 32.6, 30.4, 28.5, and 26.4.

In a preferred embodiment of the invention, the crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide have a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endothermic event with an onset temperature approximately 139°C using a heating rate of about 5°C per minute from about 30°C to about 300°C.

A third aspect of the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form B having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 6.0, 7.4, 11.0, 13.8, 14.2, 14.8, 15.3, 15.7, 16.1, 16.6, 17.8, 18.6, 19.3, 20.9, 21.1, 21.6, 22.1, 23.1, 25.0, 26.1, 27.0, 27.3, 28.1, 28.7, 29.7, 31.2, and 32.4.

15

In a fourth aspect, the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide having a solid state nuclear magnetic resonance spectra pattern comprising chemical shifts expressed in parts per million at approximately 40.9, 38.3, 34.8, 31.4, and 26.4.

In a preferred embodiment, the crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide have a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endothermic event with an onset temperature at approximately 160°C using a heating rate of about 5°C per minute from about 30°C to about 300°C.

In a fifth aspect, the present invention relates to forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form C having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 4.6, 7.4, 8.4, 10.8, 11.9, 12.6, 13.4, 14.1, 14.8, 15.6, 16.4, 17.4, 17.8, 18.1, 18.7, 19.0, 19.7, 20.6, 21.1, 21.7, 22.1, 22.6, 23.1, 24.1, 24.5, 25.0, 25.6, 26.2, 27.3, 27.7, 28.3, 29.0, 30.3, 30.6, 31.0, 32.1, 32.6, 33.3, 34.1, 34.4, 35.4, 35.7, 37.2, 38.4, and 39.3.

One preferred embodiment includes crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide having a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endothermic event with an onset temperature of about 154°C using a heating rate of about 5°C per minute from about 30°C to about 300°C.

A sixth aspect of the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form D having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at 6.0, 7.3, 8.1, 8.6, 10.0, 10.3, 10.7, 12.1, 12.5, 13.2, 13.5, 15.1, 15.9, 16.8, 17.4, 17.8, 18.2, 18.8, 19.4, 20.0, 20.8, 21.1, 21.8, 22.0, 22.9, 23.7, 24.4, 25.0, 25.4, 25.7, 26.3, 27.0, 27.5, 29.7, 30.3, 32.1, 35.4, and 36.9.

A preferred embodiment includes crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide having a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endothermic event with an onset temperature of about 156°C using a heating rate of about 5°C per minute from about 30°C to about 300°C.

In a seventh aspect, the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form E having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 5.9, 7.6, 9.2, 12.0, 13.9, 14.3, 15.2, 16.0, 16.6, 17.3, 17.7, 18.0, 18.5, 19.4, 20.1, 20.6, 21.2, 21.9, 22.3, 22.8, 23.4, 24.3, 24.9, 25.4, 26.0, 26.5, 28.0, 28.7, 29.2, 29.8, 30.9, 32.3, 33.6, 33.9, 35.6, 37.3, and 37.6.

One preferred embodiment includes crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide having powder X-ray diffraction patterns comprising high intensity peaks expressed in degrees two-theta at approximately 15.2, 16.6, 18.5, 20.6, and 21.2.

In an eighth aspect, the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide having a solid state nuclear magnetic resonance spectra pattern comprising chemical shifts expressed in parts per million at approximately 40.8, 37.3, 35.5, 30.4, 27.6, and 26.0.

Another preferred embodiment of the invention includes crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide having a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endothermic event with an onset temperature of about 163°C using a heating rate of about 5°C per minute from about 30°C to about 300°C.

A ninth aspect of the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide Form F having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 5.4, 7.8, 10.8, 14.7, 15.6, 15.9, 16.6, 17.4, 18.1, 18.7, 20.1, 20.6, 21.8, 22.3, 24.2, 25.4, 25.8, 26.6, 29.8, and 31.4.

In a preferred embodiment of the present invention, the crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide have a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endothermic event with an onset temperature of about 168°C using a heating rate of about 5°C per minute from about 30°C to about 300°C.

In a tenth aspect, the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide comprising form A, form B, form C, form D, form E or form F.

In still another aspect, the present invention relates to crystal forms of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, wherein the crystal has an empirical formula of $C_{28}H_{31}N_4O_4F$; a formula weight of about 482.55; a melt temperature of about 298(2) K; wavelength of about 1.54178 Å; orthorhombic crystal system; a space group P2(1)2(1)2(1); unit cell dimensions of a about 6.7678(2) Å $\alpha = 90^\circ$, b about 12.6136(3) Å $\beta = 90^\circ$, and c about 29.4200(7) Å $\gamma = 90^\circ$; volume of about 2511.48(11) Å³ and Z of 4.

In preferred embodiments, the present invention includes pharmaceutical compositions for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a subject, comprising an amount of a compound of any of the aforementioned aspects, effective in such disorders or conditions, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

In further preferred embodiments, the present invention includes pharmaceutical compositions for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, acute and chronic inflammatory conditions, allergic conditions, infection associated with inflammation, viral, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, and granulomatous in a subject, comprising an amount of a compound of any of the aforementioned aspects, effective in such disorders or conditions, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Moreover, the present invention relates to methods for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a subject, comprising administering to said subject an effective amount of a compound of any of the aforementioned aspects of the present invention.

In a further aspect, the present invention relates to methods for treating or preventing a disorder or condition selected from autoimmune diseases, acute and chronic inflammatory conditions, allergic conditions, infection associated with inflammation, viral, transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity, and granulomatous in a subject, comprising administering to said subject an effective amount of a compound of any of the aforementioned aspects of the present invention.

In yet another aspect, the present invention relates to methods of preparing crystalline quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-

dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide comprising: a) mixing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base in a solvent mixture of methanol and methylene chloride to create mixture 1; b) distilling mixture 1 to substantially remove methanol to form mixture 2; and c) crystallizing mixture 2 in a solvent system comprising ethyl acetate.

Preferably, the solvent system further comprises methanol, and the step (c) is performed by creating a slurry of mixture 2 in the solvent system and substantially removing the methanol by distillation.

It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

Brief Description of the Drawings

Fig. 1 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form A, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 2 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form A, (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 3 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form B, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 4 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form B, (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 5 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form C, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 6 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form C, (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

17

Fig. 7 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form D, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

5 Fig. 8 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form D, (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

10 Fig. 9 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form E, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 10 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form E, (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

15 Fig. 11 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form F, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

20 Fig. 12 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form F, (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

25 Fig. 13 depicts the calculated and representative powder X-ray diffraction patterns of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form E, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 14 is a representative ¹³C solid state nuclear magnetic resonance spectrum for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form A, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Chemical shift (δ-scale), in ppm).

30 Fig. 15 is a representative ¹³C solid state nuclear magnetic resonance spectrum for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form B, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Chemical shift (δ-scale), in ppm).

Fig. 16 is a representative ^{13}C solid state nuclear magnetic resonance spectrum for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form E, (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Chemical shift (δ -scale), in ppm).

Fig. 17 depicts the absolute configuration of Form E as derived from single crystal X-ray. (Atomic coordinates based on Tables 1-B, 1-C and 1-D.

Detailed Description of the Invention

The present invention may be understood more readily by reference to the following detailed description of exemplary embodiments of the invention and the examples included therein.

Before the present crystal forms and methods are disclosed and described, it is to be understood that this invention is not limited to specific synthetic methods of making that may of course vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only and is not intended to be limiting.

In this specification and in the claims that follow, reference will be made to a number of terms that shall be defined to have the following meanings:

By "pharmaceutically acceptable" is meant a material that is not biologically or otherwise undesirable, i.e., the material may be administered to an individual along with the selected compound without causing any undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the other components of the pharmaceutical composition in which it is contained.

"Protected amine" and "protected amino" refers to an amine group with one of the hydrogen atoms replaced with a protecting group (P). Any suitable protecting group may be used for amine protection. Suitable protecting groups include, but are not limited to, carbobenzyloxy, t-butoxy carbonyl or 9-fluorenyl-methylenoxy carbonyl.

The term "subject" is meant an individual. Preferably, the subject is a mammal such as a primate, and more preferably, a human. Thus, the "subject" can include domesticated animals (e.g., cats, dogs, etc.), livestock (e.g., cattle, horses, pigs, sheep, goats, etc.), and laboratory animals (e.g., mouse, rabbit, rat, guinea pig, etc.).

In general, "effective amount" or "effective dose" means the amount needed to achieve the desired result or results (treating or preventing the condition). One of ordinary skill in the art will recognize that the potency and, therefore, an "effective

amount" can vary for the various compounds used in the invention. One skilled in the art can readily assess the potency of the compounds.

Unless otherwise noted, numerical values described and claimed herein are approximate. Variation within the values may be attributed to equipment calibration, equipment errors, purity of the materials, crystal size, and sample size, among other factors. Additionally, variation may be possible, while still obtaining the same result. For example, X-ray diffraction values are generally accurate to within ± 0.2 2-theta degrees, preferably to within ± 0.2 2-theta degrees. Similarly, DSC results are typically accurate to within about 2°C , preferably to within 1.5°C . Also, ^{13}C ss-NMR results are generally accurate to within about ± 0.2 ppm.

The crystalline state of a compound can be described by several crystallographic parameters including single crystal structure and powder crystal X-ray diffraction pattern. Such crystalline description is advantageous because a compound may have more than one type of crystal form. It has been discovered that there are at least six crystal forms (Forms A, B, C, D, E, and F) of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide.

To describe and distinguish the crystal forms, several crystal parameters are identified in the present invention: Form E has been examined by single crystal X-ray analysis; Forms A-F have been examined by powder X-ray diffraction and differential scanning calorimetry (DSC); and Forms A, B and E have been examined by solid state Nuclear Magnetic Resonance (NMR). A discussion of the theory of X-ray power diffraction patterns can be found in Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan Co., New York, N.Y. (1968), which is incorporated by reference in its entirety for all purposes.

Form E is the thermodynamically most stable crystal form at room temperature and is one preferred crystal form for tablet development. A representative crystal was surveyed and a 1 Å data set (maximum $\sin \Theta/\lambda=0.5$) was collected on a Bruker 2k CCD/R diffractometer. Atomic scattering factors were taken from the International Tables for X-Ray Crystallography. (International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV, pp. 55,99,149 Birmingham: Kynoch Press, 1974.) All crystallographic calculations were facilitated by the SHELXTL system. (SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.) All diffractometer data were collected at

room temperature. Pertinent crystal, data collection, and refinement are summarized in Table 1-A.

A trial structure was obtained by direct methods. This trial structure refined routinely. Hydrogen positions were calculated wherever possible. The methyl,
5 hydrogens and the hydrogens on nitrogen and oxygen were located by difference Fourier techniques. The hydrogen parameters were added to the structure factor calculations but were not refined. The shifts calculated in the final cycles of least squares refinement were all less than 0.1 of the corresponding standard deviations. The final R-index was 3.36%. A final difference Fourier revealed no missing or
10 misplaced electron density.

The refined structure was plotted using the SHELXTL plotting package; however, the absolute configuration was not determined in this analysis because no suitable "heavy atom" was present in the structure. Coordinates, distances and angles are available in Tables 1B through 1D.

15 Table 1-A: Single Crystal X-ray Crystallographic Analysis of Form E

Identification code	F804	
Empirical formula	C ₂₈ H ₃₁ N ₄ O ₄ F	
Formula weight	482.55	
20 Temperature	298(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 6.7678(2) Å	∠ = 90°.
25 b = 12.6136(3) Å		∠ = 90°.
c = 29.4200(7) Å		∠ = 90°.
Volume	2511.48(11) Å ³	
Z (number of chemical formula units per unit cell)	4	
30 Density (calculated)	1.276 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.759 mm ⁻¹	
F(000)	1024	
Crystal size	0.03 x 0.06 x 0.15 mm ³	
Reflections collected	5416	
35 Independent reflections	2024 [R(Int) = 0.0519]	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2024 / 0 / 329	
Goodness-of-fit on F ²	0.782	
40 Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0789	
Absolute structure parameter	0.4(3)	
Extinction coefficient	0.0026(3)	

1d

Largest diff. peak and hole 0.096 and -0.101 eÅ⁻³

Table 1-B. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for form E. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_i tensor.

		x	y	z	U(eq)
	N(1)	1299(5)	2603(3)	828(1)	48(1)
10	C(2)	3009(7)	2115(3)	868(1)	45(1)
	C(3)	4671(6)	2424(4)	612(2)	60(1)
	N(4)	4643(5)	3211(3)	319(1)	64(1)
	C(5)	2878(7)	3731(3)	269(1)	52(1)
	C(6)	1209(7)	3430(3)	530(1)	48(1)
15	C(7)	-555(7)	3985(3)	473(1)	65(1)
	C(8)	-650(7)	4792(4)	172(2)	77(1)
	C(9)	971(9)	5091(3)	-87(2)	79(1)
	C(10)	2710(7)	4578(4)	-36(1)	67(1)
	C(11)	3206(7)	1213(3)	1196(1)	49(1)
20	O(12)	4771(4)	748(2)	1249(1)	73(1)
	N(13)	1540(5)	969(2)	1416(1)	52(1)
	C(14)	1401(5)	148(3)	1764(1)	48(1)
	C(15)	-621(6)	-385(3)	1740(1)	50(1)
	O(16)	-2059(4)	387(2)	1858(1)	73(1)
25	C(17)	-1070(5)	-883(3)	1283(1)	51(1)
	C(18)	417(5)	-1703(3)	1113(1)	44(1)
	C(19)	-146(8)	-2034(3)	634(1)	51(1)
	N(20)	1345(6)	-2001(3)	333(1)	69(1)
	O(21)	-1830(5)	-2301(2)	532(1)	65(1)
30	C(22)	520(5)	-2695(3)	1413(1)	56(1)
	C(23)	1906(5)	-3584(3)	1250(1)	58(1)
	C(24)	4118(6)	-3387(3)	1284(1)	56(1)
	O(25)	4556(4)	-2538(2)	964(1)	73(1)
	C(26)	4746(5)	-3050(3)	1754(1)	83(1)
35	C(27)	5211(6)	-4373(3)	1133(1)	84(1)
	C(28)	1868(6)	620(3)	2236(1)	59(1)
	C(29)	2164(7)	-221(3)	2587(1)	48(1)
	C(30)	3962(7)	-717(4)	2632(1)	60(1)
	C(31)	4163(8)	-1510(4)	2943(2)	74(1)
40	C(32)	2671(11)	-1843(4)	3218(2)	88(2)
	C(33)	878(9)	-1349(5)	3173(2)	89(2)
	C(34)	618(7)	-556(4)	2864(2)	67(1)
	F(35)	5963(5)	-1976(2)	2992(1)	128(1)

Table 1-C. Bond lengths [Å] and angles [°] for form E.

	N(1)-C(2)	1.316(4)
	N(1)-C(6)	1.364(4)
	C(2)-C(3)	1.409(5)
50	C(2)-C(11)	1.497(5)

	C(3)-N(4)	1.316(5)
	N(4)-C(5)	1.370(4)
	C(5)-C(6)	1.418(5)
	C(5)-C(10)	1.400(5)
5	C(6)-C(7)	1.394(5)
	C(7)-C(8)	1.350(5)
	C(8)-C(9)	1.389(6)
	C(9)-C(10)	1.352(5)
	C(11)-O(12)	1.221(4)
10	C(11)-N(13)	1.338(4)
	N(13)-C(14)	1.459(4)
	C(14)-C(15)	1.526(5)
	C(14)-C(28)	1.545(5)
	C(15)-O(18)	1.419(4)
15	C(15)-C(17)	1.516(4)
	C(17)-C(18)	1.528(4)
	C(18)-C(19)	1.518(5)
	C(18)-C(22)	1.533(4)
	C(19)-O(21)	1.226(4)
20	C(19)-N(20)	1.342(5)
	C(22)-C(23)	1.538(5)
	C(23)-C(24)	1.521(5)
	C(24)-O(25)	1.456(5)
	C(24)-C(26)	1.507(5)
25	C(24)-C(27)	1.514(5)
	C(28)-C(29)	1.494(5)
	C(29)-C(34)	1.382(5)
	C(29)-C(30)	1.374(5)
	C(30)-C(31)	1.364(6)
30	C(31)-F(35)	1.360(5)
	C(31)-C(32)	1.359(6)
	C(32)-C(33)	1.370(6)
	C(33)-C(34)	1.363(6)
	C(2)-N(1)-C(8)	117.1(3)
35	N(1)-C(2)-C(3)	121.6(3)
	N(1)-C(2)-C(11)	119.5(4)
	C(3)-C(2)-C(11)	118.9(4)
	N(4)-C(3)-C(2)	123.3(4)
	C(3)-N(4)-C(5)	116.3(3)
40	N(4)-C(5)-C(6)	120.6(4)
	N(4)-C(5)-C(10)	120.3(5)
	C(6)-C(5)-C(10)	119.1(4)
	N(1)-C(6)-C(5)	121.1(4)
	N(1)-C(6)-C(7)	120.0(4)
45	C(5)-C(6)-C(7)	118.8(4)
	C(8)-C(7)-C(6)	119.9(4)
	C(7)-C(8)-C(9)	121.8(4)
	C(10)-C(9)-C(8)	119.8(4)
	C(9)-C(10)-C(5)	120.5(4)
50	O(12)-C(11)-N(13)	124.0(4)
	O(12)-C(11)-C(2)	121.7(4)

20

	N(13)-C(11)-C(2)	114.3(4)
	C(11)-N(13)-C(14)	123.9(3)
	N(13)-C(14)-C(15)	109.8(3)
	N(13)-C(14)-C(28)	110.1(3)
5	C(15)-C(14)-C(28)	113.2(3)
	O(16)-C(15)-C(14)	107.5(3)
	O(16)-C(15)-C(17)	111.3(3)
	C(14)-C(15)-C(17)	113.7(3)
	C(15)-C(17)-C(18)	116.1(3)
10	C(19)-C(18)-C(17)	109.0(3)
	C(19)-C(18)-C(22)	108.7(3)
	C(17)-C(18)-C(22)	113.2(3)
	O(21)-C(19)-N(20)	123.1(4)
	O(21)-C(19)-C(18)	122.4(4)
15	N(20)-C(19)-C(18)	114.5(4)
	C(18)-C(22)-C(23)	116.4(3)
	C(24)-C(23)-C(22)	117.4(3)
	O(25)-C(24)-C(26)	109.2(3)
	O(25)-C(24)-C(27)	108.3(3)
20	C(26)-C(24)-C(27)	111.3(3)
	O(25)-C(24)-C(23)	106.2(3)
	C(26)-C(24)-C(23)	112.6(3)
	C(27)-C(24)-C(23)	109.1(3)
	C(29)-C(28)-C(14)	112.1(3)
25	C(34)-C(29)-C(30)	118.1(4)
	C(34)-C(29)-C(28)	121.3(4)
	C(30)-C(29)-C(28)	120.5(4)
	C(31)-C(30)-C(29)	119.1(4)
	F(35)-C(31)-C(30)	118.5(6)
30	F(35)-C(31)-C(32)	118.0(6)
	C(30)-C(31)-C(32)	123.4(5)
	C(33)-C(32)-C(31)	117.5(5)
	C(32)-C(33)-C(34)	120.8(5)
	C(33)-C(34)-C(29)	121.1(4)
35		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 1-D. Hydrogen coordinates (x 10⁴) and isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for form E.

40		x	y	z	U(eq)
	H(3A)	5846	2054	653	80
	H(7A)	-1665	3800	641	80
45	H(8A)	-1834	5158	138	80
	H(9A)	860	5642	-296	80
	H(10A)	3804	4790	-205	80
	H(13A)	488	1317	1349	80
	H(14A)	2404	-391	1697	80
50	H(15A)	-657	-946	1971	80
	H(16A)	-2960(60)	420(40)	1699(14)	80

	H(17A)	-1163	-322	1059	80
	H(17B)	-2357	-1220	1301	80
	H(18A)	1729	-1374	1104	80
	H(20A)	1030(60)	-2280(30)	69(13)	80
5	H(20B)	2720(60)	-1900(30)	440(12)	80
	H(22A)	-802	-2986	1439	80
	H(22B)	932	-2481	1715	80
	H(23A)	1604	-4218	1424	80
	H(23B)	1597	-3735	935	80
10	H(25A)	5700(60)	-2540(30)	873(12)	80
	H(26A)	6142	-2914	1756	80
	H(26B)	4446	-3604	1967	80
	H(26C)	4049	-2416	1838	80
	H(27A)	6609	-4247	1147	80
15	H(27B)	4844	-4543	826	80
	H(27C)	4875	-4953	1329	80
	H(28A)	3053	1049	2216	80
	H(28B)	790	1078	2329	80
	H(30A)	5027	-514	2452	80
20	H(32A)	2859	-2385	3428	80
	H(33A)	-174	-1558	3355	80
	H(34A)	-612	-234	2838	80

25 The results of a single crystal X-ray analysis are limited to, as the name implies, one crystal placed in the X-ray beam. Crystallographic data on a collection of powder crystals provides powder X-ray diffraction. Forms A-F have distinctive powder X-ray diffraction patterns. The powder X-ray diffraction patterns of Forms A-F are depicted, respectively, in Figs. 1, 3, 5, 7, 9, and 11. The experimental conditions under which the powder X-ray diffraction was conducted are as follows: Cu anode; wavelength 1: 1.54056; wavelength 2: 1.54439 (Relative Intensity: 0.500); range # 1 - coupled: 3.000 to 40.000; step size: 0.040; step time: 1.00; smoothing width: 0.300; and threshold: 1.0.

35 The powder X-ray diffraction patterns display high intensity peaks, which are useful in identifying a specific crystal form. However, the relative intensities are dependent upon several factors, including, but not limited to, crystal size and morphology. As such, the relative intensity values may vary from sample to sample. The powder X-ray diffraction values are generally accurate to within ± 0.2 2-theta degrees, due to slight variations of instrument and test conditions. The powder X-ray diffraction patterns or a collective of the diffraction peaks for each of the crystal forms provide a qualitative test for comparison against uncharacterized crystals. The

20

diffraction peaks detected with greater than 5% relative intensity are provided in Tables 2-7.

Table 2: Form A Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
5.1	5.7	19.5	6.4	25.3	7.8
8.8	28.4	20.2	21.9	26.3	17
10.1	32.5	20.8	14.3	26.8	7.9
13.3	38.5	22.0	37.8	28.2	14
15.1	9	22.6	9	33.3	5.3
17.5	65.5	23.2	23.7	38.6	7.8
18.2	100	24.2	5.3		

5

Table 3: Form B Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
6.0	26.4	16.6	11	25.0	12.4
7.4	94.5	17.8	100	26.1	44.5
11.0	36	18.6	4.9	27.0	13.4
13.8	31	19.3	5.1	27.3	9.4
14.2	6.7	20.9	32.2	28.1	18.2
14.8	9.8	21.1	26.2	28.7	6.6
15.3	31.1	21.6	10.6	29.7	9.1
15.7	14.8	22.1	24.6	31.2	5
16.1	12.1	23.1	91.8	32.4	8

Table 4: Form C Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
4.6	40.2	19.0	37.5	28.3	9.5
7.4	68.4	19.7	89	29.0	22.9
8.4	25.1	20.6	17.9	30.3	11.4
10.8	12	21.1	40.5	30.6	15.7
11.9	17.1	21.7	21.4	31.0	19
12.6	7.6	22.1	35	32.1	11.7
13.4	10.8	22.6	22.9	32.6	10.7
14.1	46.6	23.1	22.3	33.3	10.7

14.8	53.9	24.1	18.7	34.1	9.8
15.6	20.4	24.5	22.1	34.4	8.1
16.4	84.7	25.0	34.7	35.4	9
17.4	52.5	25.6	16.4	35.7	11.9
17.8	84.1	26.2	13.6	37.2	10.7
18.1	100	27.3	18.9	38.4	12.5
18.7	73.2	27.7	11.4	39.3	11

Table 5: Form D Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
6.0	80.6	16.8	100	24.4	11.3
7.3	6.9	17.4	13.7	25.0	10.7
8.1	7.1	17.8	28.1	25.4	10.1
8.6	6	18.2	92.8	25.7	9.7
10.0	6.9	18.8	70	26.3	17.4
10.3	12.5	19.4	17.2	27.0	12.8
10.7	16.9	20.0	48.5	27.5	8.8
12.1	8.1	20.8	26.8	29.7	10.4
12.5	20.8	21.1	16.2	30.3	10.4
13.2	7.8	21.8	30.5	32.1	12.5
13.5	8.7	22.0	22.3	35.4	8.6
15.1	7.5	22.9	16	36.9	8.3
15.9	13	23.7	12.2		

Table 6: Form E Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2 theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
5.9	16.5	19.4	46.8	28.0	37.6
7.6	5.4	20.1	20.5	28.7	11.3
9.2	33.2	20.6	99.5	29.2	12
12.0	25.7	21.2	82.2	29.8	6.9
13.9	24.2	21.8	30.7	30.9	18.3
14.3	17	22.3	27.4	32.3	6.3
15.2	100	22.8	27.9	33.6	8.4
16.0	32.2	23.4	14.4	33.9	5.8
16.6	90.1	24.3	46.9	35.6	5.5
17.3	38.6	24.9	12.3	37.3	10.1
17.7	10.3	25.4	40.4	37.6	8

22

18.0	9.4	26.0	14.4		
18.5	52.8	26.5	5.8		

Table 7: Form F Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
5.4	47.5	17.4	10.2	24.2	29.2
7.8	24.9	18.1	41.9	25.4	10.4
10.8	22.4	18.7	21.5	25.8	25
14.7	19.6	20.1	23.4	26.6	35.6
15.6	94.3	20.6	32.5	29.8	11.2
15.9	61.2	21.8	19.1	31.4	10.8
16.6	9.7	22.3	100		

Moreover, each form has high intensity peaks at two-theta:

- 5 Form A: 10.1, 13.3, 17.5, 18.2, and 22.0
 Form B: 7.4, 11.0, 17.8, 23.1, and 26.1
 Form C: 16.4, 17.8, 18.1, 18.7, and 19.7
 Form D: 6.0, 16.8, 18.2, 18.8, and 20.0
 Form E: 15.2, 16.6, 18.5, 20.6, and 21.2
 10 Form F: 5.4, 15.6, 15.9, 18.1, and 22.3

Single crystal structural data provide the cell dimensions and space group of a crystal form. These parameters are used as the basis to simulate an ideal powder pattern of that crystal form. The calculation can be done using SHELXTL Plus computer program, Reference Manual by Siemens Analytical X-ray Instrument, Chapter 10, p. 179-181, 1990. Comparing the calculated powder X-ray diffraction pattern and the experimental representative powder x-ray diffraction pattern confirms whether a powder sample corresponds to an assigned single crystal structure. This procedure has been performed on the crystal form E and a match between the calculated and experimental representative powder x-ray diffraction patterns indicates the agreement between powder sample and the corresponding single crystal structure. (See Fig. 13 and Tables 1, 6 and 8). Table 8 provides the calculated diffraction peaks of form E based on the single crystal data.

Table 8: Form E powder X-ray Diffraction Peaks from Single Crystal Data*

Angle 2-theta	I* (rel. %)	Angle 2-theta	I* (rel. %)	Angle 2-theta	I* (rel. %)
6.0	15.6	20.1	31.9	<u>28.5</u>	<u>9.8</u>
7.6	2.7	20.6	68.9	28.7	19.4
9.2	22.2	21.3	100	29.2	16.2
12.0	17.3	22.0	22.9	29.9	7.3
14.0	14.9	22.3	28.2	31.0	21.7
14.4	36.9	22.8	38.9	31.3	6.6
<u>14.8</u>	<u>7.1</u>	<u>23.0</u>	<u>25.6</u>	31.9	2.9
15.3	58.6	23.5	21.5	<u>32.3</u>	<u>5.4</u>
16.0	75.5	24.4	32.6	32.9	8.2
16.6	62	25.1	16.8	33.6	9.7
17.4	84.9	25.4	32.6	34.0	8.2
17.8	21.3	26.0	10.9	37.3	11.2
18.1	9	<u>26.3</u>	<u>9</u>	37.6	6
18.5	32.5	26.5	7.1	38.1	2.8
<u>19.2</u>	<u>40.3</u>	28.0	27.9	38.9	4.6
19.4	50.1				

* The calculated powder X-ray diffraction pattern represents all peaks with intensity % greater than 5%. Peaks in italic/underlined were absent in the experimental pattern of Table 6 due to low intensity or unresolved with the adjacent peak within experimental error of ± 0.2 degree 2-theta.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was carried out on either TA Instruments DSC2920 or a Mettler DSC 821, calibrated with indium. DSC samples were prepared by weighing 2-4 mg of material in an aluminum pan with a pinhole. The sample was heated under nitrogen, at a rate of 5°C per minute from about 30°C to about 300 °C. The onset temperature of the melting endotherm was reported as the melting temperature. The differential scanning calorimetry (DSC) thermograms for Forms A-F are shown, respectively, in Figs. 2, 4, 6, 8, 10, and 12. The onset temperature of the melting endotherm is dependent on the rate of heating, the purity of the sample, crystal size and sample size, among other factors. Typically, the DSC results are accurate to within about $\pm 2^{\circ}\text{C}$, preferably to within $\pm 1.5^{\circ}\text{C}$. The thermograms may be interpreted as follows.

Referring to Fig. 2, Form A exhibits one major endotherm with an onset temperature of about 139°C.

Referring to Fig. 4, Form B exhibits an endotherm with an onset temperature of about 160°C.

Referring to Fig. 6, Form C exhibits an endotherm with an onset temperature of about 154°C.

5 Referring to Fig. 8, Form D exhibits one major endotherm with an onset temperature of about 156°C.

Referring to Fig. 10, Form E exhibits an endotherm with an onset temperature of about 163°C.

10 Referring to Fig. 12, Form F exhibits a main endotherm with an onset temperature of about 188°C.

¹³C solid state nuclear magnetic resonance (ss-NMR) provides unique ¹³C chemical shifts spectra for each crystal form. Forms A, B and E have been analyzed with ss-NMR and are depicted, respectively, in Figs. 14, 15, and 16. The experimental conditions under which the ss-NMR was conducted are as follows:

15 collected on 11.75 T spectrometer (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA), corresponding to 125 MHz ¹³C frequency and acquired using cross-polarization magic angle spinning (CPMAS) probe operating at ambient temperature and pressure. 4 mm BL Bruker probes were employed, accommodating 75 mg of sample with maximum speed of 15 kHz. Data were processed with exponential line broadening function of

20 5.0 Hz. Proton decoupling of 100 kHz was used. Sufficient number of acquisitions were averaged out to obtain adequate signal-to-noise ratios for all peaks. Typically, 1500 scans were acquired with recycle delay of 4.5 s, corresponding to approximately 2-hour total acquisition time. Magic angle was adjusted using KBr powder according to standard NMR vendor practices. The spectra were referenced

25 relative to the up-field resonance of adamantane (ADMNT) at 29.5 ppm. The spectral window minimally included the spectra region from 220 to -10 ppm. ¹³C chemical shifts between about 0 to 50 ppm and about 110 to 180 ppm may be useful in identifying the crystal form. The chemical shift data is dependent on the testing conditions (i.e. spinning speed and sample holder), reference material, and data

30 processing parameters, among other factors. Typically, the ss-NMR results are accurate to within about ± 0.2 ppm.

The ¹³C chemical shifts of Forms A, B, and E are shown in Table 9.

Table 9: ¹³C ss NMR Chemical Shifts for Forms A, B and E

A	B	E
183.1*	177.9	181.2
182.5	165.7	164.7
166.2	163.4	163.8
165.2	161.4	162.6
163.2	143.9	144.5
161.3	141.7	142.6
147.1	139.3	141.6
145.3	132.9	141.0
143.8*	130.9	134.0
143.3	128.9	132.1
141.7	124.8	131.7
140.3	115.9	131.1
139.5	113.2	129.6
133.4	70.5	126.6
131.6	66.9	116.7
130.7	57.6**	114.3
129.2	52.9	70.8
125.9	50.2	64.4
118.7	44.1	53.5
112.6	40.9	40.8
71.8	38.3	37.3
70.8	34.8	35.5
58.5	31.4	30.4
57.7	28.4**	27.6
44.4	26.4	26.0
41.0		
39.0		
38.4		
32.6		
30.4		
28.5		
26.4		

* Shoulders of the main peak
** Low intensity peaks

7d

The crystalline Forms A-F may be prepared using any suitable method. Form A is a hemihydrate and as such, has approximately 1.5% water by weight. Forms B, C, D, E and F are all substantially anhydrous. Crystallization of the free base from a solvent system is carried out at a temperature from about 20°C to about the solvent reflux temperature.

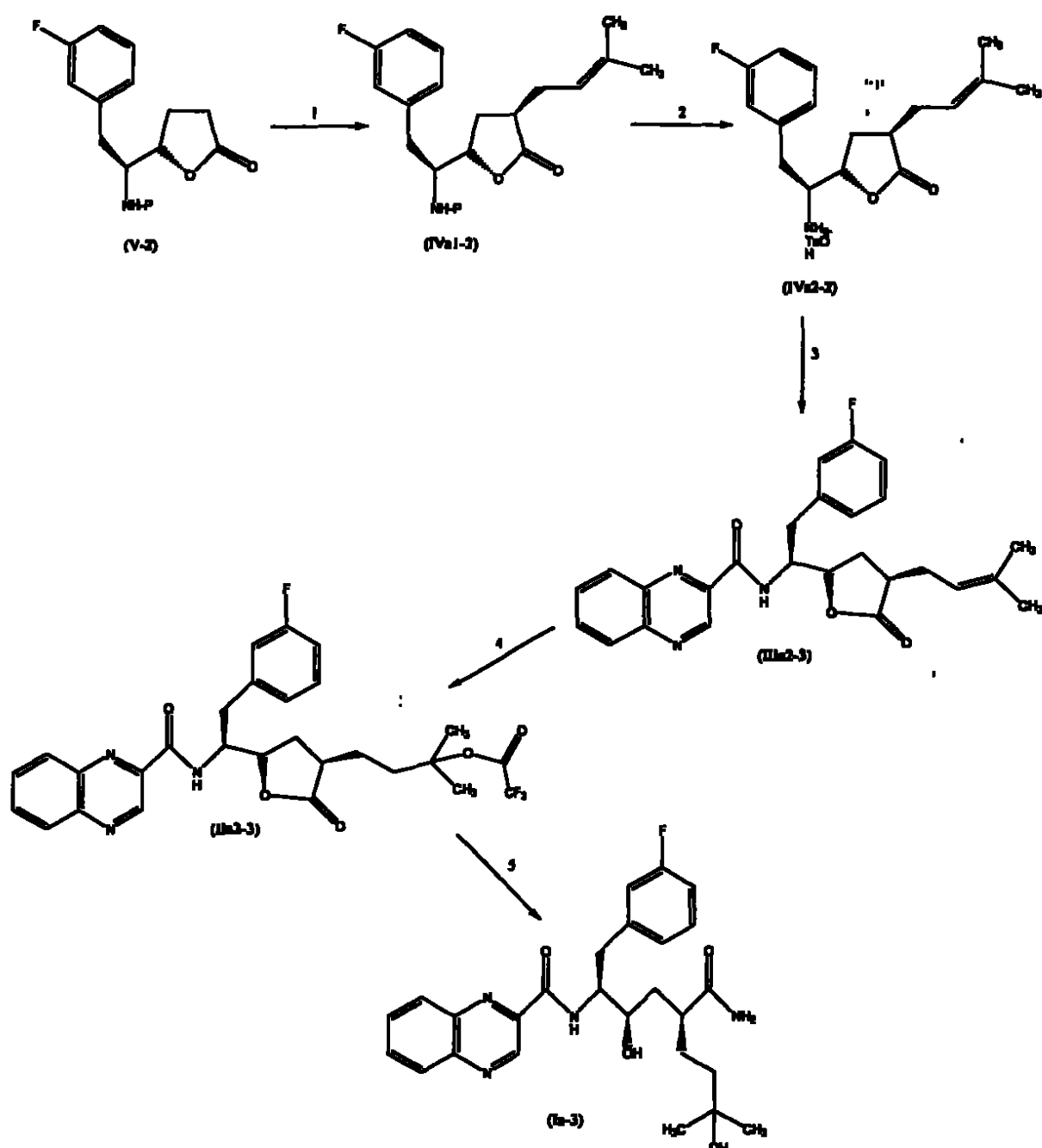
Form B may be formed by crystallizing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base in a solvent such as methylene chloride, methanol, or mixtures thereof. A solvent, such as methanol, is substantially removed in distillation and the product is crystallized therefrom. Preferably, the crystallization occurs from about room temperature to about 45°C. The crystallized product may be collected using any suitable method, including filtration and centrifugation. The collected crystallized product is then dried, preferably under vacuum at a temperature from about room temperature to about 45°C.

Form A may be formed by recrystallizing Forms B, C, D or F in isopropyl ether, toluene, tetrahydrofuran, isopropanol, ethanol, acetone, methanol, methyl ethyl ketone, water, or mixtures thereof at about room temperature to about 45°C. The presence of water in the crystallization medium facilitate conversion from anhydrous form B, C, D or F to form A.

Forms C and D may be formed by crystallizing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base in acetonitrile at about room temperature and in mixtures of ethyl acetate, tetrahydrofuran and methyl tert-butyl ether above room temperature, preferably at about 45°C.

Forms E and F may prepared by recrystallization/reslurry of crystalline quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide in ethyl acetate at about room temperature to about 45°C.

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide of formula (Ia-3) is prepared as described in co-pending United States patent application serial number 09/380,269, filed February 5, 1998 and United States patent application serial number 09/403,218, filed January 18, 1999. Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide of formula (Ia-3) may be further prepared according to Schemes 1 or 2.

Scheme 1

- 5 Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, (Ia-3) is formed by opening the lactone group and hydrolyzing the trifluoroacetate group of trifluoro-acetic acid 3-(5-[2-(3-fluoro-phenyl)-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl]-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-1,1-dimethyl-propyl ester, (IIa2-3), as shown in step 5 of Scheme 1. This may be accomplished by

25

reacting the compound IIa2-3 with ammonia either anhydrous in an organic solvent or as an aqueous solution of ammonium hydroxide added to a polar solvent at a temperature from about -10°C to about 35°C, preferably at about 30°C. Suitable solvents include, alcohols, such as methanol, ethanol, or butanols; ethers such as tetrahydrofuran, glyme or dioxane; or a mixture thereof, including aqueous mixtures. Preferably the solvent is methanol. In one embodiment, the compound IIa2-3 is dissolved in methanol which has been saturated with ammonia gas. In another embodiment, the compound IIa2-3 in methanol is treated with ammonium hydroxide in tetrahydrofuran at room temperature.

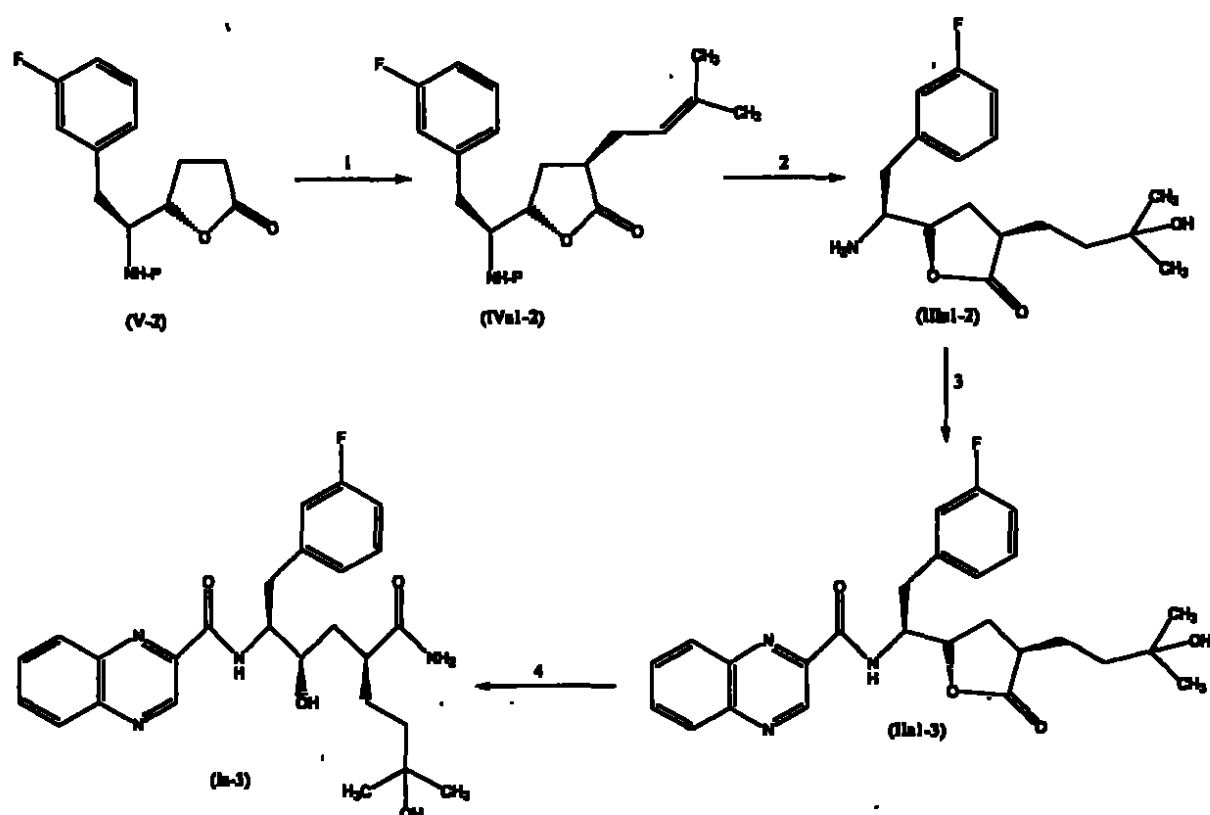
The compound IIa2-3 is prepared in step 4 of Scheme 1 by hydrating the alkylene group of quinoxaline-2-carboxylic acid {2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-methyl-but-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl]-ethyl}-amide, (IIa2-3). This hydration may occur by any suitable method. In one embodiment, the compound IIa2-3 is reacted with trifluoroacetic acid in methylene chloride solution at room temperature to form the compound IIa2-3. The hydration may take several hours to complete at room temperature. A catalytic amount of sulfuric acid can be added to the reaction solution to increase the rate of reaction.

The compound IIIa2-3 is formed by coupling 5-[1-amino-2-(3-fluorophenyl)-ethyl]-3-(3-methyl-but-2-enyl)-dihydrofuran-2-one, tosylate salt, (IVa2-2) and quinoxaline-2-carboxylic acid or quinoxaline-2-carbonylchloride as shown in step 3 of Scheme 1. This coupling reaction is generally conducted at a temperature from about -30°C to about 80°C, preferably from about 0°C to about 25°C. The coupling reaction may occur with a coupling reagent that activates the acid functionality. Exemplary coupling reagents include dicyclohexylcarbodiimide/hydroxybenzotriazole (DCC/HBT), N-3-dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimide (EDC/HBT), 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), carbonyl diimidazole (CDI)/dimethylaminopyridine (DMAP), and diethylphosphorylcyanide. The coupling is conducted in an inert solvent, preferably an aprotic solvent, such as acetonitrile, dichloromethane, chloroform, or N,N-dimethylformamide. One preferred solvent is methylene chloride. In one embodiment, quinoxaline acid is combined with methylene chloride, oxalyl chloride and a catalytic amount of N,N-dimethylformamide to form an acid chloride complex. The compound IVa2-2 is added to the acid chloride complex followed by triethylamine at a temperature from about 0°C to about 25°C to form the compound IIIa2-3.

The compound IVa2-2 is formed in step 2 of Scheme 1 by deprotecting the (2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-methyl-but-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl]-ethyl)-t-butoxycarbonyl-protected amine, (IVa1-2). Any suitable acidic deprotection reaction may be performed. In one example, an excess of p-toluenesulfonic acid hydrate in ethyl acetate is introduced to the compound IVa1-2 at room temperature. Suitable solvents include ethyl acetate, alcohols, tetrahydrofuran, and mixtures thereof. The reaction may proceed at ambient or elevated temperatures. Typically, the reaction is substantially complete within two and twelve hours. The resulting compound IVa2-2 may be crystallized and separated from the reaction mixture, and may be further purified to remove impurities by recrystallization from hot ethyl acetate.

The compound IVa1-2 is prepared by reacting 4-halo-2-methyl-2-butene; wherein halo may be iodo, bromo or chloro; with [2-(3-fluorophenyl)-1-(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)-ethyl]-protected amine, (V-2), in the presence of a suitable base, as shown in Step 1 of Scheme 1. Exemplary bases include lithium dialkyl amides such as lithium N-isopropyl-N-cyclohexylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, lithium di-isopropylamide, and potassium hydride. Suitable solvents include aprotic polar solvents such as ethers (such as tetrahydrofuran, glyme or dioxane), benzene, or toluene, preferably tetrahydrofuran. The aforesaid reaction is conducted at a temperature from about -78°C to about 0°C, preferably at about -78°C. In one embodiment, alkylation of the lactone (V-2) is accomplished by reacting the lactone (V-2) with lithium bis(trimethylsilyl)amide and dimethylallyl bromide in tetrahydrofuran at a temperature from about -78°C to about -50°C. Reaction times range from several hours or if an additive such as dimethyl imidazolidinone is present, the reaction may be complete in minutes.

Scheme 2 depicts an alternative reaction sequence for producing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (Ia-3).

Scheme 2

- 5 In Scheme 2, quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyloctyl]-amide, (Ia-3) is formed by opening the lactone group of the quinoxaline-2-carboxylic acid (2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-ethyl]-amide, (IIa1-3). This may be accomplished by reacting the compound IIa1-3 with ammonia either anhydrous in an organic solvent or
- 10 as an aqueous solution of ammonium hydroxide add to a polar solvent at a temperature from about -10°C to about 35°C, preferably at about 30°C. Suitable solvents include, alcohols, such as methanol, ethanol, or butanols; ethers such as tetrahydrofuran, glyme or dioxane, water, and mixture of such solvents. Preferably the solvent is methanol. In one embodiment, the compound IIa1-3 is dissolved in
- 15 methanol which has been saturated with ammonia gas. In another embodiment, the compound IIa1-3 in methanol is treated with ammonium hydroxide in tetrahydrofuran at room temperature.

The compound IIa1-3 is prepared in step 3 of Scheme 2 by coupling 5-[1-amino-2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-3-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-dihydro-furan-2-one,

(IIIa1-2), and quinoxaline-2-carboxylic acid quinoxaline-2-carbonyl chloride. This coupling reaction is generally conducted at a temperature from about -30°C to about 80°C, preferably from about 0°C to about 25°C. The coupling reaction may occur with a coupling reagent that activates the acid functionality. Exemplary coupling reagents include dicyclohexylcarbodiimide/hydroxybenzotriazole (DCC/HBT), N-3-dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimide (EDC/HBT), 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), carbonyl diimidazole (CDI), and diethylphosphoryl cyanide. The coupling is conducted in an inert solvent, preferably an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, acetonitrile, dichloromethane, chloroform, or N,N-dimethylformamide. One preferred solvent is tetrahydrofuran. In one embodiment, quinoxaline acid is combined with CDI in anhydrous tetrahydrofuran and heated to provide the acyl imidazole. Compound IIIa1-2 is added to the acyl imidazole at room temperature to form the compound IIa1-3.

The compound IIIa1-2 is formed by hydrating the alkylene double bond and deprotecting the {2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-methyl-but-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl]-ethyl}-t-butoxycarbonyl-protected amine, (IVa1-2). Typically, this step is performed by reacting phosphoric acid with the compound IVa1-2. Preferably, this reaction occurs in any suitable solvent, such as non-alcoholic solvents. Two preferred solvents include tetrahydrofuran and dichloromethane. The reaction may take place at any suitable temperature, preferably from about -25°C to about 120°C, more preferably from about 15°C to about 40°C. Reaction time is dependent on temperature and batch size, amount other factors, but typically reaction time is from about 2 hours to about 14 hours.

The compound IVa1-2 preparation depicted as step 1 in Scheme 2 is the same chemical reaction using compound V-2, as depicted in step 1 of Scheme 1.

Unless indicated otherwise, the pressure of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions will be conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

The compound of the formula Ia-3 is a potent antagonist of the CCR1 receptors, and as such, is useful in the treatment or prevention of autoimmune diseases (such as rheumatoid arthritis, type I diabetes (recent onset), inflammatory bowel disease, optic neuritis, psoriasis, multiple sclerosis, polymyalgia rheumatica, uveitis, and vasculitis), acute and chronic inflammatory conditions (such as osteoarthritis, adult respiratory distress syndrome, Respiratory Distress Syndrome of

29

infancy, ischemia reperfusion injury, and glomerulonephritis), allergic conditions (such as asthma and atopic dermatitis), infection associated with inflammation (such as viral inflammation (including Influenza and hepatitis) and Guillian-Barre), transplantation tissue rejection, atherosclerosis, restenosis, HIV infectivity (co-receptor usage), and granulomatous diseases (including sarcoidosis, leprosy and tuberculosis).

The activity of this compound of the invention can be assessed according to procedures known to those of ordinary skill in the art. Examples of recognized methods for determining CCR1 induced migration can be found in Coligan, J. E., Krulsbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editors: Current Protocols In Immunology, 6.12.1- 6.12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991). One specific example of how to determine the activity of a compound for inhibiting migration is described in detail below.

Chemotaxis Assay:

The ability of compounds to inhibit the chemotaxis to various chemokines can be evaluated using standard 48 or 96 well Boyden Chambers with a 5 micron polycarbonate filter. All reagents and cells can be prepared in standard RPMI (BioWhittaker Inc.) tissue culture medium supplemented with 1 mg/ml of bovine serum albumin. Briefly, MIP-1 α (Peprtech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) or other test agonists, were placed into the lower chambers of the Boyden chamber. A polycarbonate filter was then applied and the upper chamber fastened. The amount of agonist chosen is that determined to give the maximal amount of chemotaxis in this system (e.g., 1 nM for MIP-1 α should be adequate).

THP-1 cells (ATCC TIB-202), primary human monocytes, or primary lymphocytes, isolated by standard techniques can then be added to the upper chambers in triplicate together with various concentrations of the test compound. Compound dilutions can be prepared using standard serological techniques and are mixed with cells prior to adding to the chamber.

After a suitable incubation period at 37 degrees centigrade (e.g. 3.5 hours for THP-1 cells, 90 minutes for primary monocytes), the chamber is removed, the cells in the upper chamber aspirated, the upper part of the filter wiped and the number of cells migrating can be determined according to the following method.

For THP-1 cells, the chamber (a 96 well variety manufactured by Neuroprobe) can be centrifuged to push cells off the lower chamber and the number

of cells can be quantitated against a standard curve by a color change of the dye fluorocein diacetate.

For primary human monocytes, or lymphocytes, the filter can be stained with Dif Quik® dye (American Scientific Products) and the number of cells migrating can be determined microscopically.

The number of cells migrating in the presence of the compound are divided by the number of cells migrating in control wells (without the compound). The quotient is the % inhibition for the compound which can then be plotted using standard graphics techniques against the concentration of compound used. The 50% inhibition point is then determined using a line fit analysis for all concentrations tested. The line fit for all data points must have an coefficient of correlation (R squared) of greater than 90% to be considered a valid assay.

The compound of formula Ia-3 had an IC₅₀ of less than 25µM, in the Chemotaxis assay. The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous) or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation. The active compounds of the invention may also be formulated for sustained delivery.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in
5 ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for
10 reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

The active compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active
15 compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a
20 pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base
25 such as lactose or starch.

A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) is 0.1 to 1000 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per
30 day.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., rheumatoid arthritis) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 μ g to 1000 μ g of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 0.1 mg to

1000 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The active agents can be formulated for sustained delivery according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Examples of such formulations can be found in United States Patents 3,538,214, 4,060,598, 4,173,626, 3,119,742, and 3,492,397.

The compounds of the invention can also be utilized in combination therapy with other therapeutic agents such as with immunosuppressant agents such as cyclosporin A and FK-506, Cellcept®, rapamycin, leufionamide or with classical anti-inflammatory agents (e.g. cyclooxygenase/lipoxygenase inhibitors) such as tenidap, aspirin, acetaminophen, naproxen and piroxicam, steroids including prednisone, azathioprine and biological agents such as OKT-3, anti IL-2 monoclonal antibodies (such as TAC).

Experimental

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how the compounds, compositions, and methods claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers (e.g., amounts, temperature, etc.) but some errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, percent is percent by weight given the component and the total weight of the composition, temperature is in °C or is at ambient temperature, and pressure is at or near atmospheric. Commercial reagents were utilized without further purification. Other abbreviations used herein are defined as follows: g is grams, L is liter, mg is milligram, and mL is milliliter.

Note that all numbers provided herein are approximate, but effort have been made to ensure accuracy with respect to numbers (e.g., amounts, temperature, etc.); however some errors and deviations should be accounted for.

Example 1: Preparation of gulnoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (Ia-3), Form B:

29

2.78 kg of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base was dissolved in 10 volumes of methylene chloride and 1 volume of methanol to produce a slurry. One volume of methanol was added to create a solution, and the solution was filtered to produce a substantially speck free solution. This solution was then distilled azeotropically under atmospheric pressure until the over-head temperature reached about 40°C. The contents were granulated and filtered to produce approximately 2.5 kg, resulting in a 90% yield of form B.

10 **Example 2: Preparation of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (Ia-3), Form E:**

A portion of the wet filter cake from example 1 was charged to a vessel and 10 volumes of ethyl acetate were added to the vessel. The mixture was heated to reflux, and 5 volumes of ethyl acetate were then distilled off under atmospheric pressure. Five volumes of hexanes were then added, and the resulting mixture was granulated. Upon confirmation of polymorph form E, the mixture was filtered and rinsed with 1:1 mixture of ethyl acetate/hexanes. The filter cake was blown dry with nitrogen, collected and dried under vacuum at 40-45°C.

20 **Example 3: Preparation of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (Ia-3), Form A:**

A portion of the wet filter cake from example 1 was charged to a vessel and 10 volumes of ethyl acetate and 1 volume of methanol were added to the vessel to dissolve the compound. The solution was heated to reflux, and ethyl acetate was added thereby displacing the methanol. Water was added and the resulting mixture was granulated and filtered. The filter cake was blown dry with nitrogen, collected and dried under vacuum at about 30°C for about 24 hours. The crystalline product of form A was achieved with about 93% yield.

30 **Example 4: Preparation of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (Ia-3), Form A:**

114 mg of a combination of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide forms B, C, and D were added to 3-5 mL hexanes with a trace amount of water and stirred at room

temperature of six days. The contents were filtered and dried on pump to produce approximately 96 mg of form A.

Example 5: Preparation of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (Ia-3), Form B:

1.7 g of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base (oil form) was heated in ethyl acetate and cooled to give an amorphous solid. This solid was heated to reflux in ethyl acetate and hexanes were added until turbid. The mixture was cooled and a crystalline solid formed. Filtered the crystalline solid to give 1.0 g of form B.

Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application for all purposes.

It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

What is claimed is:

1. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide comprising form A, form B, form C, form
5 D, form E or form F.
2. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form A having a powder X-ray diffraction
10 pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 5.1, 8.8, 10.1, 13.3, 15.1, 17.5, 18.2, 19.5, 20.2, 20.8, 22.0, 22.6, 23.2, 24.2, 25.3, 26.3, 26.8, 28.2, 33.3, and 38.6.
3. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form A having a solid state nuclear
15 magnetic resonance spectrum comprising ^{13}C chemical shifts expressed in parts per million at approximately 182.5, 166.2, 165.2, 163.2, 39.0, 38.4, 32.6, 30.4, 28.5, and 26.4.
4. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form B having a powder X-ray diffraction
20 pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 6.0, 7.4, 11.0, 13.8, 14.2, 14.8, 15.3, 15.7, 16.1, 16.6, 17.8, 18.6, 19.3, 20.9, 21.1, 21.6, 22.1, 23.1, 25.0, 26.1, 27.0, 27.3, 28.1, 28.7, 29.7, 31.2, and 32.4.
- 25 5. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form B having a solid state nuclear magnetic resonance spectrum comprising ^{13}C chemical shifts expressed in parts per million at approximately 177.9, 165.7, 163.4, 161.4, 40.9, 38.3, 34.8, 31.4, and 26.4.
- 30 6. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form C having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 4.6, 7.4, 8.4, 10.8, 11.9, 12.6, 13.4, 14.1, 14.8, 15.6, 16.4, 17.4, 17.8, 18.1, 18.7, 19.0, 19.7,

20.6, 21.1, 21.7, 22.1, 22.6, 23.1, 24.1, 24.5, 25.0, 25.6, 26.2, 27.3, 27.7, 28.3, 29.0, 30.3, 30.6, 31.0, 32.1, 32.6, 33.3, 34.1, 34.4, 35.4, 35.7, 37.2, 38.4, and 39.3.

7. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form D having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at 6.0, 7.3, 8.1, 8.6, 10.0, 10.3, 10.7, 12.1, 12.5, 13.2, 13.5, 15.1, 15.9, 16.8, 17.4, 17.8, 18.2, 18.8, 19.4, 20.0, 20.8, 21.1, 21.8, 22.0, 22.9, 23.7, 24.4, 25.0, 25.4, 25.7, 26.3, 27.0, 27.5, 29.7, 30.3, 32.1, 35.4, and 36.9.

10

8 A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form E having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 5.9, 7.6, 9.2, 12.0, 13.9, 14.3, 15.2, 16.0, 16.6, 17.3, 17.7, 18.0, 18.5, 19.4, 20.1, 20.6, 21.2, 21.9, 22.3, 22.8, 23.4, 24.3, 24.9, 25.4, 26.0, 26.5, 28.0, 28.7, 29.2, 29.8, 30.9, 32.3, 33.6, 33.9, 35.6, 37.3, and 37.6.

15

9. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form E having a solid state nuclear magnetic resonance spectrum comprising ^{13}C chemical shifts expressed in parts per million at approximately 181.2, 164.7, 163.8, 162.6, 40.8, 37.3, 35.5, 30.4, 27.6, and 26.0.

20

10. The crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide according to claim 1, claim 8 or 9, further having a differential scanning calorimetry thermogram comprising an endothermic event with an onset temperature of about 163°C using a heating rate of about 5°C per minute from about 30°C to about 300°C.

25

11. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form F having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees two-theta at approximately 5.4, 7.8, 10.8, 14.7, 15.6, 15.9, 16.6, 17.4, 18.1, 18.7, 20.1, 20.6, 21.8, 22.3, 24.2, 25.4, 25.8, 26.6, 29.8, and 31.4.

30

12. A crystal form of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide form E, wherein the crystal has an empirical formula of $C_{28}H_{31}N_4O_4F$; a formula weight of about 482.55; a melt
5 temperature of about 298(2) K; wavelength of about 1.54178 Å; orthorhombic crystal system; a space group $P2(1)2(1)2(1)$; unit cell dimensions of a about 6.7678(2) Å $\alpha = 90^\circ$, b about 12.6136(3) Å $\beta = 90^\circ$, and c about 29.4200(7) Å $\gamma = 90^\circ$; volume of about 2511.48(11) Å³ and Z of 4.
- 10 13. A pharmaceutical composition for treating or preventing a disorder or condition that can be treated or prevented by antagonizing the CCR1 receptor in a subject, comprising an amount of a compound of any of claims 1-12 effective in such disorders or conditions, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15 14. A method of preparing crystalline quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide comprising:
- a) mixing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base in a solvent mixture of
20 methanol and methylene chloride to create mixture 1;
- b) distilling mixture 1 to substantially remove methanol to form mixture 2;
- c) crystallizing mixture 2 in a solvent system comprising ethyl acetate.
- 25 15. The method according to claim 14, wherein the solvent system of step (c) further comprises methanol.

FIG. 1

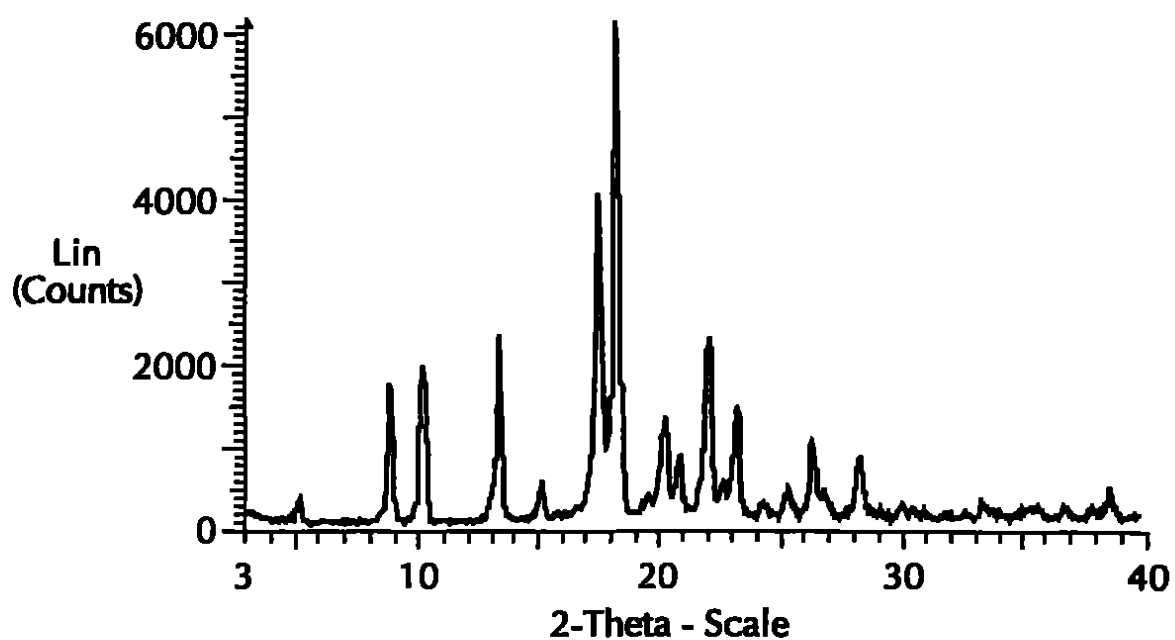
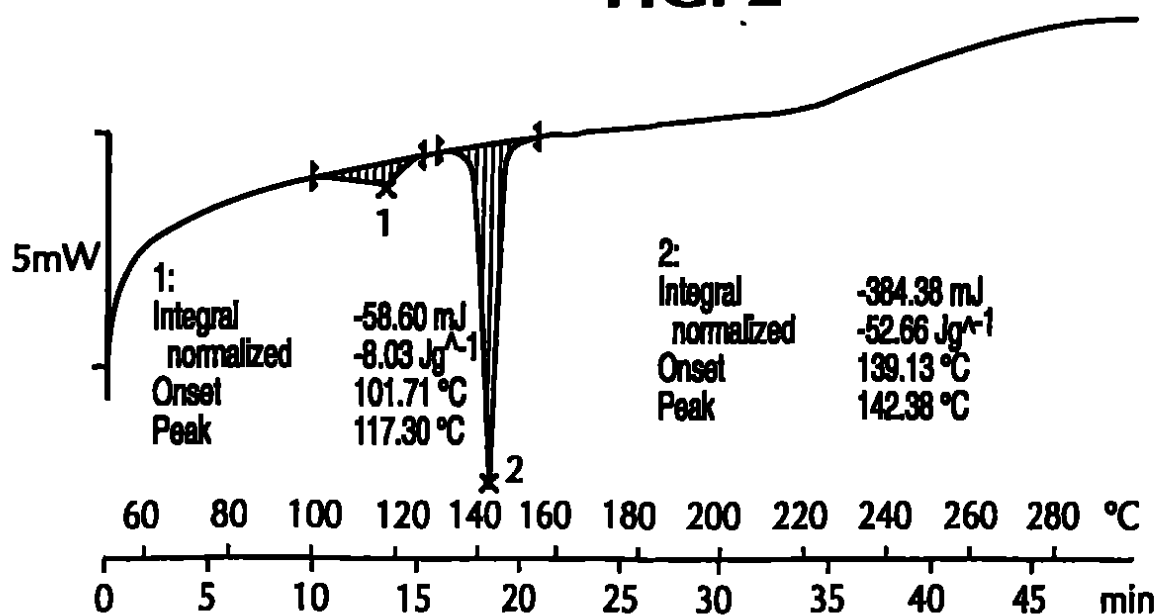


FIG. 2



33

FIG. 3

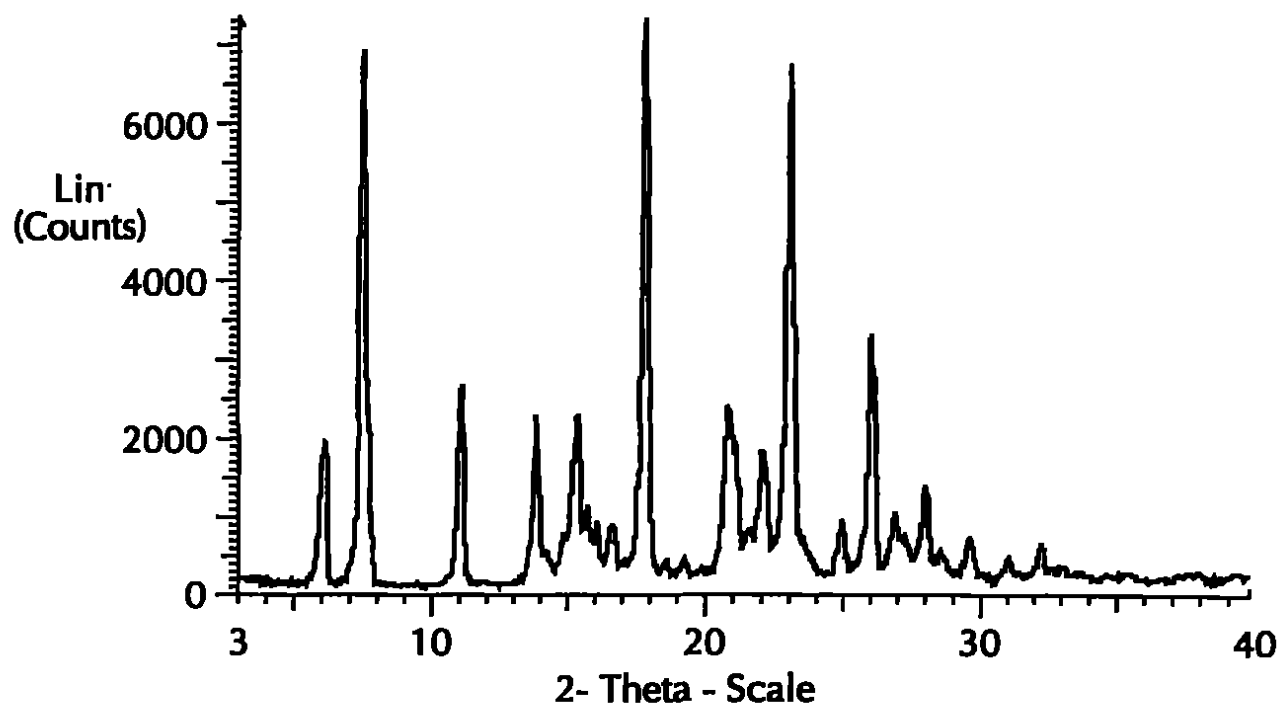
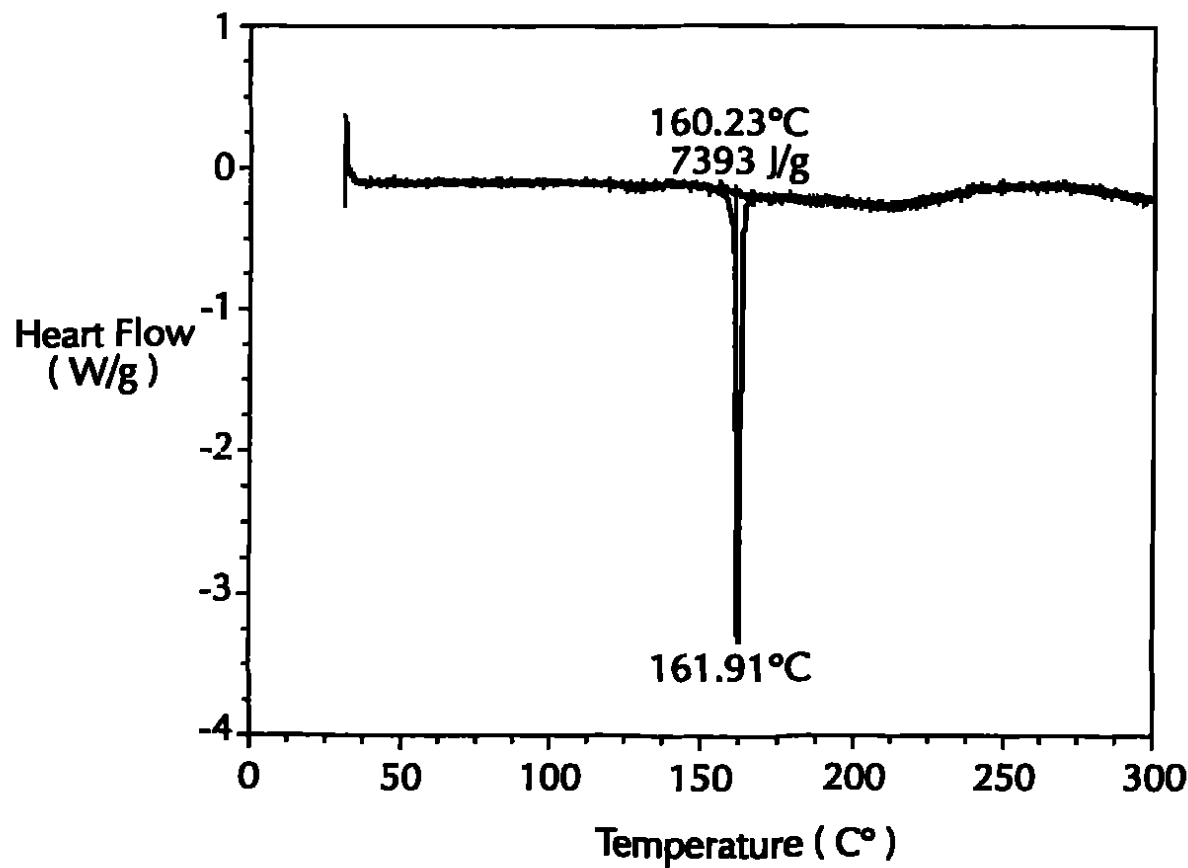


FIG. 4



34

FIG. 5

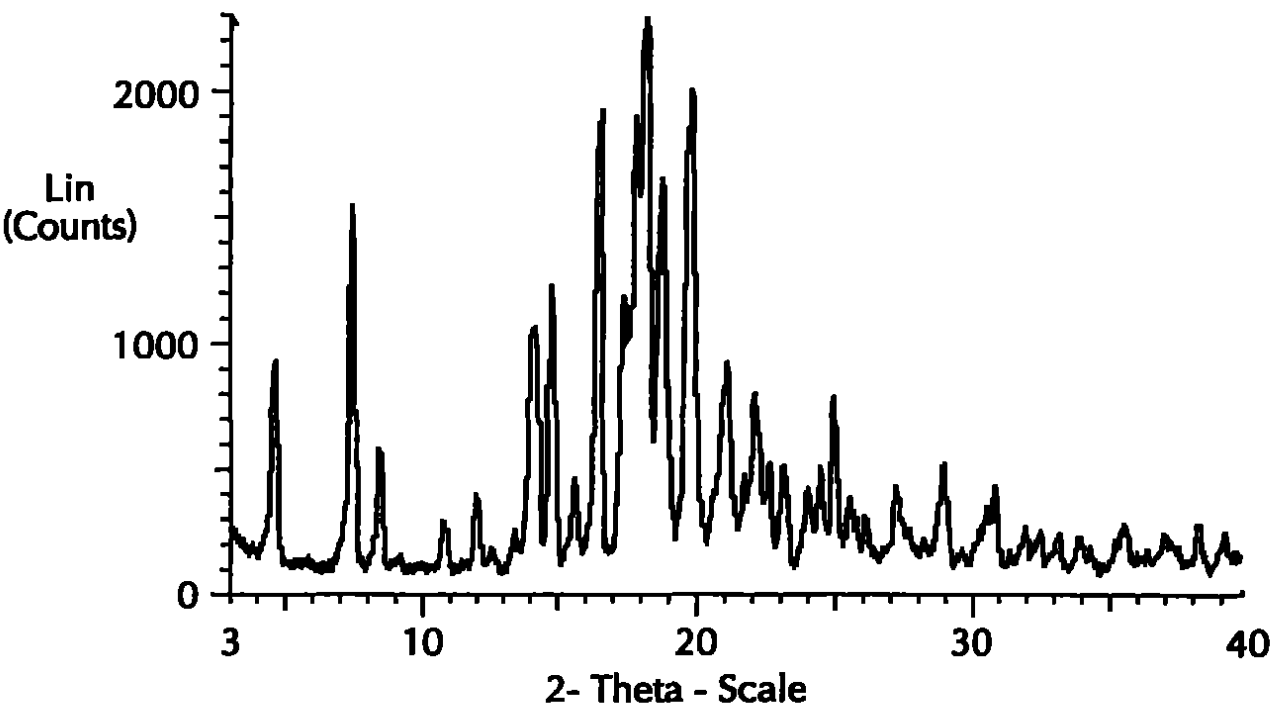
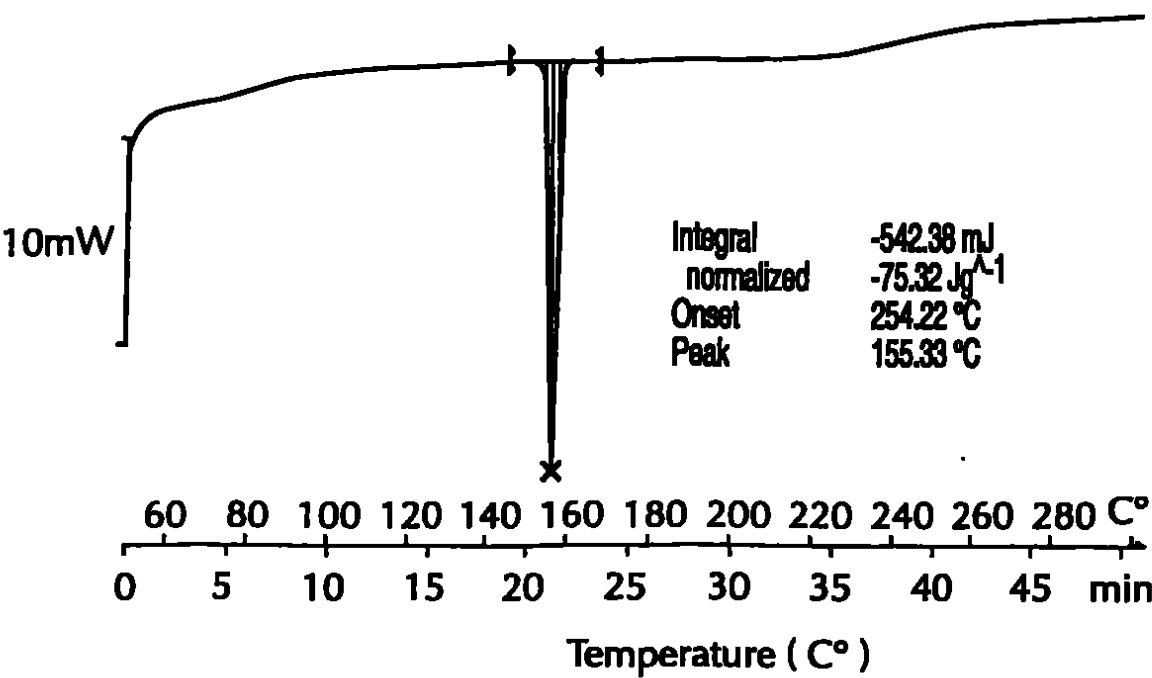


FIG. 6



4/9

FIG. 7

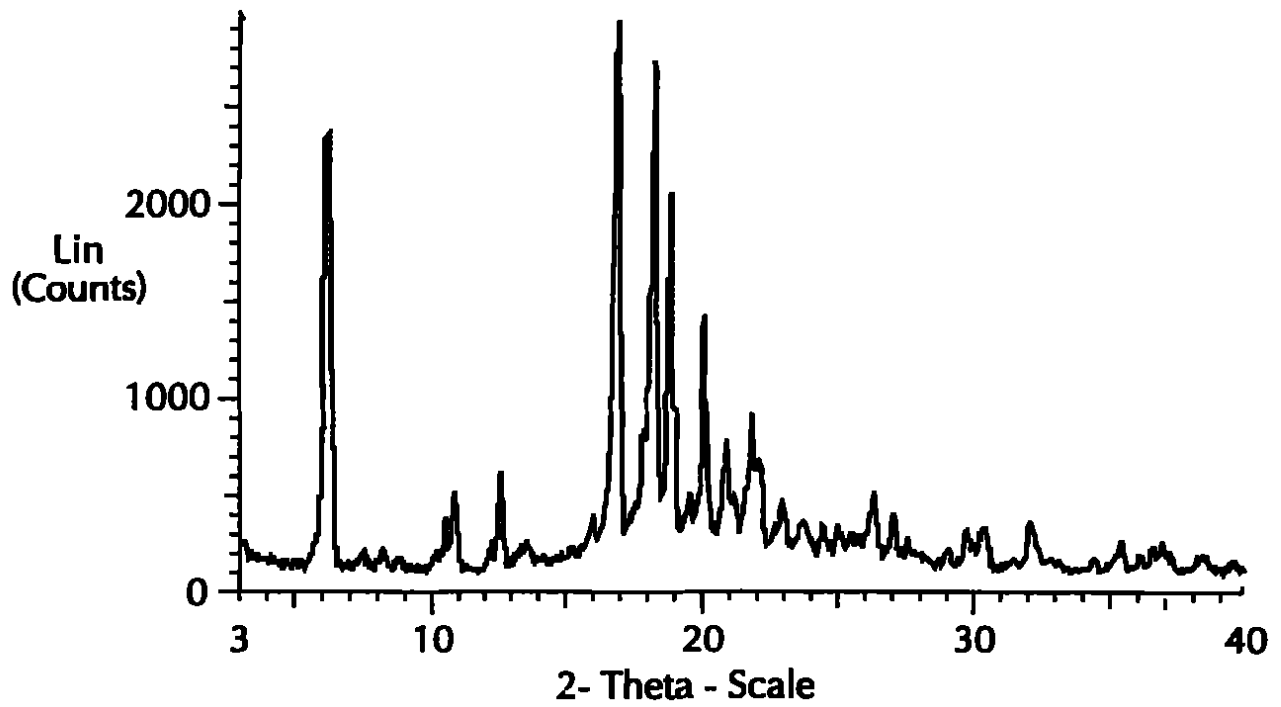
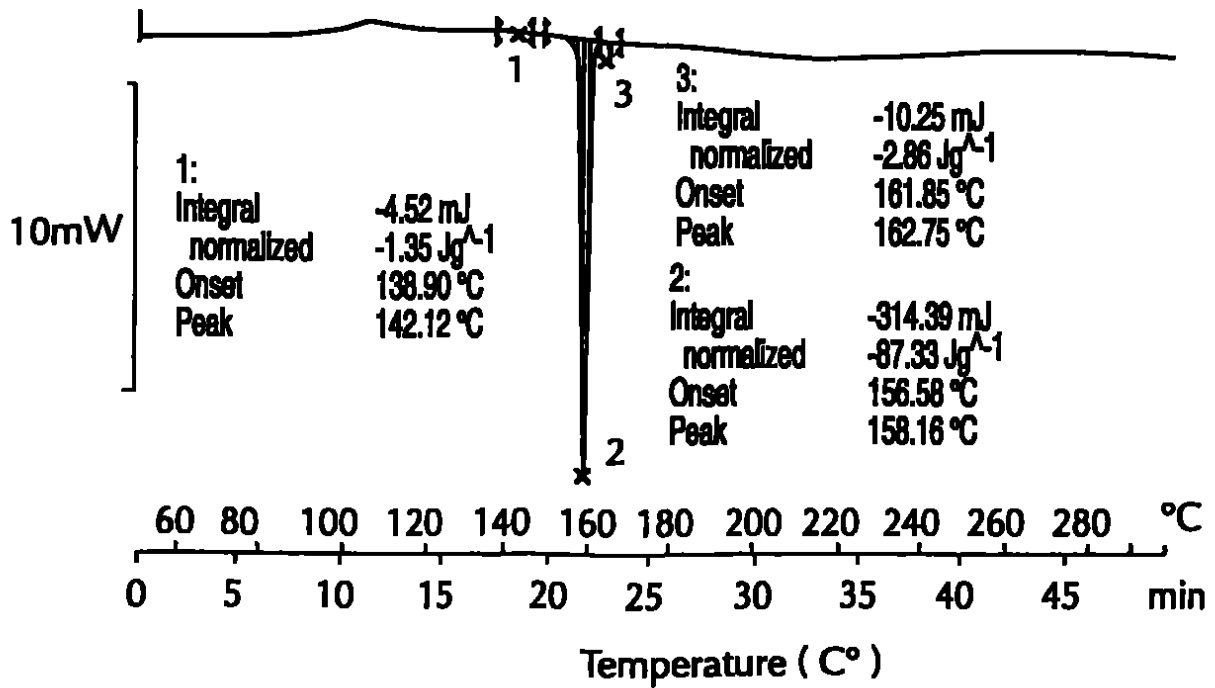


FIG. 8



36

5/9

FIG. 9

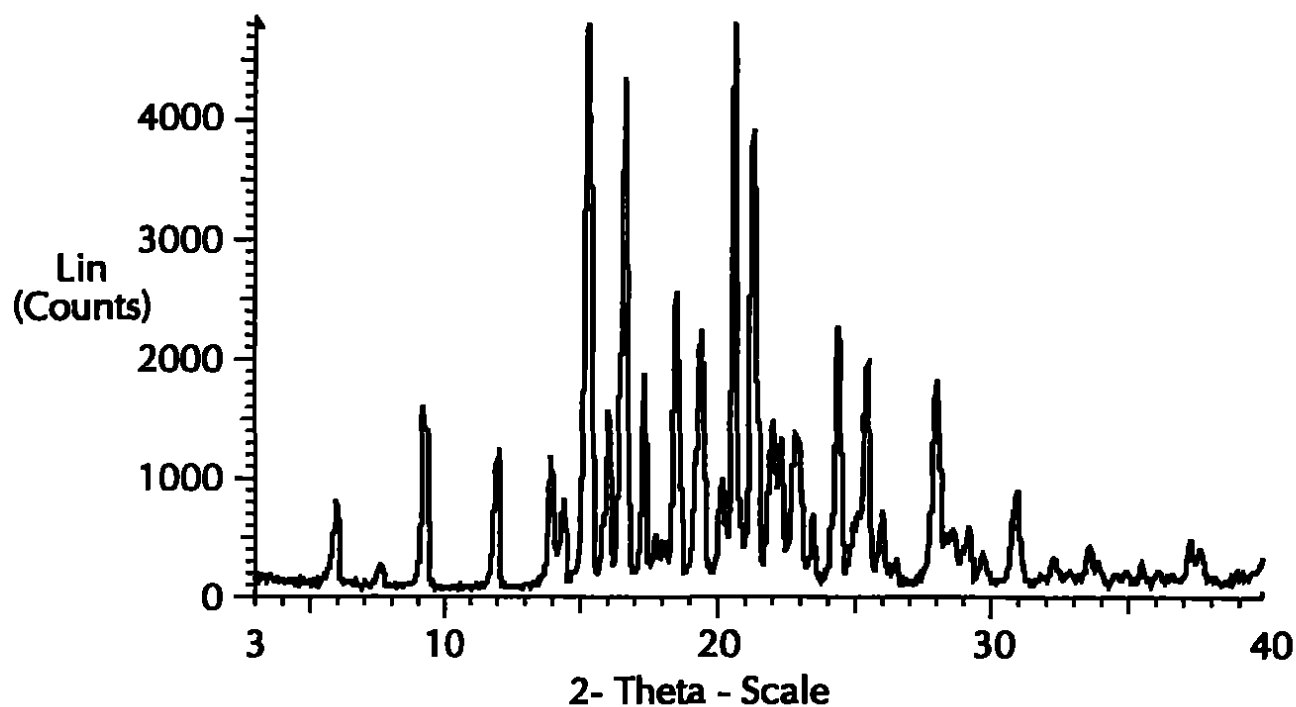
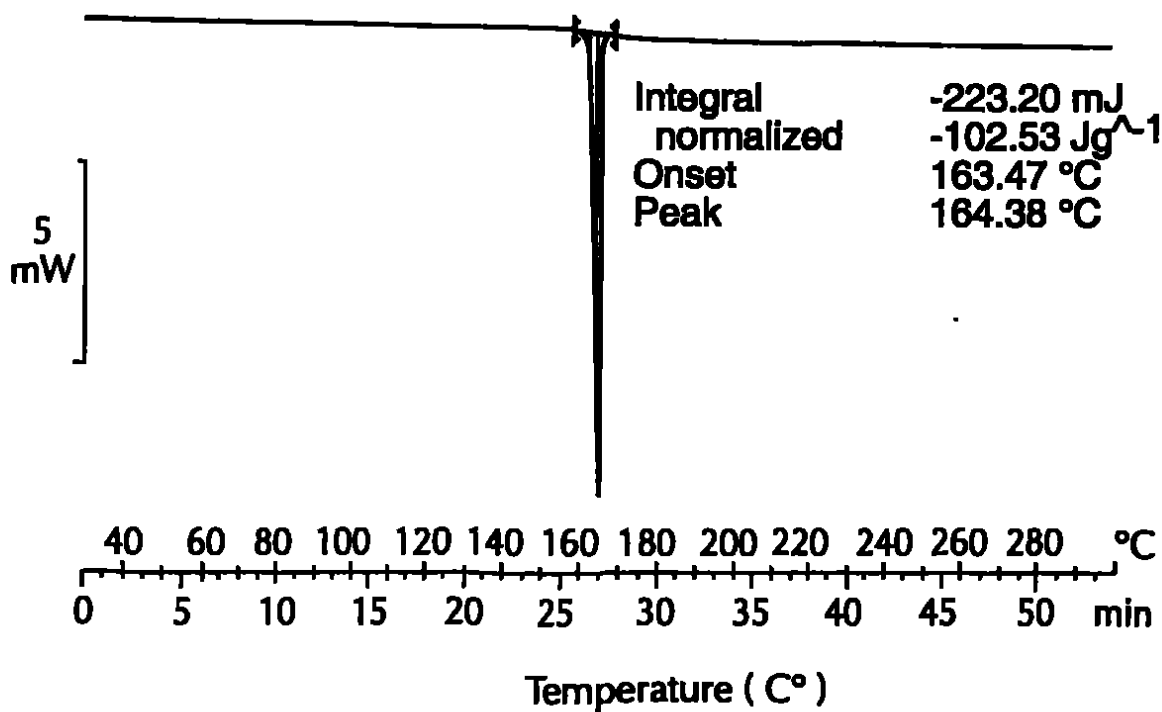


FIG. 10



6/9

FIG. 11

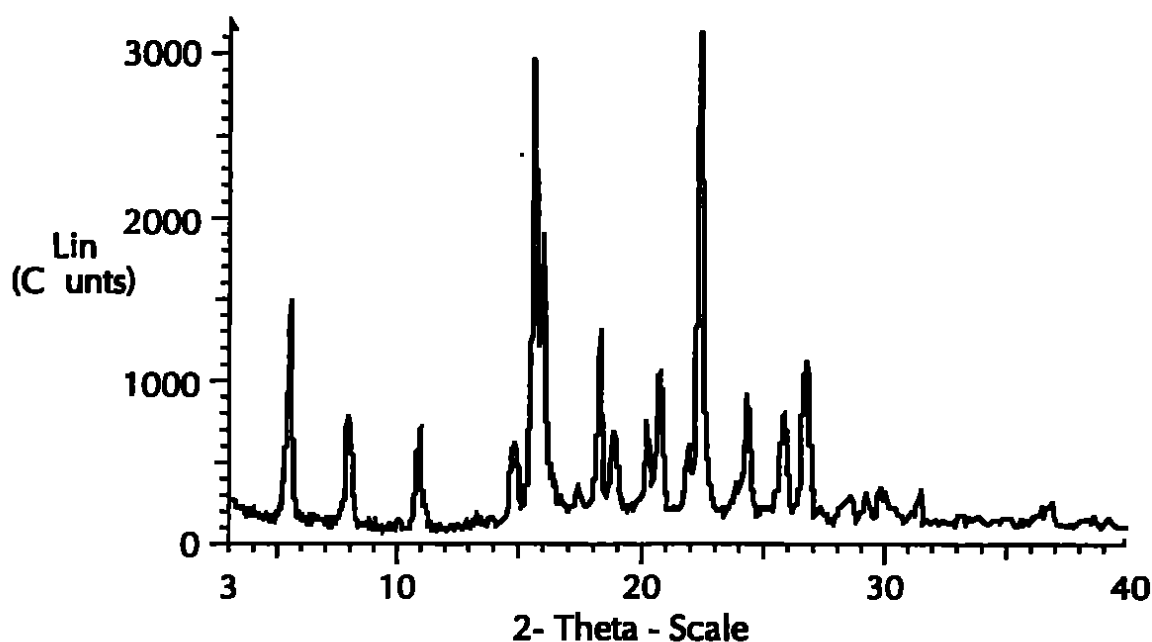


FIG. 12

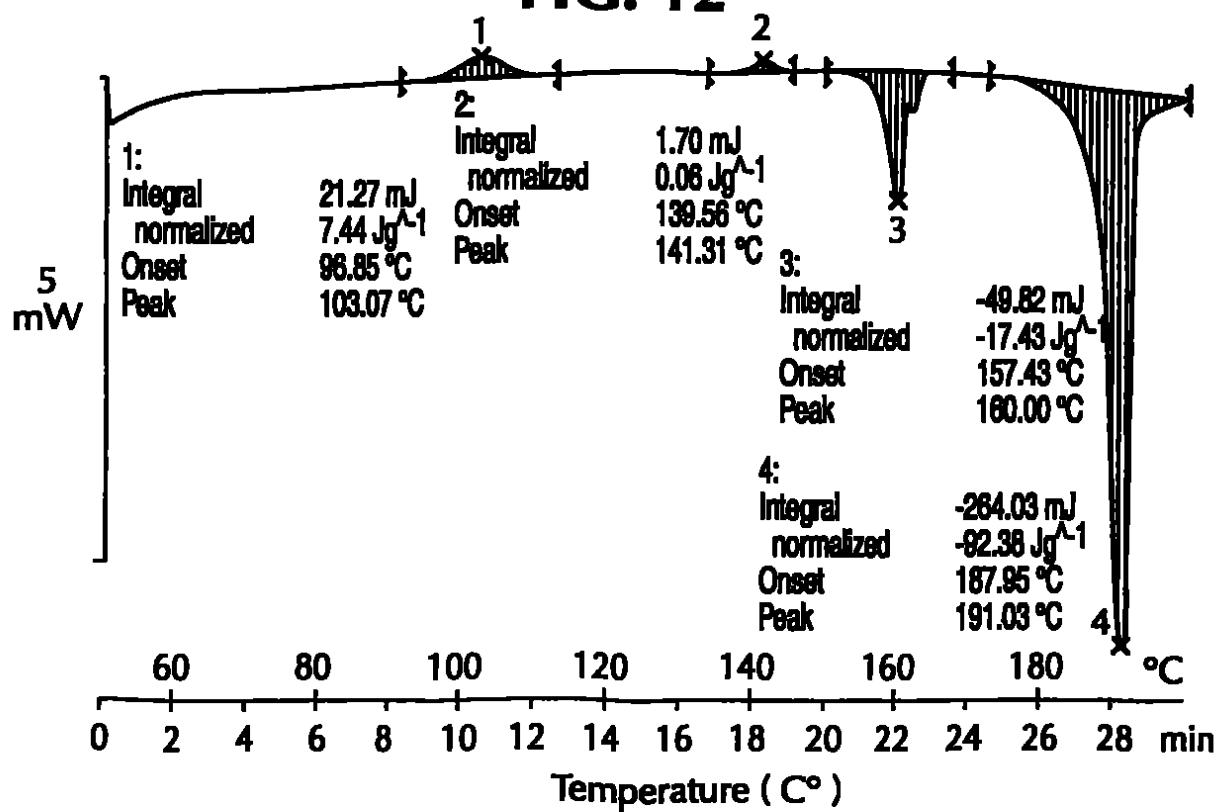


FIG. 13

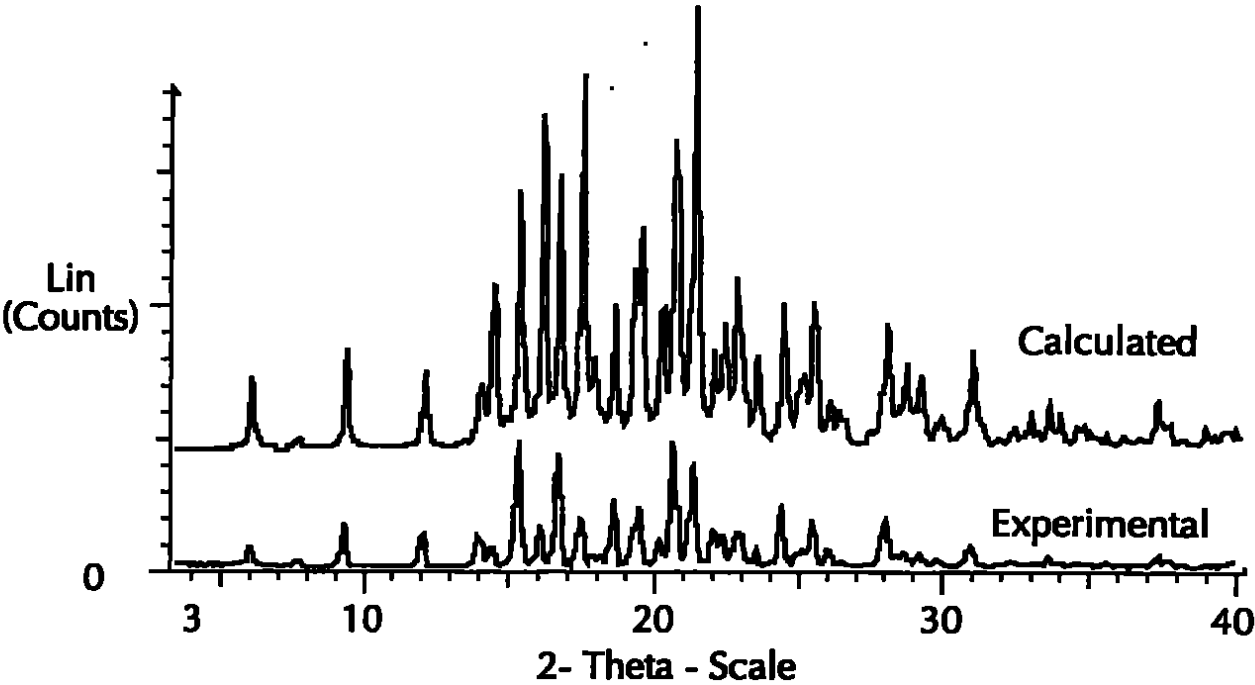


FIG. 14

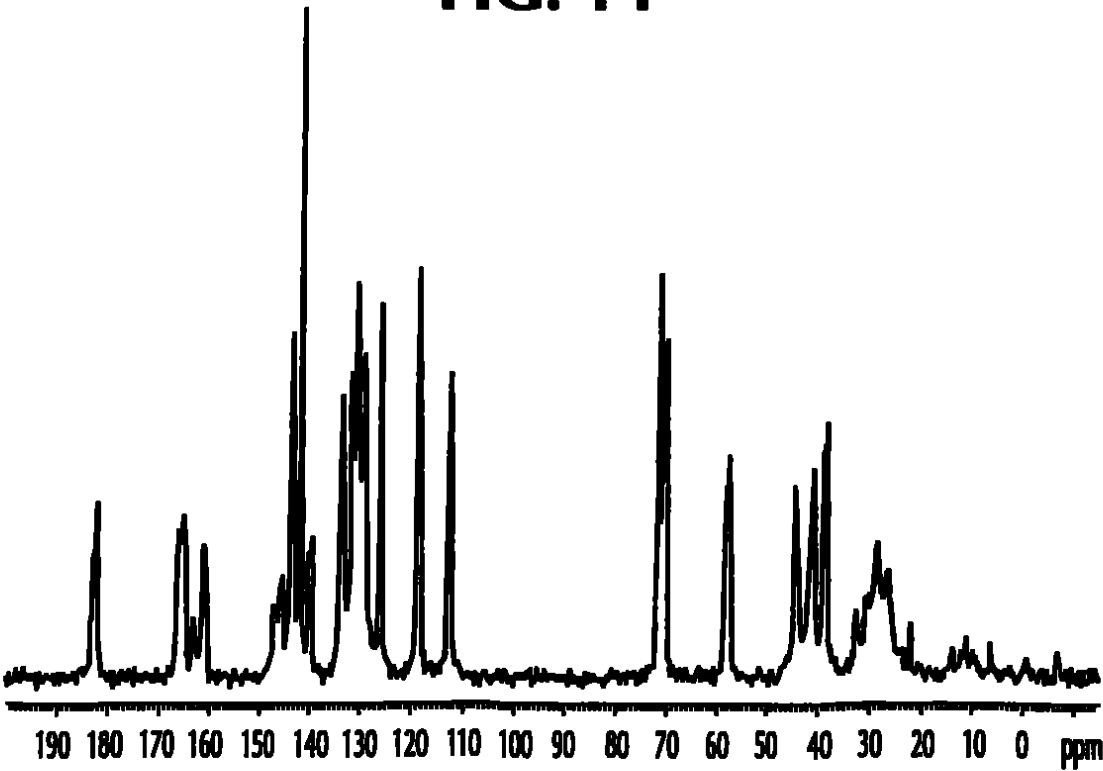


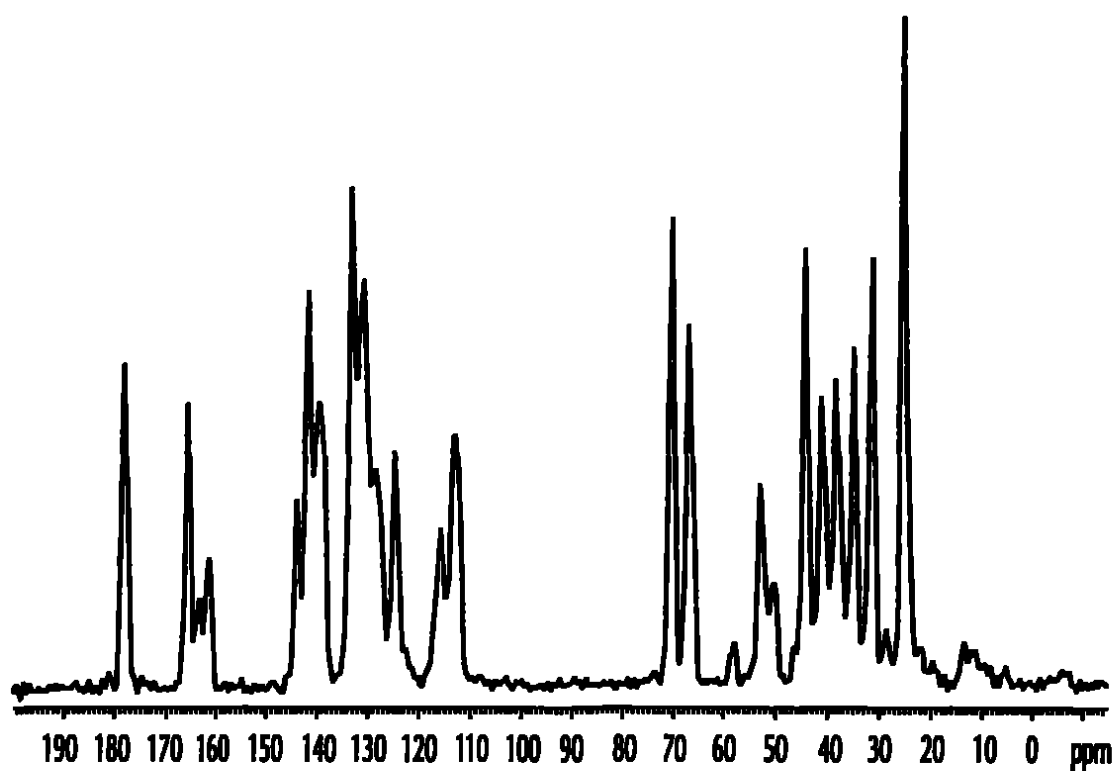
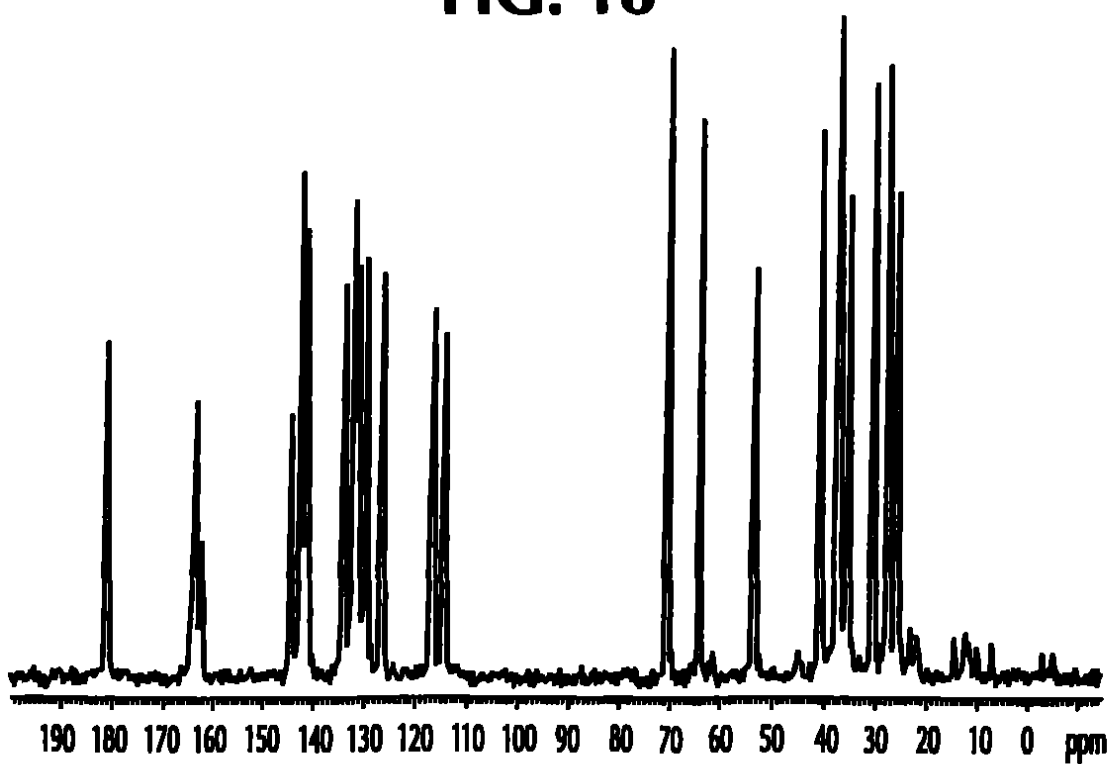
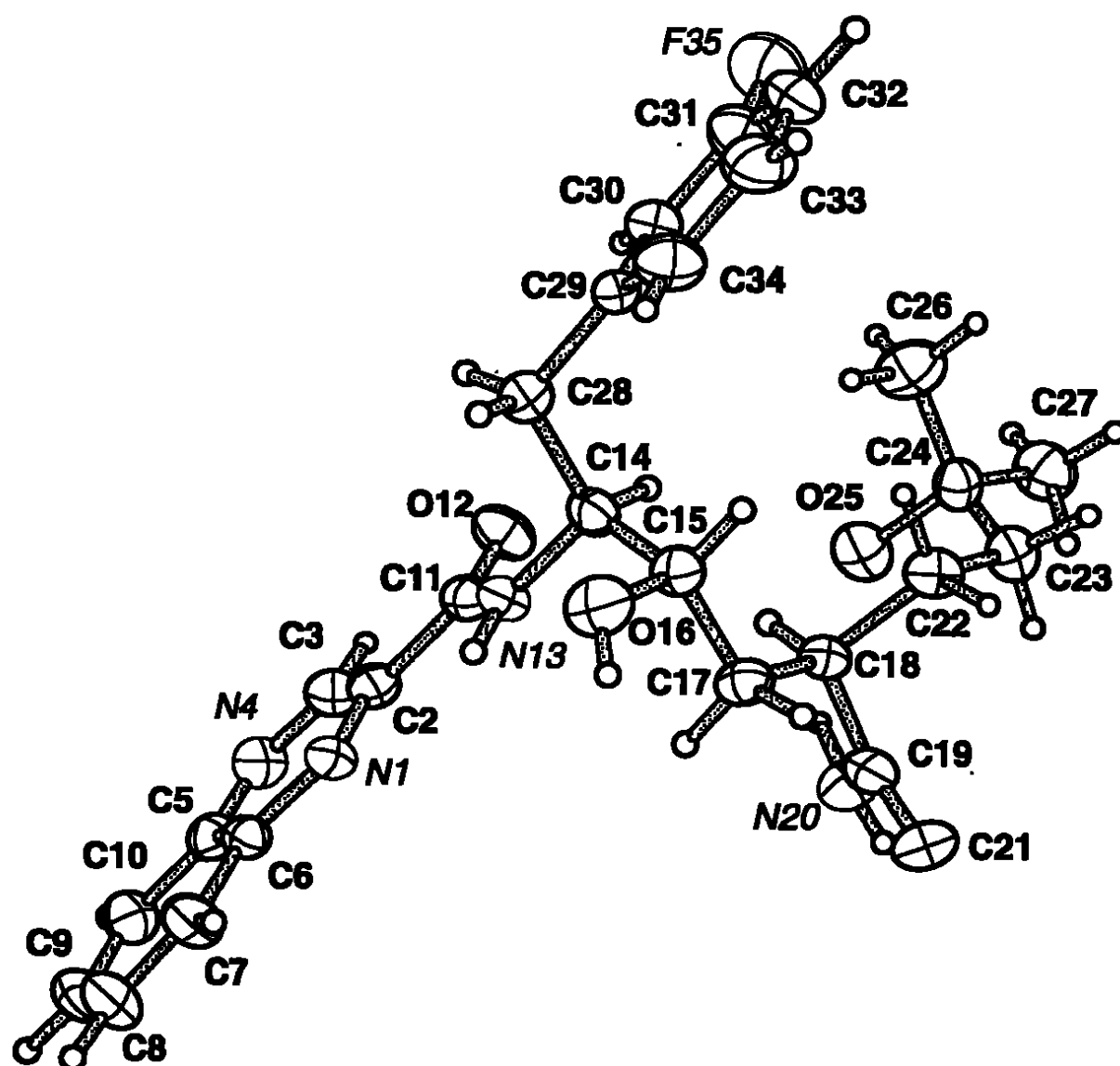
FIG. 15**FIG. 16**

FIG. 17



41

PC23115A

-1-

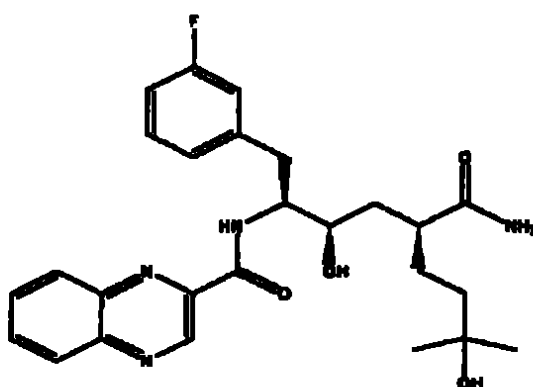
FORMAS CRISTALINAS DE [4-CARBAMOIL-1-(3-FLUOROBENCIL)-2,7-DIHIDROXI-7-METIL-OCTIL]-AMIDA DEL ÁCIDO QUINOXALINA-2-CARBOXÍLICO

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico y a métodos para su preparación y uso.

Antecedentes de la Invención

La [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico tiene la fórmula química $C_{28}H_{31}FN_4O_4$ y la siguiente fórmula estructural (Ia-3):



(Ia-3)

Su síntesis se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos, en trámite junto con la presente, con el número de serie 09/380.269, presentada el 5 de febrero de 1998, y en la solicitud de patente de Estados Unidos con el número de serie 09/403.218, presentada el 18 de enero de 1999, cedida comúnmente al cesionario de la presente invención, incorporándose ambas solicitudes en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

La [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico es útil en el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de inicio reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis y vasculitis), estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, Síndrome de Insuficiencia Respiratoria en adultos, Síndrome de Insuficiencia Respiratoria en niños, lesión de reperusión de isquemia y glomerulonefritis), estados alérgicos (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación viral (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian-

AL

Barre), rechazo de tejidos trasplantados (crónico y agudo), rechazo de órganos (crónico y agudo), aterosclerosis, reestenosis, infectividad de VIH (uso de co-receptores), y enfermedades de granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

5

Sumario de la Invención

Como se expresa y se describe de modo general en este documento, esta invención, en un aspecto, se refiere a formas cristalinas de la forma A de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 5,1, 8,8, 10,1, 13,3, 15,1, 17,5, 18,2, 19,5, 20,2, 20,8, 22,0, 22,6, 23,2, 24,2, 25,3, 26,3, 26,8, 28,2, 33,3 y 38,6.

10

En una realización preferida de este aspecto de la invención, las formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico tienen un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de alta intensidad expresados en grados dos-theta a aproximadamente 10,1, 13,3, 17,5, 18,2 y 22,0.

15

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que comprende desplazamientos químicos expresados en partes por millón a aproximadamente 39,0, 38,4, 32,6, 30,4, 28,5 y 26,4.

20

En una realización preferida de la invención, las formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico tienen un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende un suceso endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 139°C, usando una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C.

25

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a formas cristalinas de la forma B de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 6,0, 7,4, 11,0, 13,8, 14,2, 14,8, 15,3, 15,7, 16,1, 16,6, 17,8, 18,6, 19,3, 20,9, 21,1, 21,6, 22,1, 23,1, 25,0, 26,1, 27,0, 27,3, 28,1, 28,7, 29,7, 31,2 y 32,4.

30

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-

35

2-carboxílico que tienen un modelo de espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que comprende desplazamientos químicos expresados en partes por millón a aproximadamente 40,9, 38,3, 34,8, 31,4 y 26,4.

En una realización preferida, las formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico tienen un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende un suceso endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 160°C, usando una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a formas de la forma C de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 4,6, 7,4, 8,4, 10,8, 11,9, 12,6, 13,4, 14,1, 14,8, 15,6, 16,4, 17,4, 17,8, 18,1, 18,7, 19,0, 19,7, 20,6, 21,1, 21,7, 22,1, 22,6, 23,1, 24,1, 24,5, 25,0, 25,6, 26,2, 27,3, 27,7, 28,3, 29,0, 30,3, 30,6, 31,0, 32,1, 32,6, 33,3, 34,1, 34,4, 35,4, 35,7, 37,2, 38,4 y 39,3.

Una realización preferida incluye formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende un suceso endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 154°C, usando una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C.

Un sexto aspecto de la presente invención se refiere a formas cristalinas de la forma D de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a 6,0, 7,3, 8,1, 8,6, 10,0, 10,3, 10,7, 12,1, 12,5, 13,2, 13,5, 15,1, 15,9, 16,8, 17,4, 17,8, 18,2, 18,8, 19,4, 20,0, 20,8, 21,1, 21,8, 22,0, 22,9, 23,7, 24,4, 25,0, 25,4, 25,7, 26,3, 27,0, 27,5, 29,7, 30,3, 32,1, 35,4 y 36,9.

Una realización preferida incluye formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende un suceso endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 156°C, usando una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C.

AM

En séptimo aspecto, la presente invención se refiere a formas cristalinas de la forma E de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 5,9, 7,6, 9,2, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,0, 16,6, 17,3, 17,7, 18,0, 18,5, 19,4, 20,1, 20,6, 21,2, 21,9, 22,3, 22,8, 23,4, 24,3, 24,9, 25,4, 26,0, 26,5, 28,0, 28,7, 29,2, 29,8, 30,9, 32,3, 33,6, 33,9, 35,6, 37,3 y 37,6.

Una realización preferida incluye formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen modelos de difracción de rayos X en polvo que comprenden picos de alta densidad expresados en grados dos-theta a aproximadamente 15,2, 16,6, 18,5, 20,6 y 21,2.

En un octavo aspecto, la presente invención se refiere a formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que comprende desplazamientos químicos expresados en partes por millón a aproximadamente 40,8, 37,3, 35,5, 30,4, 27,6 y 26,0.

Otra realización preferida de la invención incluye formas cristalinas de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende un suceso endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 163°C, usando una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C.

Un noveno aspecto de la presente invención se refiere a formas cristalinas de la Forma F de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tienen un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 5,4, 7,8, 10,8, 14,7, 15,6, 15,9, 16,6, 17,4, 18,1, 18,7, 20,1, 20,6, 21,8, 22,3, 24,2, 25,4, 25,8, 26,6, 29,8 y 31,4.

En una realización preferida de la presente invención, la forma cristalina de [4-carbamoil-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende un suceso endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 188°C, usando una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C.

En un décimo aspecto, la presente invención se refiere a formas cristalinas de

AS

[4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide del ácido quinoxalina-2-carboxílico que comprenden la forma A, la forma B, la forma C, la forma D, la forma E o la forma F.

En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a formas cristalinas de [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-benzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide del ácido quinoxalina-2-carboxílico, donde el cristal tiene una fórmula empírica de $C_{28}H_{31}N_4O_4F$; un peso de fórmula de aproximadamente 482,55; una temperatura de fusión de aproximadamente 298(2) K; una longitud de onda de aproximadamente 1,54178 Å; un sistema cristalino ortorrómbico; un grupo espacial P2(1)2(1)2(1); dimensiones de celdilla unitaria de a aproximadamente 6,7678(2) Å $\alpha=90^\circ$, b aproximadamente 12,6136(3) Å $\beta=90^\circ$, y c aproximadamente 29,4200(7) Å $\gamma=90^\circ$; un volumen de aproximadamente 2511,48(11) Å³ y un valor Z de 4.

En realizaciones preferidas, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la prevención de un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un sujeto, que comprenden una cantidad de un compuesto de cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, eficaz en tales trastornos o afecciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones preferidas, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la prevención de un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, estados inflamatorios agudos y crónicos, estados alérgicos, infección asociada con inflamación, viral, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, reestenosis, infectividad de VIH y granulomatosis en un sujeto, que comprenden una cantidad de un compuesto de cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, eficaz en tales trastornos o afecciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención se refiere a métodos para tratar o prevenir un trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1 en un sujeto, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente de la presente invención.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a métodos para tratar o prevenir un trastorno o afección seleccionada entre enfermedades autoinmunes, estados inflamatorios agudos y crónicos, estados alérgicos, infección asociada con inflamación, viral, rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, reestenosis,

infectividad de VIH y granulomatosis en un sujeto, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente de la presente invención.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a métodos para preparar
5 [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico cristalina que comprende: a) mezclar la base libre de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico en una mezcla disolvente de metanol y cloruro de metileno para crear la mezcla 1; b) destilar la mezcla 1 para retirar sustancialmente el metanol para formar la mezcla 2; y
10 c) cristalizar la mezcla 2 en un sistema disolvente que comprende acetato de etilo.

Preferiblemente, el sistema disolvente comprende además metanol, y la etapa (c) se realiza creando una suspensión de la mezcla 2 en el sistema disolvente y retirando sustancialmente el metanol por destilación.

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción
15 detallada presentada más adelante son únicamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, según se reivindica.

Breve Descripción de los Dibujos

La Fig. 1 es un modelo de difracción de rayos X en polvo representativo para
20 [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma A, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Dos Theta (Grados)).

La Fig. 2 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma A, (Velocidad de Exploración: 5°C por minuto; Eje Vertical: Flujo de Calor (mW); Eje Horizontal: Temperatura (°C)).
25

La Fig. 3 es un modelo de difracción de rayos X en polvo representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma B, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Dos Theta (Grados)).

La Fig. 4 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma B, (Velocidad de Exploración: 5°C por minuto; Eje Vertical: Flujo de Calor (mW); Eje Horizontal: Temperatura (°C)).
30

La Fig. 5 es un modelo de difracción de rayos X en polvo representativo para
35 [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-

2-carboxílico, forma C, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Dos Theta (Grados)).

La Fig. 6 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma C, (Velocidad de Exploración: 5°C por minuto; Eje Vertical: Flujo de Calor (mW); Eje Horizontal: Temperatura (°C)).

La Fig. 7 es un modelo de difracción de rayos X en polvo representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma D, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Dos Theta (Grados)).

La Fig. 8 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma D, (Velocidad de Exploración: 5°C por minuto; Eje Vertical: Flujo de Calor (mW); Eje Horizontal: Temperatura (°C)).

La Fig. 9 es un modelo de difracción de rayos X en polvo representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma E, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Dos Theta (Grados)).

La Fig. 10 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma E, (Velocidad de Exploración: 5°C por minuto; Eje Vertical: Flujo de Calor (mW); Eje Horizontal: Temperatura (°C)).

La Fig. 11 es un modelo de difracción de rayos X en polvo representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma F, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Dos Theta (Grados)).

La Fig. 12 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma F, (Velocidad de Exploración: 5°C por minuto; Eje Vertical: Flujo de Calor (mW); Eje Horizontal: Temperatura (°C)).

La Fig. 13 representa los modelos de difracción de rayos X en polvo calculados y representativos de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma E, (Eje Vertical: intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Dos Theta (Grados)).

La Fig. 14 es un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido

48

de ^{13}C representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma A, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Desplazamiento químico (escala δ), en ppm).

5 La Fig. 15 es un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma B, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Desplazamiento químico (escala δ), en ppm).

10 La Fig. 16 es un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, forma E, (Eje Vertical: Intensidad (cuentas); Eje Horizontal: Desplazamiento químico (escala δ), en ppm).

La Fig. 17 representa la configuración absoluta de la forma E, obtenida a partir de un análisis de rayos X de un monocristal. (Las coordenadas atómicas se basan en la Tablas 1-B, 1-C y 1-D.)

15 **Descripción Detallada de la Invención**

La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones ilustrativas de la invención y los ejemplos incluidos en este documento.

20 Antes de describir las presentes formas cristalinas y los presentes métodos, debe entenderse que esta invención no se limita a métodos sintéticos de fabricación específicos que, por supuesto, pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en este documento sólo tiene el fin de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

25 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que se presentan más adelante, se hará referencia a varios términos que se definirán con los siguientes significados:

30 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otra forma, es decir, el material puede administrarse a un individuo junto con el compuesto seleccionado sin producir ningún efecto biológico indeseable ni interaccionar de una manera perjudicial con ninguno de los demás componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

35 Las expresiones "amina protegida" y "amino protegido" se refieren a un grupo amina en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo protector (P). Para la protección de aminas puede usarse cualquier grupo protector adecuado. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, carboben-

Ad

ciloxi, t-butoxi carbonilo o 9-fluorenil-metilenoxi carbonilo.

El término "sujeto" significa un individuo. Preferiblemente, el sujeto es un mamífero tal como un primate y, más preferiblemente, un ser humano. De esta manera, el "sujeto" puede incluir animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.).

En general, "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" significa la cantidad necesaria para conseguir el resultado o resultados deseados (el tratamiento o la prevención de la afección). Un especialista habitual en la técnica reconocerá que la potencia y, por lo tanto, la "cantidad eficaz" puede variar para los diversos compuestos usados en la invención. Un especialista en la técnica puede evaluar fácilmente la potencia de los compuestos.

A menos que se indique otra cosa, los valores numéricos descritos y reivindicados en este documento son aproximados. Las variaciones dentro de los valores pueden atribuirse, entre otros factores, a la calibración del equipo, a errores del equipo, a la pureza de los materiales, al tamaño de los cristales y al tamaño de la muestra. Además, también es posible una variación siempre que se obtenga el mismo resultado. Por ejemplo, los valores de difracción de rayos X generalmente tienen una precisión de $\pm 0,2$ grados 2-theta, preferiblemente de $\pm 0,2$ grados 2-theta. De forma similar, los resultados de DSC típicamente tienen una precisión de hasta aproximadamente 2°C , preferiblemente de hasta $1,5^{\circ}\text{C}$. Además, los resultados de ^{13}C ss-RMN generalmente tienen una precisión de aproximadamente $\pm 0,2$ ppm.

El estado cristalino de un compuesto puede describirse por varios parámetros cristalográficos, incluyendo la estructura monocristalina y el modelo de difracción rayos X en polvo. Tal descripción cristalina es ventajosa porque un compuesto puede tener más de un tipo de forma cristalina. Se ha descubierto que hay al menos seis formas cristalinas (Formas A, B, C, D, E y F) de [4-carbamoyl-1-(3-fluoro-bencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico.

Para describir y distinguir las formas cristalinas, en la presente invención se identifican varios parámetros de los cristales: la Forma E se ha examinado por análisis de rayos X del monocristal; las Formas A-F se han examinado por difracción de rayos X en polvo y calorimetría de exploración diferencial (DSC); y las Formas A, B y E se han examinado por Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (RMN). Puede encontrarse una discusión de la teoría de los modelos de difracción de rayos X en polvo en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan

SD

Co., New York, N.Y. (1968), que se incorpora como referencia en su totalidad para todos los fines.

La forma E es la forma cristalina termodinámicamente más estable a temperatura ambiente y es una forma cristalina preferida para el desarrollo de comprimidos.

Se examinó un cristal representativo y se recogió una serie de datos de 1 Å (máximo sin $\theta/\lambda=0,5$) en un difractómetro Bruker 2k CCD/R. Los factores de dispersión atómica se tomaron de las Tablas Internacionales para Cristalografía de Rayos X (International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV pág. 55, 99, 149 Birmingham: Kynoch Press, 1974). Todos los cálculos cristalográficos se facilitaron por el sistema SHELXTL. (SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997). Todos los datos del difractómetro se recogieron a temperatura ambiente. El cristal pertinente, la recogida de datos y el refinado se resumen en la Tabla 1-A.

Se obtuvo una estructura de ensayo por métodos directos. Esta estructura de ensayo se refinó de forma rutinaria. Siempre que fue posible, se calcularon las posiciones de hidrógeno. Los hidrógenos de metilo y los hidrógenos sobre nitrógeno y oxígeno se localizaron por técnicas de Fourier de diferencia. Los parámetros de hidrógeno se añadieron a los cálculos del factor de estructura, pero no se refinaron. Todos los desplazamientos calculados en los ciclos finales del refinado de mínimos cuadrados se distanciaban en menos de 0,1 de las desviaciones típicas correspondientes. El índice R final fue de 3,36%. Un análisis de Fourier de diferencia reveló que no había ninguna densidad de electrones ausente o situada erróneamente.

La estructura refinada se representó usando un paquete de representación SHELXTL; sin embargo, en este análisis no se determinó la configuración absoluta porque en la estructura no estaba presente ningún "átomo pesado" adecuado. Las coordenadas, las distancias y los ángulos están disponibles en las Tablas 1B a 1D.

Tabla 1-A: Análisis Cristalográfico de rayos X de un Monocristal de la Forma E

Código de identificación	F804
Fórmula empírica	C ₂₈ H ₃₁ N ₄ O ₄ F
Peso de fórmula	482,55
Temperatura	298(2)K
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema de cristal	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Dimensiones de la celdilla unitaria	a=6,7678(2) Å $\alpha=90^\circ$

	b= 12,6136(3) Å α =90°C
	c= 29,4200(7) Å α =90°C
Volumen	2511,48(11) Å ³
Z (número de unidades de fórmula química por celdilla unitaria)	4
Densidad (calculada)	1,276 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	0,759 mm ⁻¹
F(000)	1024
Tamaño del cristal	0,03 x 0,06 x 0,15 mm ³
Reflexiones recogidas	5416
Reflexiones independientes	2024 [R(int) = 0,0519]
Corrección de absorción	Ninguna
Método de refinado	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos /restricciones/parámetros	2024/0/329
Validez del ajuste en F ²	0,782
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0036, wR2 = 0,789
Parámetro de estructura absoluta	0,4(3)
Coefficiente de extinción	0,0028(3)
Mayor pico dif. y hueco	0,096 y -0,101 e Å ⁻³

Tabla 1-B. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la forma E. U(eq) se define como un tercio del rastro del tensorial U_{ij} ortogonalizado.

5

	x	y	z	U(eq)
N(1)	1299(5)	2603(3)	828(1)	48(1)
C(2)	3009(7)	2115(3)	868(1)	45(1)
C(3)	4671(8)	2424(4)	612(2)	60(1)
N(4)	4643(5)	3211(3)	319(1)	64(1)
C(5)	2878(7)	3731(3)	269(1)	52(1)
C(6)	1209(7)	3430(3)	530(1)	48(1)
C(7)	-555(7)	3985(3)	473(1)	65(1)
C(8)	-650(7)	4792(4)	172(2)	77(1)
C(9)	971(9)	5091(3)	-87(2)	79(1)

52

-12-

C(10)	2710(7)	4578(4)	-36(1)	67(1)
C(11)	3206(7)	1213(3)	1196(1)	49(1)
O(12)	4771(4)	748(2)	1249(1)	73(1)
N(13)	1540(5)	969(2)	1416(1)	52(1)
C(14)	1401(5)	148(3)	1764(1)	48(1)
C(15)	-621(6)	-385(3)	1740(1)	50(1)
O(16)	-2059(4)	387(2)	1858(1)	73(1)
C(17)	-1070(5)	-883(3)	1283(1)	51(1)
C(18)	417(5)	-1703(3)	1113(1)	44(1)
C(19)	-146(8)	-2034(3)	634(1)	51(1)
N(20)	1345(6)	-2001(3)	333(1)	69(1)
O(21)	-1830(5)	-2301(2)	532(1)	65(1)
C(22)	520(5)	-2695(3)	1413(1)	56(1)
C(23)	1906(5)	-3584(3)	1250(1)	58(1)
C(24)	4118(6)	-3387(3)	1284(1)	56(1)
O(25)	4558(4)	-2538(2)	964(1)	73(1)
C(26)	4746(5)	-3050(3)	1754(1)	83(1)
C(27)	5211(6)	-4373(3)	1133(1)	84(1)
C(28)	1868(6)	620(3)	2236(1)	59(1)
C(29)	2164(7)	-221(3)	2587(1)	48(1)
C(30)	3962(7)	-717(4)	2632(1)	60(1)
C(31)	4163(8)	-1510(4)	2943(2)	74(1)
C(32)	2671(11)	-1843(4)	3218(2)	88(2)
C(33)	878(9)	-1349(5)	3173(2)	89(2)
C(34)	618(7)	-556(4)	2864(2)	67(1)
F(35)	5963(5)	-1976(2)	2992(1)	128(1)

53

Tabla 1-C. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] para la forma E.

N(1)-C(2)	1,316(4)
N(1)-C(6)	1,364(4)
C(2)-C(3)	1,409(5)
C(2)-C(11)	1,497(5)
C(3)-N(4)	1,316(5)
N(4)-C(5)	1,370(4)
C(5)-C(6)	1,418(5)
C(5)-C(10)	1,400(5)
C(6)-C(7)	1,394(5)
C(7)-C(8)	1,350(5)
C(8)-C(9)	1,389(6)
C(9)-C(10)	1,352(5)
C(11)-O(12)	1,221(4)
C(11)-N(13)	1,338(4)
N(13)-C(14)	1,459(4)
C(14)-C(15)	1,528(5)
C(14)-C(28)	1,545(5)
C(15)-O(18)	1,419(4)
C(15)-C(17)	1,516(4)
C(17)-C(18)	1,528(4)
C(18)-C(19)	1,518(5)
C(18)-C(22)	1,533(4)
C(19)-O(21)	1,226(4)
C(19)-N(20)	1,342(5)
C(22)-C(23)	1,538(5)
C(23)-C(24)	1,521(5)
C(24)-O(25)	1,456(5)
C(24)-C(26)	1,507(5)
C(24)-C(27)	1,514(5)
C(28)-C(29)	1,494(5)
C(29)-C(34)	1,392(5)
C(29)-C(30)	1,374(5)

54

-14-

C(30)-C(31)	1,364(6)
C(31)-F(35)	1,360(5)
C(31)-C(32)	1,359(6)
C(32)-C(33)	1,370(6)
C(33)-C(34)	1,363(6)
C(2)-N(1)-C(6)	117,1(3)
N(1)-C(2)-C(3)	121,6(3)
N(1)-C(2)-C(11)	119,5(4)
C(3)-C(2)-C(11)	118,9(4)
N(4)-C(3)-C(2)	123,3(4)
C(3)-N(4)-C(5)	116,3(3)
N(4)-C(5)-C(6)	120,6(4)
N(4)-C(5)-C(10)	120,3(5)
C(6)-C(5)-C(10)	119,1(4)
N(1)-C(6)-C(5)	121,1(4)
N(1)-C(6)-C(5)	120,0(4)
C(5)-C(6)-C(7)	118,8(4)
C(8)-C(7)-C(6)	119,9(4)
C(7)-C(8)-C(9)	121,8(4)
C(10)-C(9)-C(8)	119,8(4)
C(9)-C(10)-C(5)	120,5(4)
O(12)-C(11)-N(13)	124,0(4)
O(12)-C(11)-C(2)	121,7(4)
N(13)-C(11)-C(2)	114,3(4)
C(11)-N(13)-C(14)	123,9(3)
N(13)-C(14)-C(15)	109,8(3)
N(13)-C(14)-C(28)	110,1(3)
C(15)-C(14)-C(28)	113,2(3)
O(16)-C(15)-C(14)	107,5(3)
O(16)-C(15)-C(17)	111,3(3)
C(14)-C(15)-C(17)	113,7(3)
C(15)-C(17)-C(18)	116,1(3)
C(19)-C(18)-C(17)	109,0(3)
C(19)-C(18)-C(22)	108,7(3)
C(17)-C(18)-C(22)	113,2(3)

59

-15-

O(21)-C(19)-N(20)	123,1(4)
O(21)-C(19)-C(18)	122,4(4)
N(20)-C(19)-C(18)	114,5(4)
C(18)-C(22)-C(23)	116,4(3)
C(24)-C(23)-C(22)	117,4(3)
O(25)-C(24)-C(26)	109,2(3)
O(25)-C(24)-C(27)	108,3(3)
C(26)-C(24)-C(27)	111,3(3)
O(25)-C(24)-C(23)	106,2(3)
C(26)-C(24)-C(23)	112,6(3)
C(27)-C(24)-C(23)	109,1(3)
C(29)-C(28)-C(14)	112,1(3)
C(34)-C(29)-C(30)	118,1(4)
C(34)-C(29)-C(28)	121,3(4)
C(30)-C(29)-C(28)	120,5(4)
C(31)-C(30)-C(29)	119,1(4)
F(35)-C(31)-C(30)	118,5(6)
F(35)-C(31)-C(32)	118,0(6)
C(30)-C(31)-C(32)	123,4(5)
C(33)-C(32)-C(31)	117,5(5)
C(32)-C(33)-C(34)	120,8(5)
C(33)-C(34)-C(29)	121,1(4)

Transformaciones simétricas usadas para generar átomos equivalentes:

Tabla 1-D. Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la forma E.

	x	y	z	U(eq)
H(3A)	5846	2054	653	80
H(7A)	-1665	3800	641	80
H(8A)	-1834	5158	138	80
H(9A)	860	5642	-296	80
H(10A)	3804	4790	-205	80
H(13A)	488	1317	1349	80
H(14A)	2404	-391	1697	80
H(15A)	-657	-946	1971	80

H(16A)	-2960(60)	420(40)	1699(14)	80
H(17A)	-1163	-322	1059	80
H(17B)	-2357	-1220	1301	80
H(18A)	1729	-1374	1104	80
H(20A)	1030(60)	-2280(30)	69(13)	80
H(20B)	2720(60)	-1900(30)	440(12)	80
H(22A)	-802	-2986	1439	80
H(22B)	932	-2481	1715	80
H(23A)	1604	-4218	1424	80
H(23B)	1597	-3735	935	80
H(25A)	5700(60)	-2540(30)	873(12)	80
H(26A)	6142	-2914	1756	80
H(26B)	4446	-3604	1967	80
H(26C)	4049	-2416	1838	80
H(27A)	6609	-4247	1147	80
H(27B)	4844	-4543	826	80
H(27C)	4875	-4953	1329	80
H(28A)	3053	1049	2216	80
H(28B)	790	1078	2329	80
H(30A)	5027	-514	2452	80
H(32A)	2859	-2385	3428	80
H(33A)	-174	-1558	3355	80
H(34A)	-612	-234	2838	80

Los resultados de un análisis de rayos X de un monocristal se limitan a, como implica el nombre, un cristal colocado en el haz de rayos X. Los datos cristalográficos sobre una colección de cristales en polvo proporciona la difracción de rayos X en polvo. Las formas A-F tienen modelos de difracción de rayos X en polvo característicos. Los modelos de difracción de rayos X en polvo de las Formas A-F se representan, respectivamente, en la Figs. 1, 3, 5, 7, 9 y 11. Las condiciones experimentales en las que se realizó la difracción de rayos X en polvo son las siguientes: ánodo de Cu; longitud de onda 1: 1,54056; longitud de onda 2: 1,54439 (Intensidad Relativa: 0,500); intervalo nº 1 - acoplado: de 3.000 a 40.000; tamaño de etapa 0,040; tiempo de etapa: 1,00; amplitud de nivelado: 0,300; y umbral: 1,0.

Los modelos de difracción de rayos X en polvo representan picos de alta densidad, que son útiles para identificar una forma cristalina específica. Sin embargo,

87

las intensidades relativas dependen de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, el tamaño y la morfología del cristal. Como tales, los valores de intensidad relativa pueden variar de una muestra a otra. Los valores de difracción de rayos X en polvo generalmente tienen una precisión de $\pm 0,2$ grados 2-theta, debido a ligeras variaciones del instrumento y de las condiciones de ensayo. Los modelos de difracción de rayos X en polvo o una colección de los picos de difracción para cada una de las formas cristalinas proporcionan un ensayo cualitativo para la comparación frente a los cristales no caracterizados. En las Tablas 2-7 se proporcionan los picos de difracción detectados con una intensidad relativa mayor de 5%.

Tabla 2: Picos de Difracción de Rayos X en Polvo de la Forma A

Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)
5,1	5,7	19,5	6,4	25,3	7,8
8,8	28,4	20,2	21,9	26,3	17
10,1	32,5	20,8	14,3	26,8	7,9
13,3	38,5	22,0	37,6	28,2	14
15,1	9	22,6	9	33,3	5,3
17,5	65,5	23,2	23,7	38,6	7,8
18,2	100	24,2	5,3		

Tabla 3: Picos de Difracción de Rayos X en Polvo de la Forma B

Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)
6,0	26,4	16,6	11	25,0	12,4
7,4	94,5	17,8	100	26,1	44,5
11,0	36	18,6	4,9	27,0	13,4
13,8	31	19,3	5,1	27,3	9,4
14,2	6,7	20,9	32,2	28,1	18,2
14,8	9,8	21,1	26,2	28,7	6,6
15,3	31,1	21,6	10,6	29,7	9,1
15,7	14,8	22,1	24,6	31,2	5
16,1	12,1	23,1	91,8	32,4	8

58

Tabla 4: Picos de Difracción de Rayos X en Polvo de la Forma C

Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)
4,6	40,2	19,0	37,5	28,3	9,5
7,4	68,4	19,7	89	29,0	22,9
8,4	25,1	20,6	17,9	30,3	11,4
10,8	12	21,1	40,5	30,6	15,7
11,9	17,1	21,7	21,4	31,0	19
12,6	7,6	22,1	35	32,1	11,7
13,4	10,8	22,6	22,9	32,6	10,7
14,1	46,6	23,1	22,3	33,3	10,7
14,8	53,9	24,1	18,7	34,1	9,8
15,6	20,4	24,5	22,1	34,4	8,1
16,4	84,7	25,0	34,7	35,4	9
17,4	52,5	25,6	16,4	35,7	11,9
17,8	84,1	26,2	13,6	37,2	10,7
18,1	100	27,3	18,9	38,4	12,5
18,7	73,2	27,7	11,4	39,3	11

Tabla 5: Picos de Difracción de Rayos X en Polvo de la Forma D

Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)
6,0	80,6	16,8	100	24,4	11,3
7,3	6,9	17,4	13,7	25,0	10,7
8,1	7,1	17,8	28,1	25,4	10,1
8,6	6	18,2	92,8	25,7	9,7
10,0	6,9	18,8	70	26,3	17,4
10,3	12,5	19,4	17,2	27,0	12,8
10,7	16,9	20,0	48,5	27,5	8,8
12,1	8,1	20,8	26,8	29,7	10,4
12,5	20,8	21,1	16,2	30,3	10,4
13,2	7,8	21,8	30,5	32,1	12,5
13,5	8,7	22,0	22,3	35,4	8,6

59

15,1	7,5	22,9	16	36,9	8,3
15,9	13	23,7	12,2		

Tabla 6: Picos de Difracción de Rayos X en Polvo de la Forma E

Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)
5,9	16,5	19,4	46,8	28,0	37,6
7,6	5,4	20,1	20,5	28,7	11,3
9,2	33,2	20,6	99,5	29,2	12
12,0	25,7	21,2	82,2	29,8	6,9
13,9	24,2	21,9	30,7	30,9	18,3
14,3	17	22,3	27,4	32,3	6,3
15,2	100	22,8	27,9	33,6	8,4
16,0	32,2	23,4	14,4	33,9	5,8
16,6	90,1	24,3	46,9	35,6	5,5
17,3	38,6	24,9	12,3	37,3	10,1
17,7	10,3	25,4	40,4	37,6	8
18,0	9,4	26,0	14,4		
18,5	52,8	26,5	5,8		

5 Tabla 7: Picos de Difracción de Rayos X en Polvo de la Forma E

Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)	Ángulo 2-theta	I (% rel.)
5,4	47,5	17,4	10,2	24,2	29,2
7,8	24,9	18,1	41,9	25,4	10,4
10,8	22,4	18,7	21,5	25,8	25
14,7	19,6	20,1	23,4	26,6	35,6
15,6	94,3	20,6	32,5	29,8	11,2
15,9	61,2	21,8	19,1	31,4	10,8
16,6	9,7	22,3	100		

Además cada forma tiene picos de alta intensidad en dos-theta:

Forma A: 10,1, 13,3, 17,5, 18,2 y 22,0

- Forma B: 7,4, 11,0, 17,8, 23,1 y 26,1
- Forma C: 16,4, 17,8, 18,1, 18,7 y 19,7
- Forma D: 6,0, 16,8, 18,2, 18,8 y 20,0
- Forma E: 15,2, 16,6, 18,5, 20,6 y 21,2
- 5 Forma F: 5,4 15,6, 15,9, 18,1 y 22,3

Los datos de la estructura monocristalina proporcionan las dimensiones de las celdillas y el grupo espacial de una forma cristalina. Estos parámetros se usan como base para simular un modelo en polvo ideal de esa forma cristalina. El cálculo puede realizarse usando el programa informático SHELXTL Plus, Reference Manual by 10 Siemens Analytical X-ray Instrument, Capítulo 10, p. 179-181, 1990. La comparación del modelo de difracción de rayos X en polvo calculado y el modelo de difracción de rayos X en polvo representativo experimental confirma si una muestra de polvo corresponde a una estructura monocristalina asignada. Este procedimiento se ha realizado sobre la forma cristalina E, y una correspondencia entre los modelos de 15 difracción de rayos X en polvo calculado y representativo experimental indica la concordancia entre la muestra de polvo y la estructura monocristalina correspondiente. (Véase la Fig. 13 y las Tablas 1, 6 y 8). La Tabla 8 proporciona los picos de difracción calculados de la forma E basándose en los datos de un monocristal.

20 Tabla 8: Picos de Difracción de Rayos X en Polvo de la Forma E Procedentes de los Datos de un Monocristal

Ángulo 2-theta	I' (% rel.)	Ángulo 2-theta	I' (% rel.)	Ángulo 2-theta	I' (% rel.)
6,0	15,6	20,1	31,9	~~28,5~~	~~9,8~~
7,6	2,7	20,6	68,9	28,7	19,4
9,2	22,2	21,3	100	29,2	16,2
12,0	17,3	22,0	22,9	29,9	7,3
14,0	14,9	22,3	28,2	31,0	21,7
14,4	36,9	22,8	38,9	31,3	6,6
~~14,8~~	~~7,1~~	~~23,0~~	~~25,6~~	31,9	2,9
15,3	58,6	23,5	21,5	~~32,3~~	~~5,4~~
16,0	75,5	24,4	32,6	32,9	8,2
16,6	62	25,1	16,8	33,6	9,7
17,4	84,9	25,4	32,6	34,0	8,2
17,8	21,3	26,0	10,9	37,3	11,2

18,1	9	<i>26,3</i>	<i>9</i>	37,6	6
18,5	32,5	26,5	7,1	38,1	2,8
<i>19,2</i>	<i>40,3</i>	28,0	27,9	38,9	4,6
19,4	50,1				

* El modelo de difracción de rayos X en polvo calculado representa todos los picos con un porcentaje de intensidad mayor de 5%. Los picos en cursiva/subrayados estaban ausentes en el modelo experimental de la Tabla 6 debido a que tenían una baja intensidad o no se habían resuelto con el pico adyacente con un error experimental de $\pm 0,2$ grados 2-theta.

El análisis de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizó en un TA Instruments DSC2920 o en un Mettler DSC 821, calibrados con indio. Las muestras de DSC se prepararon pesando 2-4 mg de material en un recipiente de aluminio con una pequeña abertura. La muestra se calentó en una atmósfera de nitrógeno, a una velocidad de 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C. La temperatura de inicio de la endotermla de fusión se presentó como la temperatura de fusión. En las Figs. 2, 4, 6, 8, 10 y 12 se muestran, respectivamente, los termogramas de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para las Formas A-F. La temperatura de inicio de la endotermla de fusión depende, entre otros factores, de la velocidad de calentamiento, la pureza de la muestra, el tamaño del cristal y el tamaño de la muestra. Típicamente, los resultados de DSC tienen una precisión de aproximadamente $\pm 2^\circ\text{C}$, preferiblemente de $\pm 1,5^\circ\text{C}$. Los termogramas pueden interpretarse como se indica a continuación.

Haciendo referencia a la Fig. 2, la Forma A presenta una endotermla principal con una temperatura de inicio de aproximadamente 139°C.

Haciendo referencia a la Fig. 4, la Forma B presenta una endotermla con una temperatura de inicio de aproximadamente 160°C.

Haciendo referencia a la Fig. 6, la Forma C presenta una endotermla con una temperatura de inicio de aproximadamente 154°C.

Haciendo referencia a la Fig. 8, la Forma D presenta una endotermla con una temperatura de inicio de aproximadamente 156°C.

Haciendo referencia a la Fig. 10, la Forma E presenta una endotermla con una temperatura de inicio de aproximadamente 163°C.

Haciendo referencia a la Fig. 12, la Forma F presenta una endotermla con una temperatura de inicio de aproximadamente 188°C.

La resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C (ss-RMN)

proporciona un único espectro de desplazamientos químicos de ^{13}C para cada forma cristalina. Las Formas A, B y E se han analizado con ss-RMN y se representan, respectivamente, en las Figs. 14, 15 y 16. Las condiciones experimentales en las que se realizó la ss-RMN son las siguientes: se recogió en un espectrómetro 11.75 T (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA), correspondiente a una frecuencia de 125 MHz ^{13}C y se adquirió usando una sonda de giro de ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS) que funcionaba a temperatura y a presión ambientales. Se emplearon sondas BL Bruker de 4 mm, acomodando 75 mg de muestra con una velocidad máxima de 15 kHz. Los datos se procesaron con una función de ensanchamiento de línea exponencial de 5,0 Hz. Se usó un desacoplamiento de protones de 100 kHz. Se promedió un número suficiente de adquisiciones para obtener una relación adecuada entre la señal y las interferencias para todos los picos. Típicamente, se adquirieron 1500 exploraciones con un retraso de reciclado de 4,5 s, que correspondían a un tiempo de adquisición total de aproximadamente 2 horas. El ángulo mágico se ajustó usando polvo de KBr de acuerdo con las prácticas convencionales del vendedor de RMN. Los espectros tomaron como referencia la resonancia de campo arriba de adamantano (ADMNT) a 29,5 ppm. La ventana espectral incluía mínimamente la región del espectro de 220 a -10 ppm. Los desplazamientos químicos de ^{13}C comprendidos entre aproximadamente 0 y 50 ppm y aproximadamente 110 y 180 ppm pueden ser útiles en la identificación de la forma cristalina. Los datos de los desplazamientos químicos dependen, entre otros factores, de las condiciones del ensayo (es decir, la velocidad de giro y el soporte de la muestra), del material de referencia, y de los parámetros de procesamiento de los datos. Típicamente los resultados de ss-RMN tienen una precisión de aproximadamente $\pm 0,2$ ppm.

En la Tabla 9 se muestran los desplazamientos químicos de ^{13}C de las Formas A, B y E.

Tabla 9: Desplazamientos Químicos de ^{13}C ss RMN para las Formas A, B y E

A	B	C
183,1	177,9	181,2
182,5	165,7	164,7
166,2	163,4	163,8
165,2	161,4	162,6
163,2	143,9	144,5

161,3	141,7	142,6
147,1	139,3	141,6
145,3	132,9	141,0
143,8*	130,9	134,0
143,3	128,9	132,1
141,7	124,8	131,7
140,3	115,9	131,1
139,5	113,2	129,6
133,4	70,5	126,6
131,6	66,9	116,7
130,7	57,6**	114,3
129,2	52,9	70,8
125,9	50,2	64,4
118,7	44,1	53,5
112,6	40,9	40,8
71,8	38,3	37,3
70,8	34,8	35,5
58,5	31,4	30,4
57,7	28,4**	27,6
44,4	26,4	26,0
41,0		
39,0		
38,4		
32,6		
30,4		
28,5		
26,4		

* Salientes del pico principal

** Picos de baja intensidad.

Las formas cristalinas A-F pueden prepararse usando cualquier método adecuado. La forma A es un hemihidrato y, como tal, tiene aproximadamente 1,5% en peso de agua. Las formas B, C, D, E y F son sustancialmente anhidras. La cristalización de la base libre en un sistema disolvente se realiza a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

64

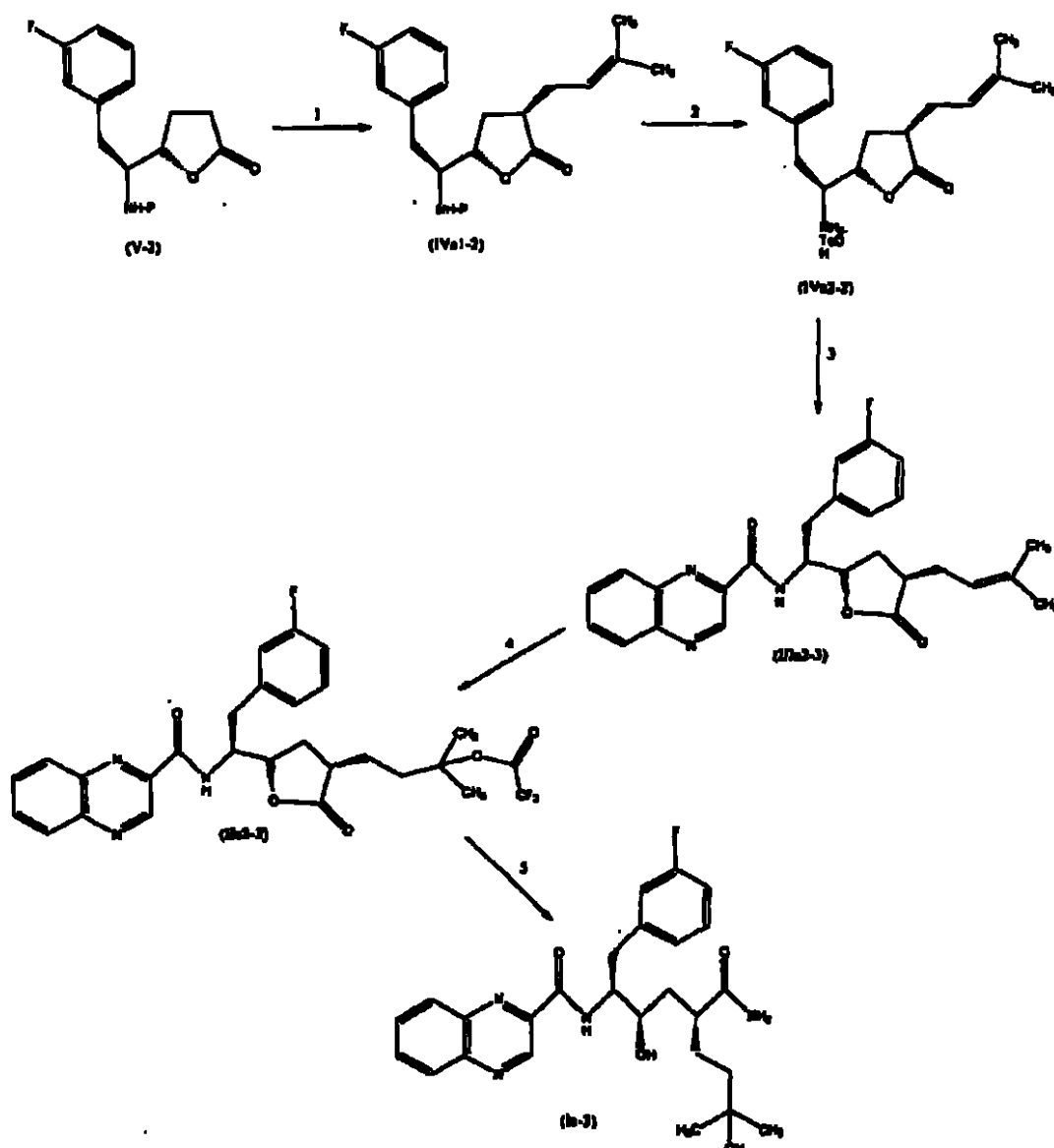
La Forma B puede formarse cristalizando la base libre de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico en un disolvente tal como cloruro de metileno, metanol o mezclas de los mismos. El disolvente, tal como metanol, se retira sustancialmente en la destilación y producto se cristaliza en el mismo. Preferiblemente, la cristallización se produce a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 45°C. El producto cristalizado puede recogerse usando cualquier método adecuado, incluyendo filtración y centrifugación. El producto cristalizado recogido después se seca, preferiblemente al vacío, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 45°C.

La Forma A puede formarse recrystallizando las Formas B, C, D o F en éter isopropílico, tolueno, tetrahidrofurano, isopropanol, etanol, acetona, metanol, metil etil cetona, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 45°C. La presencia de agua en el medio de cristallización facilita la conversión de la forma B, C, D o F anhidra en la forma A.

Las Formas C y D pueden formarse por cristallización de la base libre de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico en acetonitrilo a aproximadamente la temperatura ambiente y en mezclas de acetato de etilo, tetrahidrofurano y metil *terc*-butil éter por encima de la temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente 45°C.

Las Formas E y F pueden prepararse por recrystallización/resuspensión de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico cristalina en acetato de etilo a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 45°C.

La [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico de fórmula (Ia-3) se prepara como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos, en trámite junto con la presente, con el número de serie 09/380.269, presentada el 5 de febrero de 1998, y en la solicitud de patente de Estados Unidos con el número de serie 09/403.218 presentada el 18 de enero de 1999. La [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico de fórmula (Ia-3) también puede prepararse de acuerdo con los Esquemas 1 ó 2.

Esquema 1

La [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, (Ia-3), se forma abriendo el grupo lactona e hidrolizando el grupo trifluoroacetato de 3-(5-[2-(3-fluoro-fenil)-1-[(quinoxalina-2-carbonil)-amino]-etil]-2-oxo-tetrahidro-furan-3-il)-1,1-dimetil-propil éster del ácido trifluoroacético, (IIa2-3), como se muestra en la etapa 5 del Esquema 1. Esto puede conseguirse haciendo reaccionar el compuesto IIa2-3 con amoníaco anhidro en un disolvente orgánico o como una solución acuosa de hidróxido amónico añadida a un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 35°C, preferiblemente a aproximadamente 30°C. Los disolventes adecuados incluyen, alcoholes, tales como metanol, etanol o butanoles; éteres tales como tetrahidrofurano glyme o dioxano; o

una mezcla de los mismos, incluyendo mezclas acuosas. Preferiblemente, el disolvente es metanol. En una realización, el compuesto IIa2-3 se disuelve en metanol que se ha saturado con gas amoníaco. En otra realización, el compuesto IIa2-3 en metanol se trata con hidróxido amónico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

5 El compuesto IIa2-3 se prepara en la etapa 4 del Esquema 1 por hidratación del grupo alquileo de {2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-metil-but-2-enil)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-etil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (IIIa2-3). Esta hidratación puede realizarse por cualquier método adecuado. En una realización, el compuesto IIIa2-3 se hace reaccionar con ácido trifluoroacético en una solución de cloruro de metileno a
10 temperatura ambiente para formar el compuesto IIa2-3. La hidratación puede tardar varias horas en completarse a temperatura ambiente. Puede añadirse una cantidad catalítica de ácido sulfúrico a la solución de reacción para aumentar la velocidad de reacción.

El compuesto IIIa2-3 se forma por acoplamiento de la sal tosilato de 5-[1-amino-2-(3-fluorofenil)-etil]-3-(3-metil-but-2-enil)-dihidrofuran-2-ona (IVa2-2) y ácido quinoxalina-2-carboxílico o cloruro de quinoxalina-2-carbonilo como se muestra en la etapa 3 del Esquema 1. Esta reacción de acoplamiento generalmente se realiza a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. La reacción de acoplamiento puede
20 realizarse con un reactivo de acoplamiento que activa la funcionalidad ácida. Los reactivos de acoplamiento ilustrativos incluyen dicitclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HBT), N-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida (EDC/HBT), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonil dimidazol (CDI)/dimetilaminopiridina (DMAP) y cianuro de dietilfosforilo. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o N,N-dimetilformamida. Un disolvente preferido es cloruro de metileno. En una realización, se combina ácido de quinoxalina con cloruro de metileno, cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida para formar un complejo de cloruro de ácido. El compuesto IVa2-2 se añade
25 al complejo de cloruro de ácido seguido de trietilamina a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C para formar el compuesto IIIa2-3.

El compuesto IVa2-2 se forma en la etapa 2 del Esquema 1 por desprotección de la amina protegida con {2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-metil-but-2-enil)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-etil}-t-butoxicarbonilo (IVa1-2). Puede realizarse cualquier reacción de
35 desprotección ácida adecuada. En un ejemplo, se introduce un exceso de ácido p-

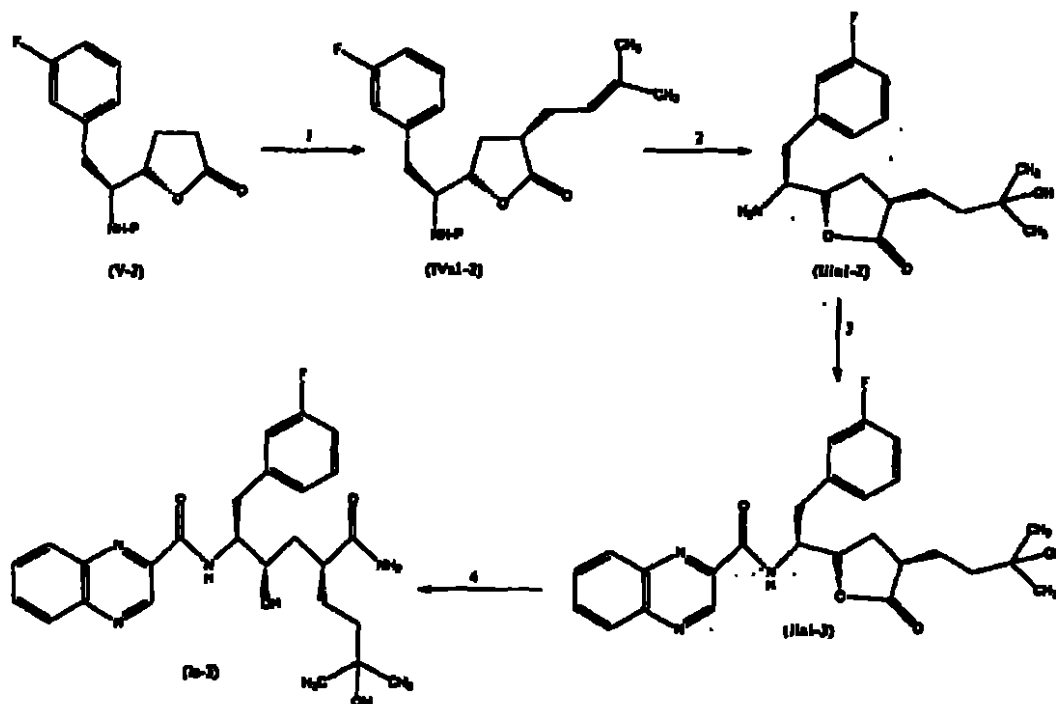
67

toluenosulfónico hidrato en acetato de etilo en el compuesto IVa1-2 a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, alcoholes, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. Típicamente, la reacción se completa sustancialmente en un periodo de dos a doce horas. El compuesto IVa2-2 resultante puede cristalizarse y separarse de la mezcla de reacción, y puede purificarse adicionalmente para retirar las impurezas por recristalización en acetato de etilo caliente.

El compuesto IVa1-2 se prepara por reacción de 4-halo-2-metil-2-buteno; donde halo puede ser yodo, bromo o cloro; con amina protegida con [2-(3-fluorofenil)-1-(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)-etilo] (V-2), en presencia de una base adecuada, como se muestra en la Etapa 1 del Esquema 1. Las bases ilustrativas incluyen dialquilamidas de litio tales como N-isopropil-N-ciclohexilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, di-isopropilamida de litio, e hidruro potásico. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos polares tales como éteres (tales como tetrahydrofurano, glyme o dioxano), benceno o tolueno, preferiblemente tetrahydrofurano. La reacción mencionada anteriormente se realiza a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente a aproximadamente -78°C. En una realización, la alquilación de la lactona (V-2) se realiza por reacción de la lactona (V-2) con bis(trimetilsilil)amida de litio y bromuro de dimetilalilo en tetrahydrofurano a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente -50°C. Los tiempos de reacción pueden ser de varias horas o, si está presente un aditivo tal como dimetilimidazolidinona, la reacción puede completarse en minutos.

El Esquema 2 representa una secuencia de reacción alternativa para producir 4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (Ia-3).

Esquema 2



En el Esquema 2, se forma [4-carbamoyl-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (Ia-3) abriendo el grupo lactona de la {2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-hidroxi-3-metil-butil)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il]-etil}-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (IIa1-3). Esto puede conseguirse por reacción del compuesto IIa1-3 con amoniaco anhidro en un disolvente orgánico o como una solución acuosa de hidróxido amónico añadida a un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 35°C, preferiblemente a aproximadamente 30°C. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol o butanoles; éteres tales como tetrahydrofurano, glyme o dioxano, agua; y mezclas de tales disolventes. Preferiblemente, el disolvente es metanol. En una realización, el compuesto IIa1-3 se disuelve en metanol que se ha saturado con gas amoniaco. En otra realización, el compuesto IIa1-3 en metanol se trata con hidróxido amónico en tetrahydrofurano a temperatura ambiente.

El compuesto IIa1-3 se prepara en la etapa 3 del Esquema 2 por acoplamiento de 5-[1-amino-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-3-(3-hidroxi-3-metil-butil)-dihidro-furan-2-ona, (IIIa1-2), y cloruro de quinoxalina-2-carbonilo del ácido quinoxalina-2-carboxílico. Esta reacción de acoplamiento generalmente se realiza a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. La reacción de acoplamiento puede realizarse con un reactivo

69

de acoplamiento que activa la funcionalidad ácida. Los reactivos de acoplamiento ilustrativos incluyen diciclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HBT), N-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida (EDC/HBT), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonil diimidazol (CDI), y cianuro de dietilfosforilo. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o N-N-dimetilformamida. Un disolvente preferido es el tetrahidrofurano. En una realización, se combina ácido de quinoxalina con CDI en tetrahidrofurano anhidro y se calienta para proporcionar el acilimidazol. El compuesto IIIa1-2 se añade al acilimidazol a temperatura ambiente para formar el compuesto IIa1-3.

El compuesto IIIa1-2 se forma por hidratación del doble enlace del alqueno y desprotección de la amina protegida con {2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-metil-but-2-enil)-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il]-etil}-t-butoxicarbonilo (IVa1-2). Típicamente, esta etapa se realiza haciendo reaccionar ácido fosfórico con el compuesto IVa1-2. Preferiblemente, esta reacción se realiza en cualquier disolvente adecuado, tal como disolventes no alcohólicos. Dos disolventes preferidos incluyen tetrahidrofurano y diclorometano. La reacción puede tener lugar a cualquier temperatura adecuada, preferiblemente, a una temperatura de aproximadamente -25°C a aproximadamente 120°C, más preferiblemente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 40°C. El tiempo de reacción depende, entre otros factores, de la temperatura y del tamaño del lote, pero típicamente el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 14 horas.

La preparación del compuesto IVa1-2 representada como la etapa 1 en el Esquema 2 es la misma reacción química que usa el compuesto V-2, representada en la etapa 1 del Esquema 1.

A menos que se indique otra cosa, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se realizarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión ambiente (aproximadamente a una atmósfera).

El compuesto de fórmula Ia-3 es un potente agonista de los receptores CCR1 y, como tal, es útil en el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunes (tales como artritis reumatoide, diabetes de tipo I (de inicio reciente), enfermedad inflamatoria del intestino, neuritis óptica, psoriasis, esclerosis múltiple, polimialgia reumática, uveítis, y vasculitis), estados inflamatorios agudos y crónicos (tales como osteoartritis, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de Insuficien-

70

cia respiratoria en niños, lesión de reperusión de isquemia y glomerulonefritis), estados alérgicos (tales como asma y dermatitis atópica), infección asociada con inflamación (tal como inflamación viral (incluyendo influenza y hepatitis) y Guillian Barre), rechazo de tejidos trasplantados, aterosclerosis, reestenosis, infectividad por HIV (uso de co-receptores) y enfermedades granulomatosas (incluyendo sarcoidosis, lepra y tuberculosis).

La actividad de este compuesto de la invención puede evaluarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas habituales en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de métodos reconocidos para determinar la migración inducida por CCR1 en Coligan, J.E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. editors: Current Protocols In Immunology, 6.12.1-6.12.3 (John Wiley y Sons, NY, 1991). A continuación se describe con detalle un ejemplo específico de cómo determinar la actividad de un compuesto para inhibir la migración.

Ensayo de Quimiotaxis:

La capacidad de los compuestos para inhibir la quimiotaxis a diversas quimioquinas puede evaluarse usando cámaras Boyden convencionales de 48 o 96 pocillos con un filtro de policarbonato de 5 micrómetros. Todos los reactivos y células pueden prepararse en medio de cultivo de tejidos RPMI convencional (BioWhittaker Inc.) suplementado con 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. En resumen, se pusieron MIP-1 α (Peptotech, Inc., P.O. Box 275, Rocky Hill NJ) u otros agonistas de ensayo en las cámaras inferiores de la cámara Boyden. Después se aplicó un filtro de policarbonato y se cerró la cámara superior. La cantidad de agonista elegida es la determinada para proporcionar la máxima cantidad de quimiotaxis en este sistema (por ejemplo, sería adecuada una concentración 1 nM para MIP-1 α).

Después, pueden añadirse células THP-1 (ATCC TIB-202), monocitos humanos primarios o linfocitos primarios, aislados por técnicas convencionales, a las cámaras superiores por triplicado junto con diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Pueden prepararse diluciones del compuesto usando técnicas serológicas convencionales y después se mezclan con las células antes de que estas se añadan a la cámara.

Después de un período de incubación adecuado a 37 grados centígrados (por ejemplo, de 3,5 horas para células THP-1 y de 90 minutos para monocitos primarios), la cámara se retira, se aspiran las células de la cámara superior, la parte superior del filtro se seca y el número de células que migran puede determinarse de acuerdo con el siguiente método.

71

Para las células THP-1, la cámara (una variedad de 96 pocillos fabricada por Neuroprobe) puede centrifugarse para retirar las células de la cámara inferior y el número de células puede cuantificarse frente a una curva patrón por un cambio de color del colorante diacetato de fluoresceína.

5 Para los monocitos humanos primarios, o los linfocitos, el filtro puede teñirse con tinte Dif Quik® (American Scientific Products) y el número de células que migran puede determinarse microscópicamente.

10 El número de células que migran en presencia del compuesto se divide por el número de células que migran en los pocillos de control (sin el compuesto). El cociente es el % de inhibición para el compuesto, que después puede representarse usando técnicas de gráficos convencionales frente a la concentración de compuesto usada. Después se determina el punto de inhibición de 50% usando un análisis de ajuste lineal para todas las concentraciones ensayadas. El ajuste lineal para todos los puntos de datos debe tener un coeficiente de correlación (R^2) mayor de 90%
15 para considerarse un ensayo válido.

 El compuesto de fórmula Ia-3 tiene una CI_{50} menor de 25 μM , en el ensayo de quimiotaxis. Las composiciones de la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. De esta forma, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Los compuestos activos de la invención también pueden formularse para liberación sostenida.

25 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo; almidón de patata o almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para constituirse con agua u otro vehículo
35 adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios

72

convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de una forma convencional.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, en ampollas o recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril, antes del uso.

Los compuestos activos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización con bomba que se presiona o bombea por el paciente, o como una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse de forma que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

43

Una dosis propuesta de los compuestos activos de la invención para la administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, la artritis reumatoide) es de 0,1 a 1000 mg del ingrediente activo por dosis unitaria, que pueden administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, la artritis reumatoide) en un ser humano adulto medio, preferiblemente se disponen de manera que cada dosis medida o "pulverización" de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total administrada con un aerosol estará dentro del intervalo de 0,1 mg a 100 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

Los agentes activos pueden formularse para la liberación sostenida de acuerdo con métodos bien conocidos para los especialistas habituales en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de tales formulaciones en las Patentes de Estados Unidos 3.538.214, 4.060.598, 4.173.626, 3.119.742 y 3.492.397.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en terapias de combinación con otros agentes terapéuticos tales como agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina A y FK-506, Cellcept®, rapamicina, leuflonamida, o con agentes anti-inflamatorios clásicos (por ejemplo, inhibidores de ciclooxigenasa/lipoxigenasa) tales como tenidap, aspirina, acetaminofeno, naproxeno y piroxicam, esteroides incluyendo prednisona, azatioprina y agentes biológicos tales como OKT-3 y anticuerpos monoclonales anti-IL-2 (tales como TAC).

Parte Experimental

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los especialistas habituales en la técnica una discusión y descripción completa de cómo se fabrican y se evalúan los nuevos compuestos, composiciones y métodos reivindicados en este documento, y se pretende que sean puramente ilustrativos de la invención y no limitantes del alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se ha intentado asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben justificarse algunos errores y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, el porcentaje se refiere al porcentaje en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura se proporciona en °C o es la temperatura ambiente, y la presión es la presión atmosférica o una presión próxima a ésta. Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. Otras

26

abreviaturas usadas en este documento son las definidas a continuación: g es gramos, l es litros, mg es miligramo y ml es mililitro.

Debe tenerse en cuenta que todos los números proporcionados en este documento son aproximados, aunque se ha intentado asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.); sin embargo, deben justificarse algunos errores y desviaciones.

Ejemplo 1: Preparación de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (la-3), Forma B:

Se disolvieron 2,78 kg de base libre de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico en 10 volúmenes de cloruro de metileno y 1 volumen de metanol para producir una suspensión. Se añadió un volumen de metanol para crear una solución y la solución se filtró para producir una solución sustancialmente sin partículas. Esta solución después se destiló azeotrópicamente a presión atmosférica hasta que la temperatura de la parte superior alcanzó aproximadamente 40°C. El contenido se granuló y se filtró para producir aproximadamente 2,5 kg, obteniéndose un rendimiento de 90% de la forma B.

Ejemplo 2: Preparación de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (la-3), Forma E:

Se introdujo una porción de la torta de filtro húmeda del ejemplo 1 en un recipiente y se añadieron al recipiente 10 volúmenes de acetato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo y después se retiraron por destilación 5 volúmenes de acetato de etilo a presión atmosférica. Después se añadieron cinco volúmenes de hexanos y la mezcla resultante se granuló. Después de la confirmación de la forma polimórfica E, la mezcla se filtró y se aclaró con una mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexanos. La torta de filtro se secó por burbujeo con nitrógeno, se recogió y se secó al vacío a 40-45°C.

Ejemplo 3: Preparación de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (la-3), Forma A:

Se introdujo una porción de la torta de filtro húmeda del ejemplo 1 en un recipiente y se añadieron 10 volúmenes de acetato de etilo y un volumen de metanol al recipiente para disolver el compuesto. La solución se calentó a reflujo y se añadió acetato de etilo, desplazándose de esta manera el metanol. Se añadió agua y la mezcla resultante se granuló y se filtró. La torta de filtro se secó por burbujeo con nitrógeno, se recogió y se secó al vacío a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 24 horas. El producto cristalino de la forma A se consiguió con un rendimiento de aproximadamente 93%.

78

Ejemplo 4: Preparación de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (Ia-3), Forma A:

5 Se añadieron 114 mg de una combinación de formas b, C y D de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico a 3-5 ml de hexanos con una pequeña cantidad de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis días. El contenido se filtró y se secó sobre una bomba para producir aproximadamente 96 mg de la forma A.

Ejemplo 5: Preparación de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (Ia-3), Forma B:

10 Se calentaron 1,7 g de la base libre de [(4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluoro-bencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (en forma de aceite) en acetato de etilo y se enfriaron para dar un sólido amorfo. Este sólido se calentó a reflujo en acetato de etilo y se añadieron hexanos hasta que se volvió turbio. La mezcla se enfrió y se formó un sólido cristalino. El sólido cristalino se filtró para dar
15 1,0 g de la forma B.

A lo largo de esta solicitud se mencionan diversas publicaciones. En esta solicitud se incorporan las descripciones de estas publicaciones en su totalidad como referencia para todos los fines.

20 Será evidente para los especialistas en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones y variaciones de la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los especialistas en la técnica tras la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención descrita en este documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren sólo ilustrativos, estando indicado el verda-
25 dero alcance y espíritu de la invención por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que comprende la forma A, la forma B, la forma C, la forma D, la forma E o la forma F.
5
2. Una forma cristalina de la forma A de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 5,1, 8,8, 10,1, 13,3, 15,1, 17,5, 18,2, 19,5, 20,2, 20,8, 22,0, 22,6, 23,2, 24,2, 25,3, 26,3, 26,8, 28,2, 33,3 y 38,6.
10
3. Una forma cristalina de la forma A de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C expresados en partes por millón a aproximadamente 182,5, 166,2, 165,2, 163,2, 39,0, 38,4, 32,6, 30,4, 28,5 y 26,4.
15
4. Una forma cristalina de la forma B de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 6,0, 7,4, 11,0, 13,8, 14,2, 14,8, 15,3, 15,7, 18,1, 16,6, 17,8, 18,6, 19,3, 20,9, 21,1, 21,6, 22,1, 23,1, 25,0, 26,1, 27,0, 27,3, 28,1, 28,7, 29,7, 31,2 y 32,4.
20
25
5. Una forma cristalina de la forma B de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C expresados en partes por millón a aproximadamente 177,9, 165,7, 163,4, 161,4, 40,9, 38,3, 34,8, 31,4 y 26,4.
30
6. Una forma cristalina de la forma C de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 4,6, 7,4, 8,4, 10,8, 11,9, 12,6, 13,4, 14,1, 14,8, 15,6,
35

77

16,4, 17,4, 17,8, 18,1, 18,7, 19,0, 19,7, 20,6, 21,1, 21,7, 22,1, 22,6, 23,1, 24,1, 24,5, 25,0, 25,6, 26,2, 27,3, 27,7, 28,3, 29,0 30,3, 30,6, 31,0, 32,1, 32,6, 33,3, 34,1, 34,4, 35,4, 35,7, 37,2, 38,4 y 39,3.

5 7. Una forma cristalina de la forma D de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados dos-theta a aproximadamente 6,0, 7,3, 8,1, 8,6, 10,0, 10,3, 10,7, 12,1, 12,5, 13,2, 13,5, 15,1, 15,9, 16,8, 17,4, 17,8, 18,2, 18,8, 19,4, 20,0, 20,8, 21,1, 21,8, 22,0, 22,9,
10 23,7, 24,4, 25,0, 25,4, 25,7, 26,3, 27,0, 27,5, 29,7, 30,3, 32,1, 35,4 y 36,9.

 8. Una forma cristalina de la forma E de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados
15 dos-theta a aproximadamente 5,9, 7,6, 9,2, 12,0, 13,9, 14,3, 15,2, 16,0, 16,6, 17,3, 17,7, 18,0, 18,5, 19,4, 20,1, 20,6, 21,2, 21,9, 22,3, 22,8, 23,4, 24,3, 24,9, 25,4, 26,0, 26,5, 28,0, 28,7, 29,2, 29,8, 30,9, 32,3, 33,6, 33,9, 35,6, 37,3 y 37,6.

 9. Una forma cristalina de la forma E de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido que comprende desplazamientos químicos de ^{13}C expresados en partes por millón a aproximadamente
20 181,2, 164,7, 163,8, 162,6, 40,8, 37,3, 35,5, 30,4, 27,6 y 26,0.

25 10. La forma cristalina de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 8 ó 9, que tiene además un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende un suceso endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 163°C usando una velocidad de calentamiento de
30 aproximadamente 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C.

 11. Una forma cristalina de la forma F de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que tiene un
35 modelo de difracción de rayos X en polvo que comprende picos expresados en grados

98

dos-theta a aproximadamente 5,4, 7,8, 10,8, 14,7, 15,6, 15,9, 16,6, 17,4, 18,1, 18,7, 20,1, 20,6, 21,8, 22,3, 24,2, 25,4, 25,8, 26,6, 29,8 y 31,4.

12. Una forma cristalina de la forma E de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-
5 2,7-dihidroxi-7-metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico, donde el cristal
tiene la fórmula empírica $C_{28}H_{31}N_4O_4F$; un peso de fórmula de aproximadamente
482,55; una temperatura de fusión de aproximadamente 298(2)K; una longitud de
onda de aproximadamente 1,54178 Å; un sistema cristalino ortorrómbico; un grupo
espacial P2(1)2(1)2(1); unas dimensiones de celdilla unitaria de aproximadamente
10 6,7678(2) Å $\alpha = 90^\circ$, b aproximadamente 12,6136(3) Å $\beta = 90^\circ$, y c aproxima-
damente 29,4200(7) Å $\gamma = 90^\circ$; un volumen de aproximadamente 2511,48(11) Å³ y un
valor de Z de 4.

13. Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un
15 trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse antagonizando el receptor CCR1
en un sujeto, que comprende una cantidad de un compuesto de cualquiera de las
reivindicaciones 1-12 eficaz en tales trastornos o afecciones, o una sal farmacéutica-
mente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 14. Un método para preparar [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-
metil-octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico cristalina que comprende:

a) mezclar la base libre de 4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil-
octil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico en una mezcla disolvente de metanol y
cloruro de metileno para crear la mezcla 1;

25 b) destilar la mezcla 1 para retirar sustancialmente el metanol para formar la
mezcla 2; y

c) cristalizar la mezcla 2 en un sistema disolvente que comprende acetato de
etilo.

30 15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el sistema
disolvente de la etapa (c) comprende además metanol.



Resumen

5 Esta invención se refiere a formas cristalinas de [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzil)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide del ácido quinoxalina-2-carboxílico, útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno o afección por medio de la antagonización del receptor CCR1, y a sus métodos de preparación y uso.

80

Figura 1

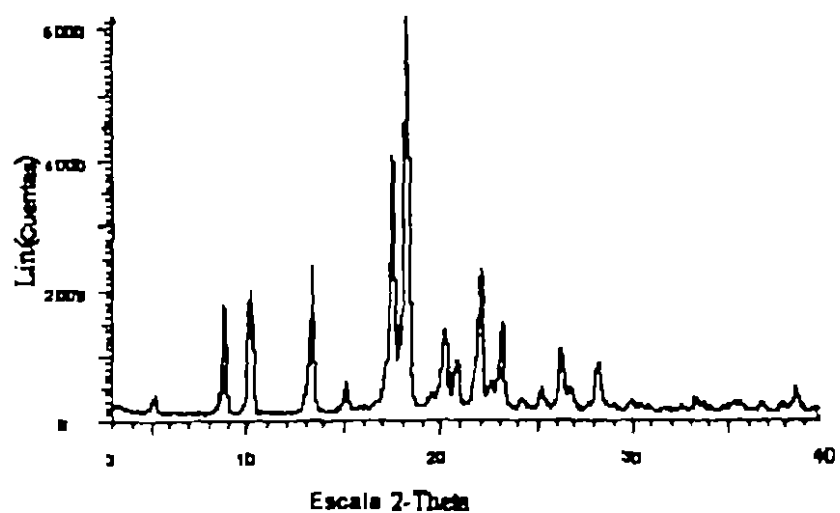
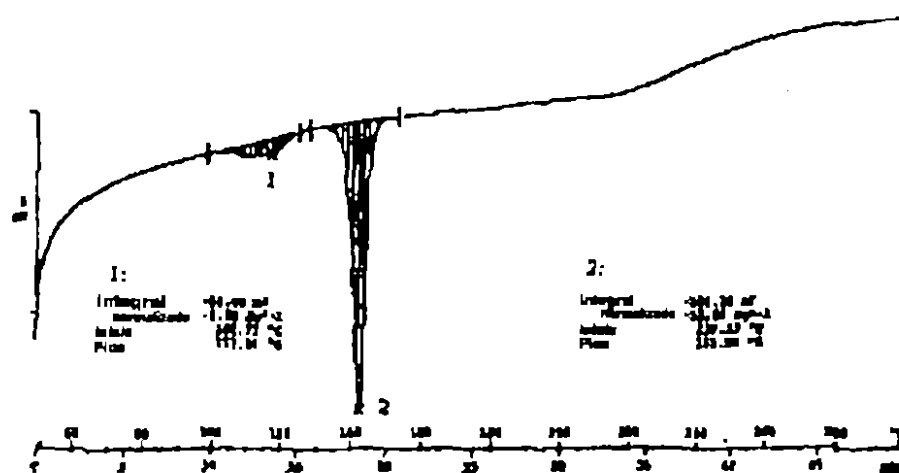


Figura 2



82

Figura 3

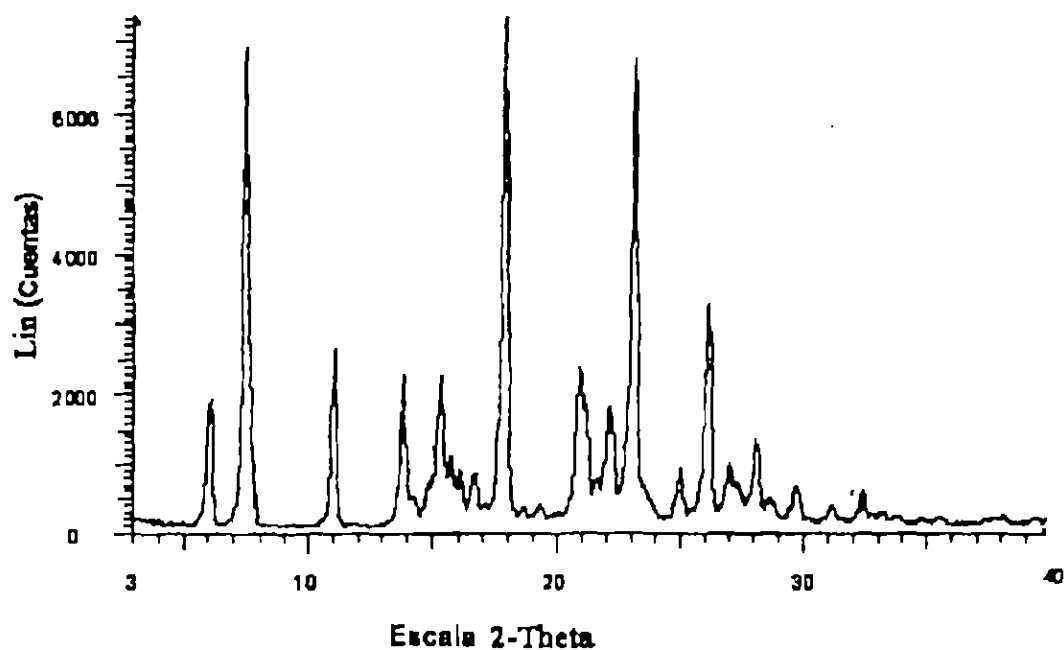
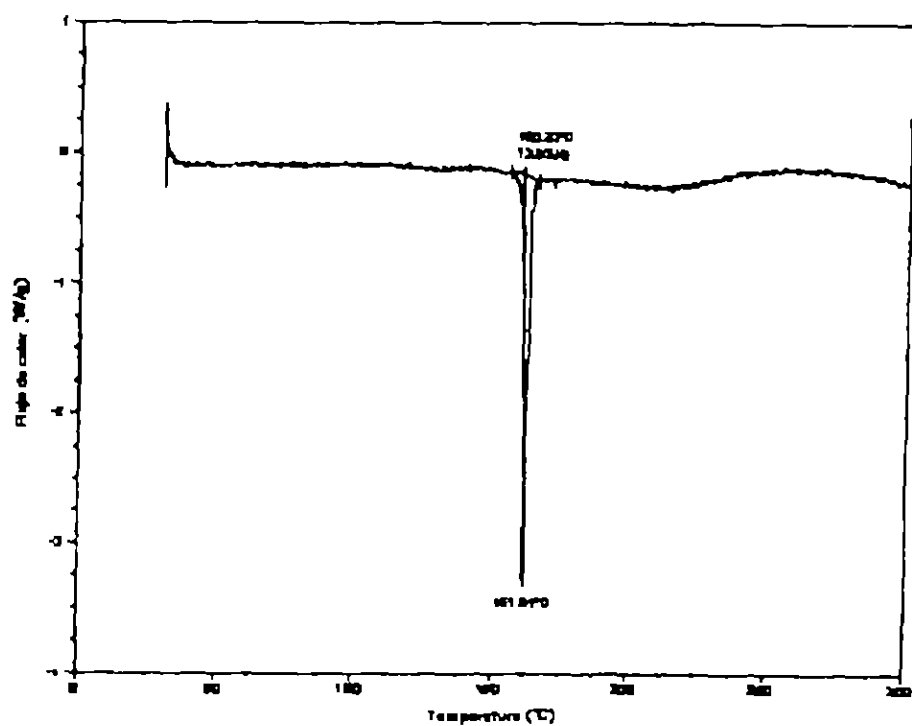
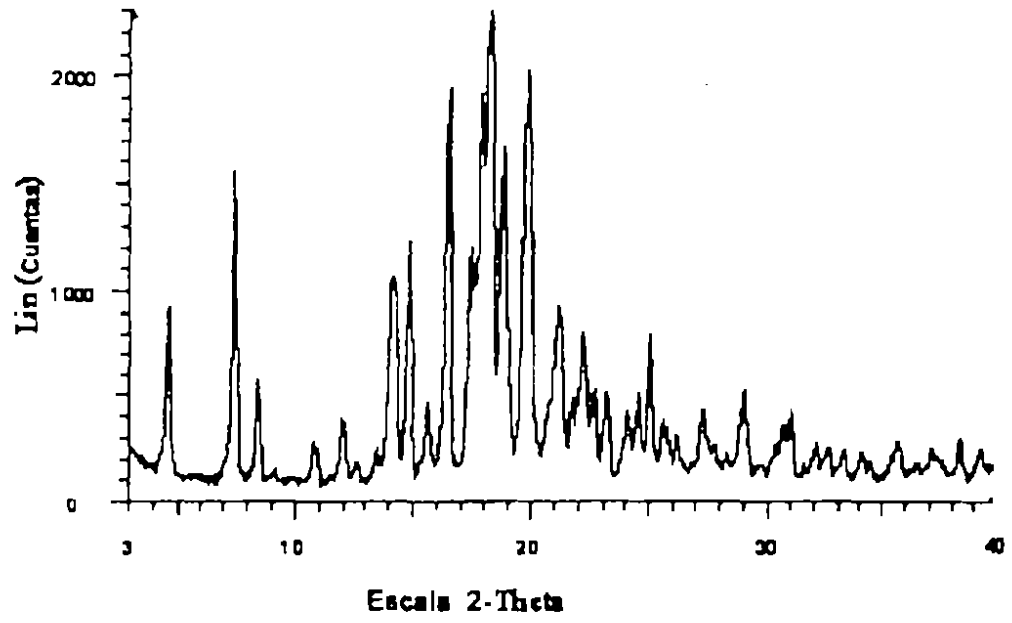


Figura 4



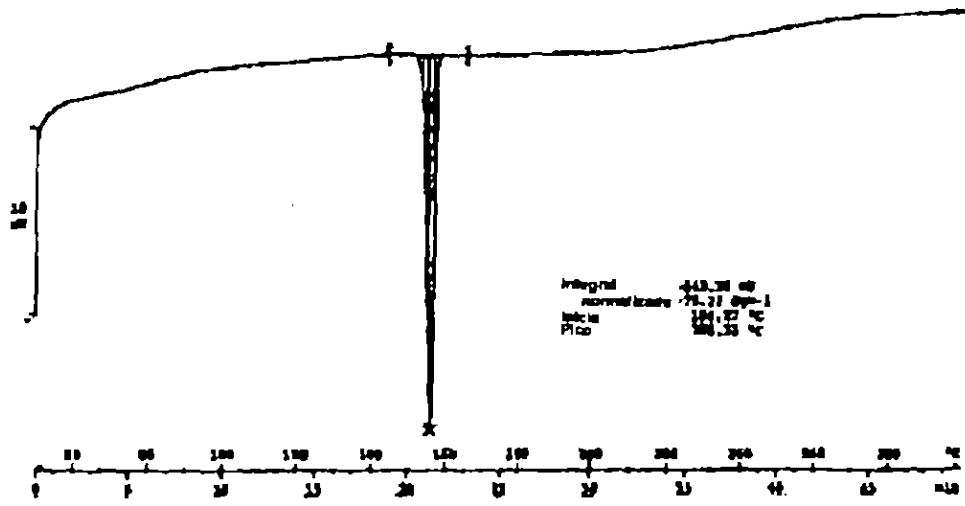
63

Figura 5



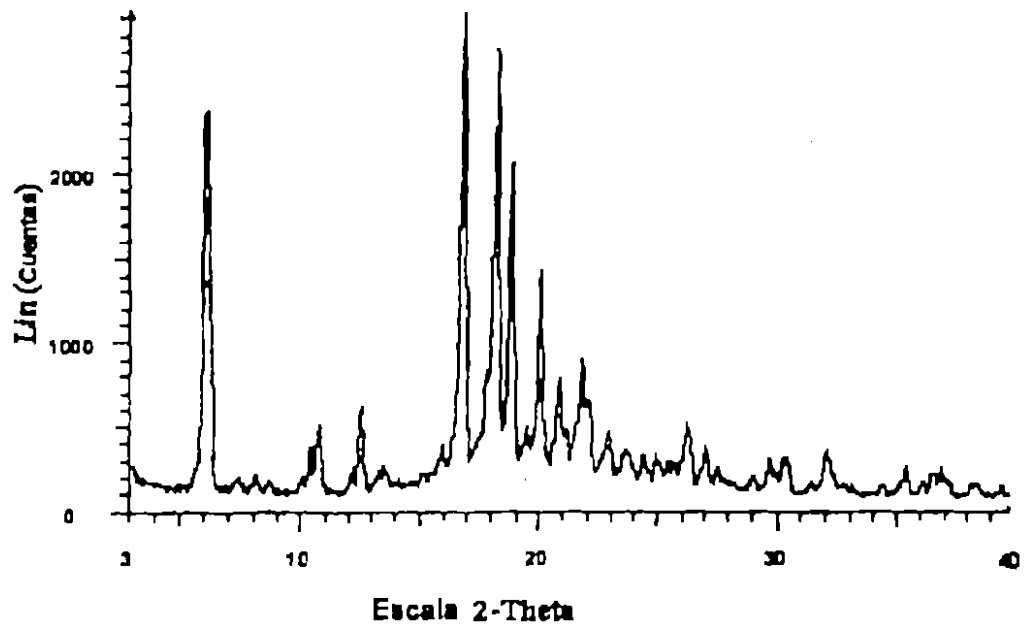
84

Figura 8



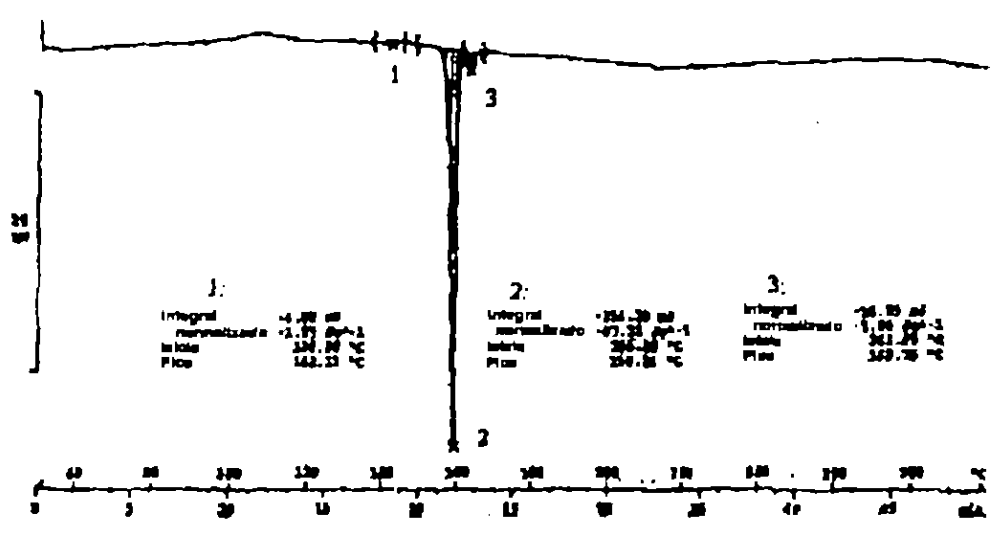
85

Figura 7



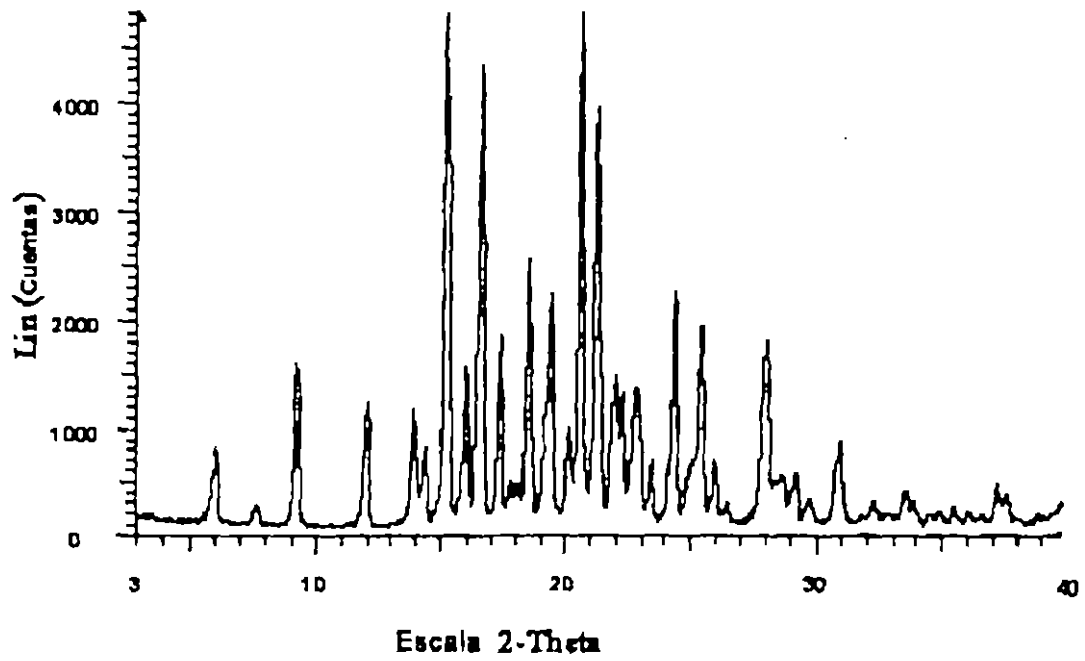
86

Figura 8



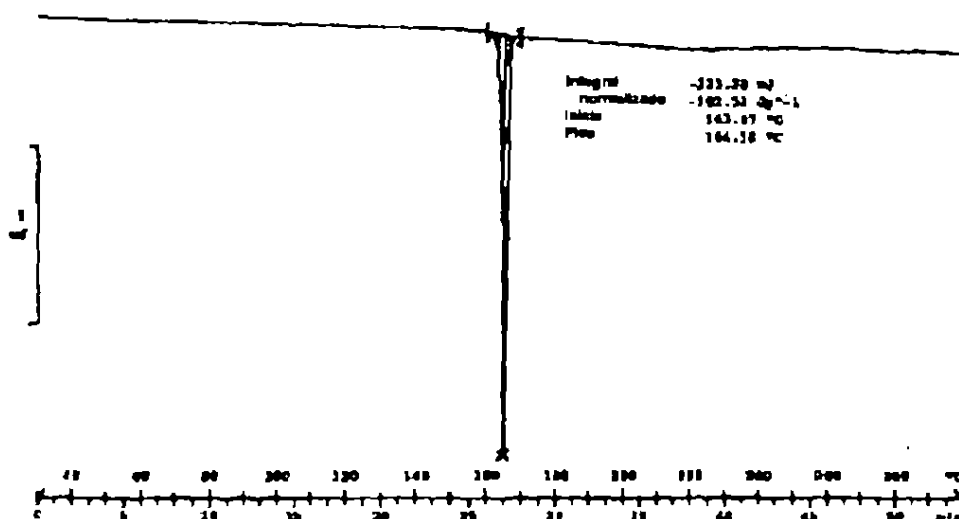
87

Figura 9



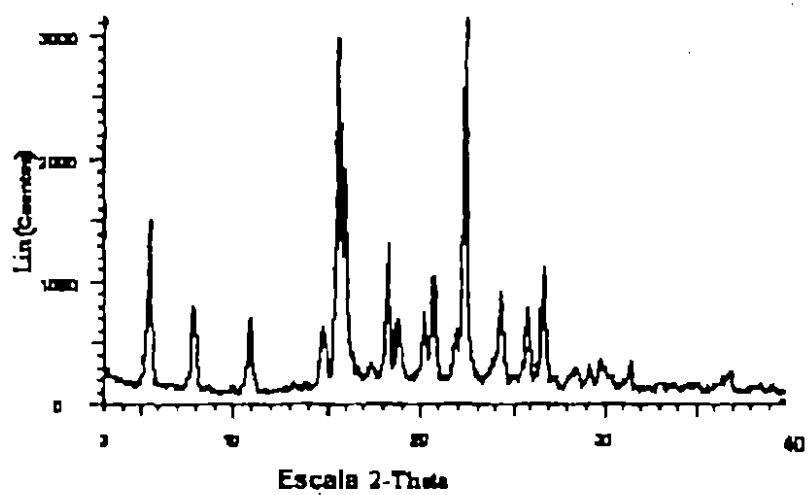
88

Figura 10



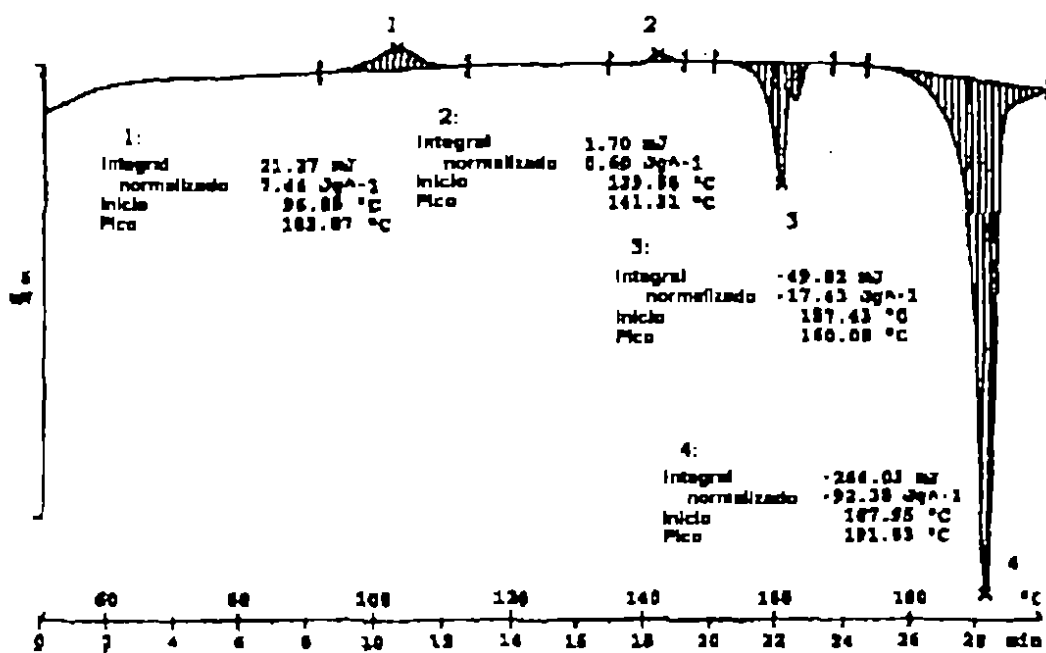
89

Figura 11



90

Figura 12



91

Figura 13

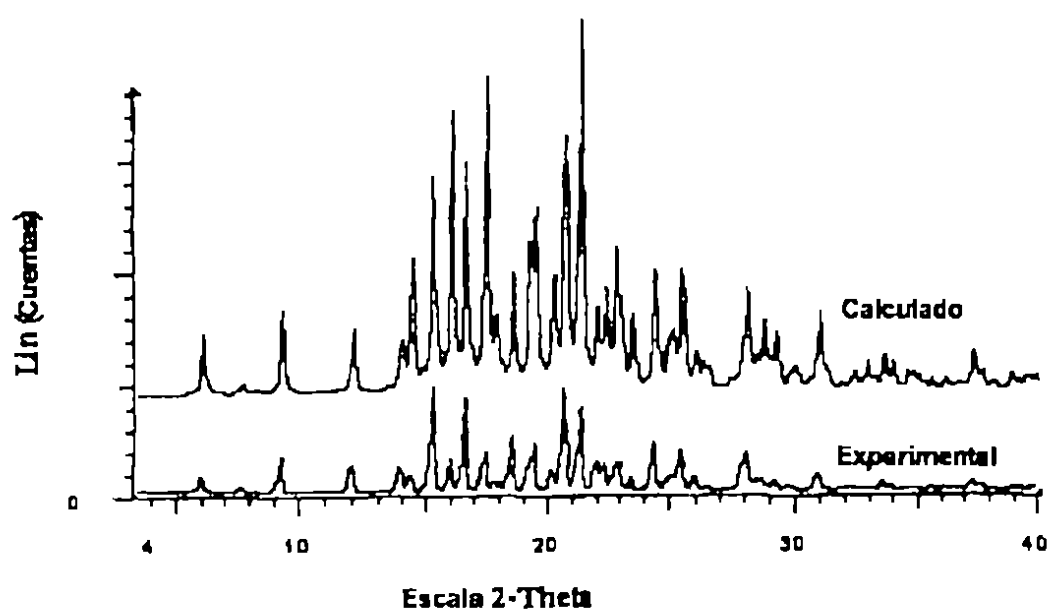
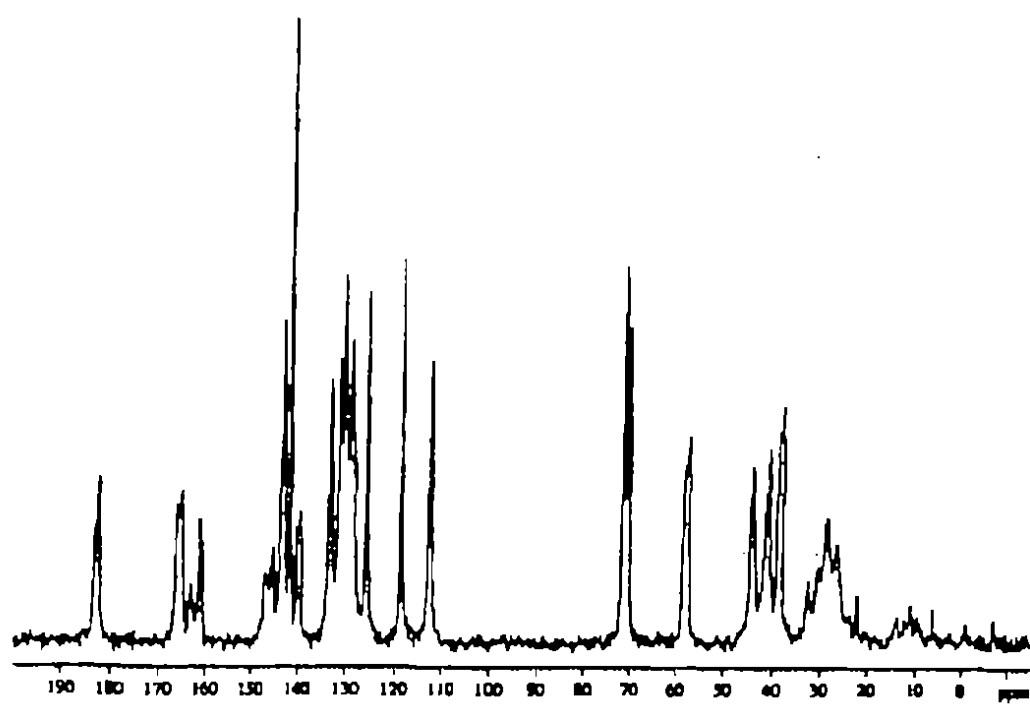
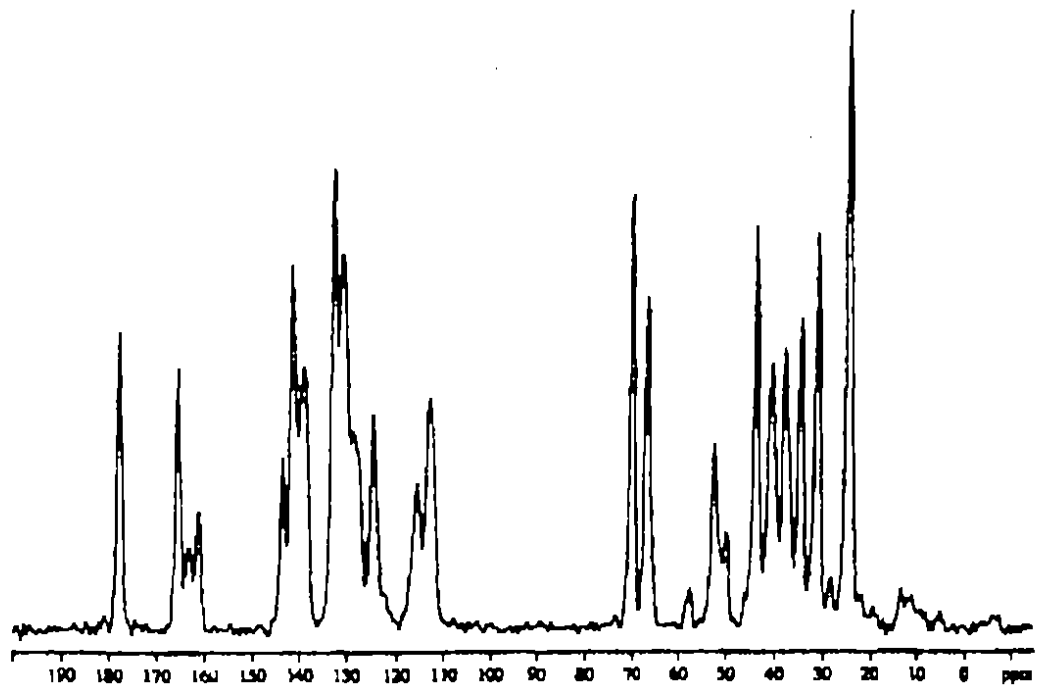


Figura 14



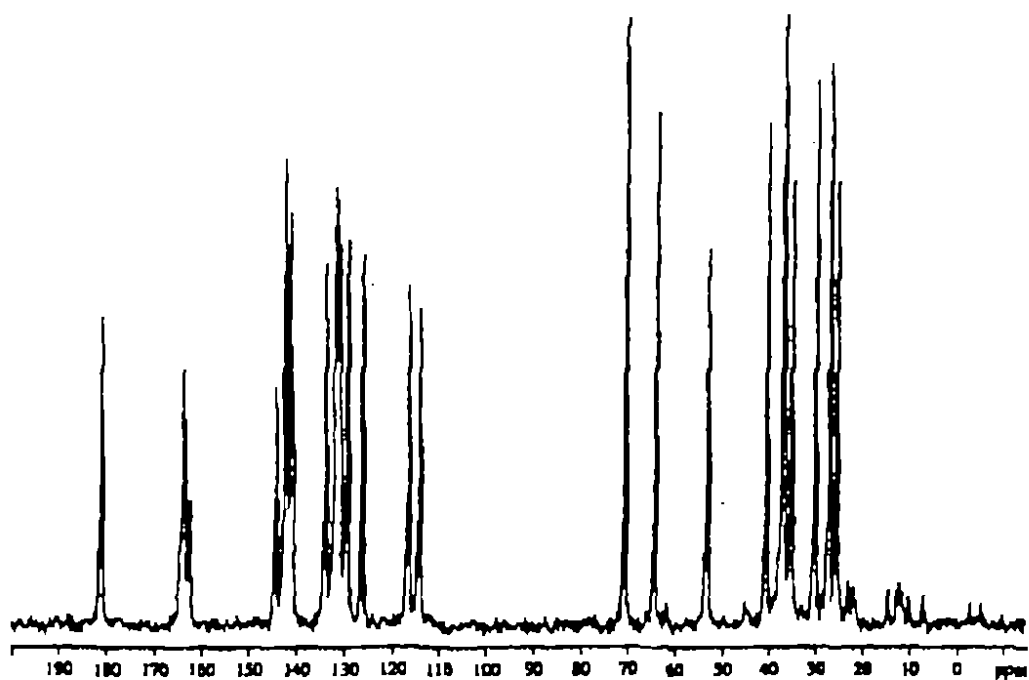
92

Figura 15



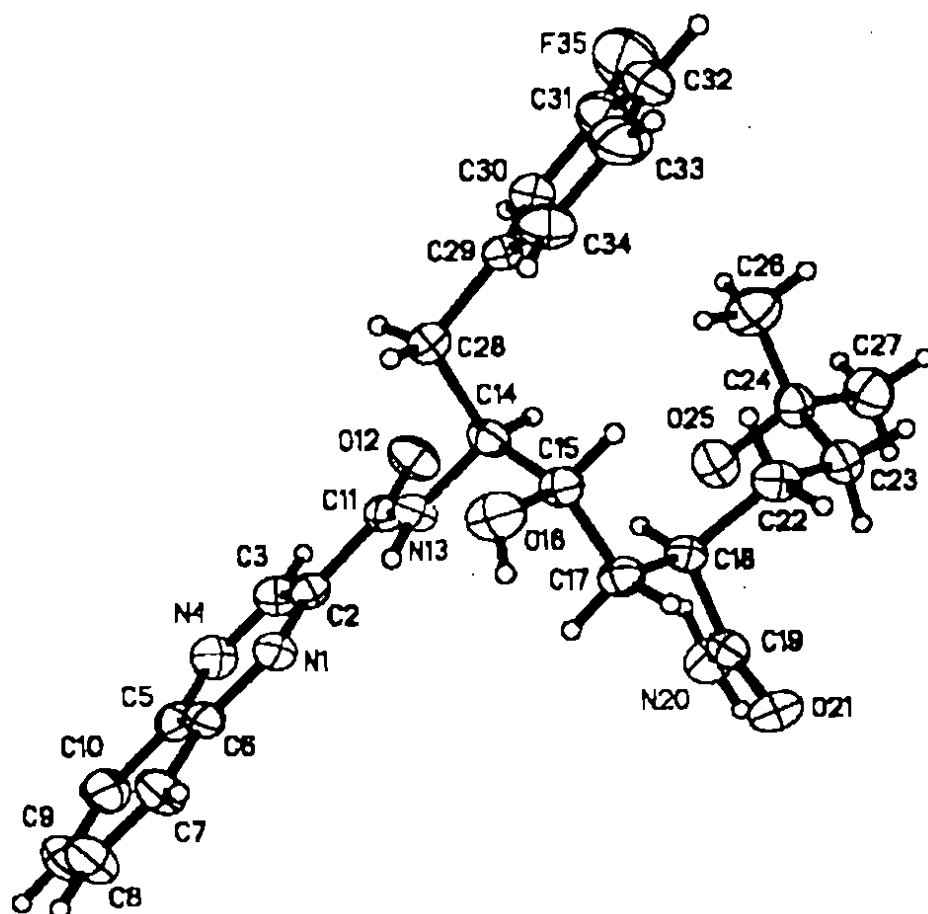
B

Figura 16



94

Figura 17



95

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

LUMB J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 29 de noviembre de 2004. MOPS IP GLBL SRVS

Sello de recibido 13 de diciembre de 2004, Pfizer Inc. Departamento de Patentes.

Fecha de envío: 25.11.2004

Referencia del solicitante o representante: PC23115A

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03464

Fecha de presentación internacional: 31.07.2003

Fecha de prioridad: 12.08.2002

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. **RECORDATORIO**

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del

96

reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

**Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich**

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Siefert, A.

Tel: + 49 89 2399-2469

97

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC23115A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03464
Fecha de presentación internacional: 31.07.2003
Fecha de prioridad: 12.08.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
C07D241/44
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de __hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base para el reporte
- II. ☐ Prioridad
- III. ☐ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada según artículo 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 22.09.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 25.11.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich

98

Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Usuelli, A.
Tel: +49 89 2399-7366

94

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03464

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-32 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 14-15
	No:	Reivindicaciones 1-13
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

101

REPORTE DE EXAMEN INTERNACIONAL PRELIMINAR- HOJA SEPARADA

Solicitud internacional No. PCT/IB 03/03464

Con relación al Ítem V

La declaración razonable bajo la Regla 66.2(a)(ii), con relación a la novedad, al paso inventivo o a la aplicabilidad industrial; citaciones o explicaciones que soportan tal declaración

1- Se hace referencia a los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda:

d1: WO 98 38167 A

d2: WO 99 40061 A

2- Novedad

Los documentos d1 y d2 revelan el compuesto [4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluorobencil)-2(S), 7-dihridoxi-7-metil-octil] amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico (Cf. al compuesto 314 del documento d1 y ejemplo 4 del documento d2). En el documento d1, el compuesto se caracteriza por el punto de fusión y por tres picos de la espectroscopia de masas de baja resolución (LMRS, por sus iniciales en inglés). Además de estos datos, en el documento d2 también está la indicación de la solubilidad del compuesto. Teniendo en cuenta los datos que conciernen el punto de fusión y la espectroscopia de masas de baja resolución (LMRS), parece razonable asumir que los documentos d1 y d2 hacen referencia a la misma forma del compuesto [4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluorobencil)-2(S), 7-dihridoxi-7-metil-octil] amida del ácido quinoxalina-2- carboxílico.

Aparentemente la presente reivindicación 1 se relaciona con la forma racémica del compuesto ya revelada en los documentos d1 y d2.

Sin embargo, tomando en cuenta la descripción presente, en particular la de la fórmula (la-3), la de los esquemas 1 y 2, y la de todos los ejemplos, se entiende que el alcance del presente invento es la provisión de formas cristalinas particulares del mismo estereoisómero ya revelado en los documentos d1 y d2, i.e. del compuesto [4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluorobencil)-2(S), 7-dihridoxi-7-metil-octil] amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico. Por lo tanto, las opiniones escritas presentes se refieren a la posibilidad de patentar las formas cristalinas de este estereoisómero específico.

La única característica comparable entre los compuestos presentes y el compuesto de los documentos d1 y d2 es la fórmula química, la cual es idéntica. Los compuestos presentes se caracterizan además por sus patrones de rayos X y de ¹³CNMR. Sin embargo, ninguno de los documentos (d1 y d2) revelan los rayos X y/o el ¹³CNMR de los compuestos preparados. Como regla general, la novedad no puede reconocerse sobre datos que no son comparables.

En otras palabras, la novedad de un compuesto puede no depender de la forma utilizada para definir el compuesto en la reivindicación. Una aproximación diferente implicaría que cada vez que un compuesto se caracteriza por un nuevo parámetro, el mismo compuesto debería ser considerado como novedoso. Esta consecuencia aparece inaceptable ya que la

102

identidad de un compuesto no se afecta por los métodos analíticos utilizados para caracterizarla.

Por lo tanto, en la medida en que el único dato comparable con los compuestos de la técnica anterior es la estructura química, los compuestos presentes se consideran carentes de novedad.

Para demostrar la novedad de las formas presentes, se deben presentar los datos comparables de los presentes compuestos, tales como el punto de fusión, el patrón de la espectroscopia de masas de baja resolución (LMRS) o la solubilidad. Como alternativa, se debe proveer la evidencia de que mediante los métodos revelados en los documentos d1 y d2 sería imposible obtener las formas de cristal de la presente solicitud.

Ninguno de los dos documentos (d1 y d2) revelan los métodos para la preparación del compuesto [4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil] amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico que comprenden los pasos a) hasta c) de la presente reivindicación 14. Por lo tanto, las reivindicaciones 14 y 15 se consideran novedosas.

3. Paso inventivo

Aunque el paso inventivo se puede evaluar solamente cuando se cumplen los requisitos de novedad, se hacen las siguientes consideraciones generales con relación a la inventiva de las reivindicaciones. Tanto el documento d1 como el documento d2 describen la actividad antagonista CCR1 de la [4(R)-carbamoil-1(S)-(3-fluorobencil)-2(S),7-dihidroxi-7-metil-octil] amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico.

El problema técnico de la presente solicitud puede tomarse como la provisión de formas de cristal alternativas de estos compuestos, útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En ausencia de cualquier evidencia experimental, mostrando que las presentes formas tienen propiedades inesperadas, se considera que no se cumplen los requisitos del Art. 33.3. La persona experimentada sabe que un compuesto químico puede existir en varias formas cristalinas, las cuales pueden prepararse generalmente por técnicas de recristalización. Aunque una forma particular de cristal de un compuesto puede resultar no ser activa, la persona experimentada sabe que en muchos casos el contrario es verdad, i.e., que las diferentes formas de cristal de un compuesto dado tienen un comportamiento biológico similar o igual. Es un hecho que para muchos ingredientes activos conocidos, se han descubierto las formas polimórficas, las cuales tienen el mismo comportamiento farmacológico. La persona experimentada que busca compuestos que tengan la misma actividad de una droga dada, sabe que tendría expectativas razonables de tener éxito utilizando las formas de cristal de esa droga. Por lo tanto, la simple actividad de proveer una o más de esas formas y de observar que estas formas tienen sustancialmente las mismas propiedades de la forma ya conocida, es una actividad que no requiere ninguna habilidad inventiva.

Teniendo en consideración el proceso de preparación de las formas de cristal, se reconoce que en algunos casos se llevan a cabo muchos intentos con el fin de encontrar el solvente de cristalización apropiado. No obstante, esta actividad es tema de experimentación de rutina

que no implica una actividad inventiva. De acuerdo con las reivindicaciones 14 y 15 presentes, el proceso consiste en la selección de acetato de etilo o la mezcla de acetato de etilo/metanol como solvente para la cristalización. Parece que la persona experimentada llegaría a la selección de estos dos sistemas de solventes simplemente mediante la prueba de los solventes utilizados en el campo de la química orgánica en experimentos de rutina. Se niega que esta actividad involucre cualquier habilidad de inventiva.

Por lo tanto, las presentes reivindicaciones no cumplen con los requisitos del Art. 33.3 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

DEC 13 2004 PCT PFIZER INC - PATENT DEPT. FOREIGN FILING - GROTON
--

To:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

NOV 29 2004

MOPS IP GLBL SRVS

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

*Chris
Verni*

Date of mailing
(day/month/year)

25.11.2004

Applicant's or agent's file reference
PC23115A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/03484

International filing date (day/month/year)
31.07.2003

Priority date (day/month/year)
12.08.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. Et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80286 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523858 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 2369-2400



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

103

Applicant's or agent's file reference PC23115A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/IB 03/03464	International filing date (day/month/year) 31.07.2003	Priority date (day/month/year) 12.08.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D241/44		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. Et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22.09.2003	Date of completion of this report 25.11.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Uselli, A Telephone No. +49 89 2399-7366 

166

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/03464**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-32 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

102

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/B 03/03464**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	14-15
	No: Claims	1-13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

108

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following documents cited in the search report:

d1: WO 98 38167 A

d2: WO 99 40061 A

2- Novelty

D1 and d2 disclose the compound quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluorobenzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide (Cf. compound 314 of d1 and example 4 of d2). In d1, the compound has been characterised by the melting point and by three peaks of the low resolution mass spectroscopy (LRMS). In d2 in addition to these data, there is also an indication of the solubility of the compound. Taking into account of the data concerning the melting point and the LRMS, it seems reasonable to assume that d1 and d2 refer to the same form of the compound quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluorobenzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide.

Present claim 1 apparently relates to the racemic form of the compound already disclosed in d1 and d2. However, taking into account of the present description, in particular of the formula (Ia-3), of the schemes 1 and 2 and of all the examples, it is understood that scope of the present invention is the provision of particular crystalline forms of the same stereoisomer already disclosed in d1 and d2, i.e. of the compound quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluorobenzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide.

Hence, the present written opinion refers to the patentability of the crystalline forms of this specific stereoisomer.

The sole comparable feature of the present compounds with the compound of d1 and d2 is the chemical formula, which are identical. Present compounds have been further characterized by their X-ray and ¹³CNMR patterns. However, neither d1 nor d2 discloses the X-ray and/or the ¹³CNMR of the compounds prepared. As a general rule, novelty cannot be acknowledged upon data which are not comparable.

In other words, the novelty of a compound may not depend upon the way used to define the compound in the claim. A different approach would imply that each time a given compound is characterised by a new parameter, the same compound should be regarded as novel. This consequence appears unacceptable since the identity of a compound is not affected by analytical methods used to characterise it.

not

Hence, insofar as the sole comparable data with the compounds of the prior art is the chemical structure, present compounds are considered to lack of novelty.

To demonstrate the novelty of the present forms, comparable data such as the melting point, the LRMS pattern or the solubility of the present compounds should be submitted. As alternative it should be provided the evidence that by the methods disclosed in d1 and d2 it would be impossible to obtain the crystal forms of the present application.

Neither d1 nor d2 discloses methods for preparing the compound quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluorobenzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amid involving the steps a) to c) of present claim 14. Hence, claims 14 and 15 are regarded as novel.

3- Inventive step

Although the inventive step can be assessed only when the requirements of novelty are met, the following general considerations are made re inventiveness of the claims. Both d1 and d2 describe the CCR1-antagonist activity of the quinoxaline-2-carboxylic acid[4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide.

The technical problem of the present application may be taken as the provision of alternative crystal forms of this compounds useful for treating autoimmune diseases. In the absence of any experimental evidence, showing that the present forms have unexpected properties it is considered that the requirements of Art. 33.3 are not met. The skilled person knows that a chemical compound may exist in various crystalline forms which can usually be prepared by technics of recrystallisation. Although a particular crystal form of a compound may result non active, the skilled person knows that in many cases the contrary is true, i.e. that different crystal forms of a given compound have the same or similar biological behaviour. It's a matter of fact that for many known active ingredients, polymorphic forms have been discovered which have the same pharmacological behaviour. The skilled person looking for compounds having the same activity of a given drug, knows that he would have reasonable expectations of success using the crystal forms of this drug. Hence, the simple activity of providing one or more of these forms and observing that these forms have substantially the same properties of the form already known it is an activity which does not require any inventive skill.

Having regard to the process for preparing the crystal forms, it is acknowledged that in some cases many trials have to be carried out in order to find the opportune solvent of

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/03464

110

crystallisation. Nevertheless, this activity is a matter of routine experimentation which does not imply any inventive activity. The process according to present claims 14 and 15 merely consists in the selection of ethyl acetate or the mixture ethyl acetate/methanol, as solvent for the crystallisation. It appears that the skilled person would arrive to the selection of these two solvents systems simply by testing with routine experiments, the solvents commonly used in the field of organic chemistry. It is denied that this activity involves an inventive skill.

Hence, present claims do not meet the requirements of Art.33.3 PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 03/03464

111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D241/44

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPD-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 38167 A (BROWN MATTHEW FRANK ;KATH JOHN CHARLES (US); PFIZER (US); POSS CHR) 3 September 1998 (1998-09-03) page 1, line 1 -page 1, line 24; example 314	1-15
X	WO 99 40061 A (KATH JOHN C ;BROWN MATTHEW F (US); PFIZER PROD INC (US); POSS CHRI) 12 August 1999 (1999-08-12) page 1, line 1 -page 1, line 25; example 4	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw 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

23 October 2003

Date of mailing of the international search report

30/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-8040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Usue111, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No
PCT/IB 03/03464

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9838167	A	03-09-1998	AP 1056 A	05-04-2002
			AU 745687 B2	28-03-2002
			AU 6135498 A	18-09-1998
			BG 103688 A	30-11-2000
			BR 9807858 A	22-02-2000
			CN 1248968 T	29-03-2000
			EA 2146 B1	24-12-2001
			EP 0966443 A1	29-12-1999
			HR 980103 A1	31-12-1998
			HU 0001319 A2	28-04-2001
			JP 2000513740 T	17-10-2000
			NO 994101 A	25-08-1999
			NZ 336629 A	26-11-2002
			PL 335484 A1	25-04-2000
			SK 112899 A3	10-05-2001
			TR 9902056 T2	21-01-2000
			WO 9838167 A1	03-09-1998
			US 6403587 B1	11-06-2002
			ZA 9801602 A	21-09-1999
WO 9940061	A	12-08-1999	AP 992 A	06-08-2001
			AU 752407 B2	19-09-2002
			AU 1778999 A	23-08-1999
			BG 104726 A	30-04-2001
			BR 9907655 A	24-10-2000
			CA 2320388 A1	12-08-1999
			CN 1290255 T	04-04-2001
			EA 3137 B1	27-02-2003
			EP 1051405 A2	15-11-2000
			HR 20000529 A1	31-08-2001
			HU 0100832 A2	28-02-2002
			WO 9940061 A2	12-08-1999
			JP 2002502839 T	29-01-2002
			NO 20003965 A	03-10-2000
			NZ 505724 A	28-02-2003
			PL 342817 A1	02-07-2001
			SK 11262000 A3	18-01-2001
			TR 200002248 T2	21-12-2000
			TW 470744 B	01-01-2002
			US 2003018033 A1	23-01-2003
			ZA 9900873 A	04-08-2000

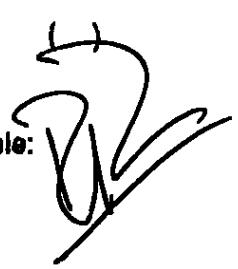
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE...

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

Folio 118

2020
Bogotá DC

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación No.	05-12262
	Solicitud Internacional	PCT/IB2003/003464
	Fecha inicio fase nacional	12-03-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	195
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

22 MAR 2005


ALIX CARMENZA GÓSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia