

OK



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06 72748

TITULO: POLIFORMOS CRISTALINOS DE UN LINGADO RECEPTOR DE exc-
QUIMIOCINA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/341 / A61P29/00
A61P35/00.

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, julio 25 de 2006

P2006/000141

SS

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-072748-00000-0000
Fed: 2006-07-26 17:21:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTENYI
Ene: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 206

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

20-08-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Kenilworth E.U.A.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

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 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/003414

Fecha Enero 28, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/075447

Fecha Agosto 18, 2005

6

Título (54): POLIFORMOS CRISTALINOS DE UN LIGANDO RECEPTOR DE GPC-
QUIMIOCINA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 307/52, A61K 31/341, A61P 29/00, 35/00

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 30, 2004

(31) Número de Solicitud

60/540.487

9

Comprobante de pago No. 06 - 53,019

Fecha Julio 12, 2006

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **ver exp. 06-057.472 Adjunto copia simple y sustitución.**
- ☒ 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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

MENGWEI HU,
21 Viola Terrace,
Washington Township,
New Jersey 07676,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

YOUNONG YU
280 Bromley Place,
East Brunswick,
New Jersey 08816, USA.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

MICHAEL DWYER
235 Katherine Street,
Scotch Plains, New Jersey 07076, U.S.A.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ARTHUR G TAVERAS
6 Joslin Lane, Southborough,
Massachusetts 01772,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

AGNES KIM-MEADE,
212 Second Street,
Fanwood, New Jersey 07023,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JIANGUO YIN,
11 Mahogany Court,
Plainsboro, New Jersey 08536,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

XIAOYONG FU,
18 Augusta Avenue,
Edison, New Jersey 08820,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

TIMOTHY MCALLISTER,
45-A2 Sandra Circle,
Wesfield, New Jersey 07090,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SHUYI ZHANG,
1 Doric Avenue,
Parsippany, New Jersey 07054,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

KEVIN KLOPFER,
255 Old Farm Road,
Flemington, New Jersey 08822,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 53,019
FECHA : JULIO 12 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-072748-00000-0000
Fec: 2006-07-25 17:01:51 Dep. 2080 NUECREACIONES
Tg. 11 PATENTES/II
Ere: 379 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION F8806: 208

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53833071	12/07/2006	2,778,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte .
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo, para
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

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

APOSTILLE

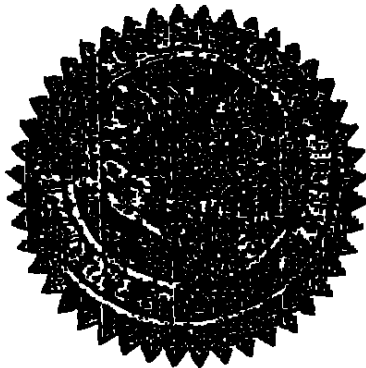
6

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-6200
Fax: +57-1 838-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or 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.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o 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, deslistar y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Edward H. Hazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION (having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, 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):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

maior de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter 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 suscribir 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):

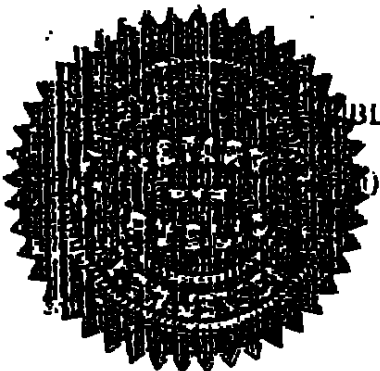
PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003



A

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Nueva solicitud de Patente de Invención a nombre de
SCHERING CORPORATION

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad, en el doctor **J. IAN RAISBECK LLINAS**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá y portador de la Tarjeta Profesional No. 135.799 del Consejo Superior de la Judicatura, para que sea él quien en adelante asuma el trámite de la presente acción.

El apoderado sustituto conserva las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295 del C. S. de la J.

PRESENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
CONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

27

FUE PRESENTADO PERSONALMENTE ANTE
EL SUSCRITO NOTARIO VEINTISIETE DE
BOGOTÁ POR

CON C.C.

Y ADemás DECLARÓ QUE EL CONTENIDO DEL ANTERIOR
DOCUMENTO ES CIERTO Y QUE LA FIRMA QUE LO
AUTORIZA FUE PUESTA POR EL

EL DECLARANTE:



16 SEP 2005



HUELLA

FERNANDO ROJAS SARMIENTO
NOTARIO VEINTISIETE (E.)
REPUBLICA DE COLOMBIA



Comand

36 dp 74295057

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

10

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: ALANA FREDERICKS**
3. **EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO DE: ALANA FREDERICKS, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 12 DE JULIO DE 2006**
7. **POR: Bradley Abelow, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
8. **No. A264735**
9. **SELLO: del estado de New Jersey**
10. **FIRMA: Bradley Abelow**

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING-CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Mengwei Hu, Michael Dwyer y Agnes Kim-Meade el 24 de marzo de 2005.

Fecha: 28 de Junio de 2006

(firmado: Alana Fredericks)
Alana Fredericks
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 16 de mayo de 2010

Sello

2

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| (1) Mengwei Hu | (2) Younong Yu |
| (3) Michael Dwyer | (4) Arthur Taveras, |
| (5) Agnes Kim-Meade | (6) Jianguo Yin, |
| (7) Xiaoyong Fu | (8) Timothy McAllister, |
| (9) Shuyi Zhang y | (10) Kevin Klopfer |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|--|----------------------------------|
| (1) Washington, Township, Nueva Jersey | (2) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (3) Scotch Plains, Nueva Jersey | (4) Denville, Nueva Jersey, |
| (5) Fanwood, Nueva Jersey | (6) Plainsboro, Nueva Jersey, |
| (7) Edison, Nueva Jersey | (8) Westfield, Nueva Jersey, |
| (9) Parsipanny, Nueva Jersey, y | (10) Flemington, Nueva Jersey. |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping, Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC** y oficialmente identificada* por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/045,772 presentada el 28 de Enero de 2005, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2005/03414 presentada el 28 de Enero de 2005, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera ó todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera

como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

*Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 24 de marzo de 2005.
Mengwei Hu, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 24 de marzo de 2005.
Michael Dwyer, (firma ilegible) L.S

Ejecutado el 24 de marzo de 2005.
Agnes Kim-Meade, (firma ilegible) L.S

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 24 de marzo de 2005, Mengwei Hu, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

14

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mí el 24 de marzo de 2005, Michael Dwyer, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mí el 24 de marzo de 2005, Agnes Kim-Meade, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Ashly M. Armstrong)
Notario Público de Nueva Jersey
ASHLY M. ARMSTRONG
Mi comisión vence el 26 de marzo de 2008

APOSTILLE

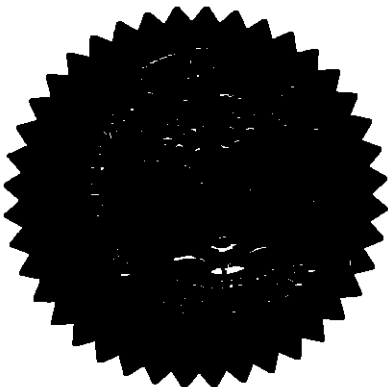
15

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
ALANA FREDERICKS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
ALANA FREDERICKS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 12TH DAY OF JULY 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A264735
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



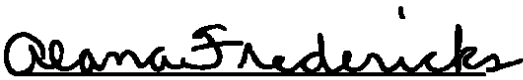
Bradley Abelow

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled, **“CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXC-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND”**, said Assignment having been executed by Mengwei Hu, Michael Dwyer, and Agnes Kim-Meade on March 24, 2005.

Date: June 28, 2006


Alana Fredericks
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 16, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: QC08159US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) Mengwei Hu (2) Younong Yu
(3) Michael Dwyer (4) Arthur Taveras
(5) Agnes Kim-Moode (6) Jianqiao Yin
(7) Xiaoyong Fu (8) Timothy McAllister
(9) Shuyi Zhang and (10) Kevin Klopfer

residing at (1) Washington Township, New Jersey, (2) East Brunswick, New Jersey,
(3) Scotch Plains, New Jersey, (4) Denville, New Jersey,
(5) Fanwood, New Jersey, (6) Plainsboro, New Jersey,
(7) Edison, New Jersey, (8) Westfield, New Jersey,
(9) Parlispenny, New Jersey, and (10) Flemington, New Jersey.

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXCR1-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 11/045,772 filed on January 28, 2005, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2005/03414 filed on January 28, 2005, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 24th day of March, 2005.

Mengwei Hu L.S.
Mengwei Hu

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Younong Yu

Executed this 24th day of March, 2005.

Michael Dwyer L.S.
Michael Dwyer

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Arthur Taveras

Executed this 24 day of March, 2005.

Agnie Kim-Meade L.S.
Agnie Kim-Meade

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Jianguo Yin

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.
Xiaoyong Fu

AA

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Timothy McAllister

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Shuyi Zhang

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Kevin Klopfer

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
County of Union) s.s.:

On this 24th day of March, 2005, personally appeared before me
Mengwei Hu to me known, and known by me to be the same person described
in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of
his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public
ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2008

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Younong Yu to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

20

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey } s.s.:
County of Union

On this 24th day of March, 2005, personally appeared before me Michael Dwyer to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public

ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2018

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____ } s.s.:
County of _____

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ Arthur Taveras to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey } s.s.:
County of Union

On this 24th day of March, 2005, personally appeared before me _____ Agnes Kim-Meade to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Ashly M. Armstrong
Notary Public

ASHLY M. ARMSTRONG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 3/26/2018

21

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Jianqun Yin to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Xiaoyong Fu to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Timothy McAllister to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public



ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____
Shuyi Zhang to me known, and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____
Kevin Klopfer to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLA

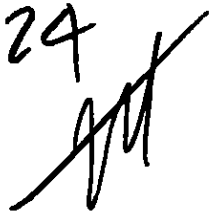
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

23

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: ALANA FREDERICKS**
3. **EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO DE: ALANA FREDERICKS, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 12 DE JULIO DE 2006**
7. **POR: Bradley Abelow, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
8. **No. A264734**
9. **SELLO: del estado de New Jersey**
10. **FIRMA: Bradley Abelow**

24


RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING-CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Jianguo Yin, Xiaoyong Fu, Timothy McAllister y Shuyi Zhang y el 23 de marzo de 2005 y Younong Yu el 30 de marzo de 2005.

Fecha: 28 de Junio de 2006

(firmado: Alana Fredericks)
Alana Fredericks
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 16 de mayo de 2010

Sello

93

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| (1) Mengwei Hu | (2) Younong Yu |
| (3) Michael Dwyer | (4) Arthur Taveras, |
| (5) Agnes Kim-Meade | (6) Jianguo Yin, |
| (7) Xiaoyong Fu | (8) Timothy McAllister, |
| (9) Shuyi Zhang y | (10) Kevin Klopfer |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|--|----------------------------------|
| (1) Washington, Township, Nueva Jersey | (2) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (3) Scotch Plains, Nueva Jersey | (4) Denville, Nueva Jersey, |
| (5) Fanwood, Nueva Jersey | (6) Plainsboro, Nueva Jersey, |
| (7) Edison, Nueva Jersey | (8) Westfield, Nueva Jersey, |
| (9) Parsipanny, Nueva Jersey, y | (10) Flemington, Nueva Jersey. |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping, Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC** y oficialmente identificada* por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/045,772 presentada el 28 de Enero de 2005, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2005/03414 presentada el 28 de Enero de 2005, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera

como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

26

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

*Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 30 de marzo de 2005.
Younong Yu, (firma ilegible) L.S

Ejecutado el 23 de marzo de 2005.
Jianguo Yin, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 23 de marzo de 2005.
Xiaoyong Fu, (firma ilegible) L.S

Ejecutado el 23 de marzo de 2005.
Timothy McAllister, (firma ilegible) L.S

Ejecutado el 23 de marzo de 2005.
Shuyi Zhang, (firma ilegible) L.S

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mí el 30 de marzo de 2005, Younong Yu, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Anne Marie Ferraro)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 14 de febrero de 2010

2A

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 23 de marzo de 2005, Jianguo Yin, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kathleen Torpey)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 1 de septiembre de 2009

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 23 de marzo de 2005, Xiaoyong Fu, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kathleen Torpey)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 1 de septiembre de 2009

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 23 de marzo de 2005, Timothy McAllister, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kathleen Torpey)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 1 de septiembre de 2009

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Unión) s.s.:

Compareció ante mi el 23 de marzo de 2005, Shuyi Zhang personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kathleen Torpey)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 1 de septiembre de 2009

APOSTILLE

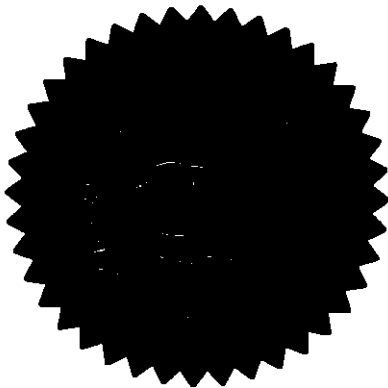
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
ALANA FREDERICKS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
ALANA FREDERICKS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 12TH DAY OF JULY 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A264734
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow



30

Case OC06159

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled, "**CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXC-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND**", said Assignment having been executed by Jianguo Yin, Xiaoyong Fu, Timothy McAllister, and Shuyi Zhang on March 23, 2005, and Younong Yu on March 30, 2005.

Date: June 28, 2006

Alana Fredericks
Alana Fredericks
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 16, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: OC06159US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) Mengwei Hu (2) Younong Yu
(3) Michael Dwyer (4) Arthur Taveras
(5) Agnes Kim-Meade (6) Jianguo Yin
(7) Xiaoyong Fu (8) Timothy McAllister
(9) Shuyi Zhang and (10) Kevin Klopfer

residing at (1) Washington Township, New Jersey, (2) East Brunswick, New Jersey,
(3) Scotch Plains, New Jersey, (4) Denville, New Jersey,
(5) Fanwood, New Jersey, (6) Plainsboro, New Jersey,
(7) Edison, New Jersey, (8) Westfield, New Jersey,
(9) Parlpany, New Jersey, and (10) Flemington, New Jersey.

by SCHERING CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXCR1-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 11/045,772 filed on January 28, 2005, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2005/03414 filed on January 28, 2005, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions thereof, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

32

*We hereby authorize **ASSIGNEE** to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Mengwei Hu

Executed this 30th day of March, 2005.

Younong Yu
L.S.

Younong Yu

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Michael Dwyer

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Arthur Taveras

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Agnes Kim-Meade

Executed this 23rd day of March, 2005.

Jianguo Yin
L.S.

Jianguo Yin

Executed this 23rd day of March, 2005.

Xiaoyong Fu
L.S.

Xiaoyong Fu

23

Executed this 23rd day of MARCH, 2005.

Timothy McAllister
Timothy McAllister

Executed this 23rd day of March, 2005.

Shuyi Zhang L.S.
Shuyi Zhang

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.
Kevin Klopfer

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____ }
County of _____ } s.s.:

On this ____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Mengwei Hu to me known, and known by me to be the same person described
in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of
his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
County of Union } s.s.:

On this 30th day of March, 2005, personally appeared before me
Younong Yu to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Anne Marie Ferraro
Notary Public
Anne Marie Ferraro
Notary Public of New Jersey
my Commission Expires Feb. 14, 2010

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Michael Dwyer to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Arthur Taveras to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Agnes Kim-Meade to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

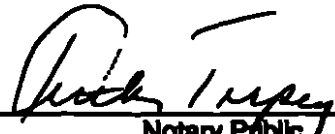
25

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY }
County of UNION } s.s.:

On this 23RD day of MARCH, 2005, personally appeared before me Jianguo Yin to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

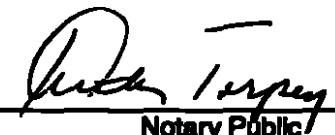
KATHLEEN TORPEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 9/1/09

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY }
County of UNION } s.s.:

On this 23RD day of MARCH, 2005, personally appeared before me Xiayong Fu to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

KATHLEEN TORPEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 9/1/09

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY }
County of UNION } s.s.:

On this 23RD day of MARCH, 2005, personally appeared before me Timothy McAllister to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

KATHLEEN TORPEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 9/1/09

26 -

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY)
County of UNION) s.s.:

On this 23rd day of MARCH, 2005, personally appeared before me Shuyi Zhang to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

KATHLEEN TORPEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 9/1/09

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Kevin Klopfer to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

27

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: ALANA FREDERICKS**
3. **EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO DE: ALANA FREDERICKS, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 12 DE JULIO DE 2006**
7. **POR: Bradley Abelow, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
8. **No. A264736**
9. **SELLO: del estado de New Jersey**
10. **FIRMA: Bradley Abelow**

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING-CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Arthur Taveras el 1 de abril de 2005.

Fecha: 28 de Junio de 2006

(firmado: Alana Fredericks)
Alana Fredericks
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 16 de mayo de 2010

Sello

29

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| (1) Mengwei Hu | (2) Younong Yu |
| (3) Michael Dwyer | (4) Arthur Taveras, |
| (5) Agnes Kim-Meade | (6) Jianguo Yin, |
| (7) Xiaoyong Fu | (8) Timothy McAllister, |
| (9) Shuyi Zhang y | (10) Kevin Klopfer |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|--|----------------------------------|
| (1) Washington, Township, Nueva Jersey | (2) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (3) Scotch Plains, Nueva Jersey | (4) Denville, Nueva Jersey, |
| (5) Fanwood, Nueva Jersey | (6) Plainsboro, Nueva Jersey, |
| (7) Edison, Nueva Jersey | (8) Westfield, Nueva Jersey, |
| (9) Parsipanny, Nueva Jersey, y | (10) Flemington, Nueva Jersey. |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping, Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC** y oficialmente identificada* por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/045,772 presentada el 28 de Enero de 2005, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2005/03414 presentada el 28 de Enero de 2005, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera

como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

[Handwritten signature]
40

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

*Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 1 de abril de 2005.
Arthur Taveras, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Massachusetts)
Condado de Middlesex) s.s.:

Compareció ante mí el 1 de abril de 2005, Arthur Taveras, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kimberly Marie McGreal)
Notario Público Mancomunidad de Massachusetts
Mi comisión vence el 5 de febrero de 2010

AL

APOSTILLE

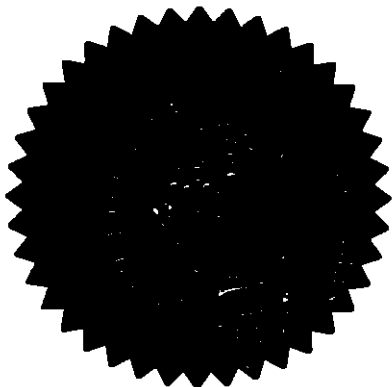
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
ALANA FREDERICKS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
ALANA FREDERICKS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 12TH DAY OF JULY 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A264736
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow



182
42

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to
SCHERING CORPORATION, of a patent application entitled, **“CRYSTALLINE
POLYMORPHS OF A CXC-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND”**, said Assignment
having been executed by Arthur Taveras on April 1, 2005.

Date: June 28, 2006

Alana Fredericks
Alana Fredericks
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 16, 2010

(Seal)

(Joint)

PATENT CASE: QC06159US01

43

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) Mengwei Hu (2) Younong Yu
(3) Michael Dwyer (4) Arthur Taveras
(5) Agnes Kim-Meade (6) Jianqiao Yin
(7) Xiaoyong Fu (8) Timothy McAllister
(9) Shuyi Zhang and (10) Kevin Klopfer

residing at (1) Washington Township, New Jersey, (2) East Brunswick, New Jersey,
(3) Scotch Plains, New Jersey, (4) Denville, New Jersey,
(5) Fanwood, New Jersey, (6) Plainsboro, New Jersey,
(7) Edison, New Jersey, (8) Westfield, New Jersey,
(9) Parlramny, New Jersey, and (10) Flemington, New Jersey.

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXCR1-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 11/045,772 filed on January 28, 2005, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2005/03614 filed on January 28, 2005, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.


44

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Mengwei Hu

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Younong Yu

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Michael Dwyer

Executed this 1st day of April, 2005.

_____. L.S.

Arthur Taveras

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Agnes Kim-Meade

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Jianguo Yin

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Xiaoyong Fu

Handwritten signature and initials
AS

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Timothy McAllister

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Shuyi Zhang

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Kevin Klopfer

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Mangwei Hu to me known, and known by me to be the same person described
in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of
his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Younong Yu to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

Handwritten signature

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Michael Dwyer to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his
(her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

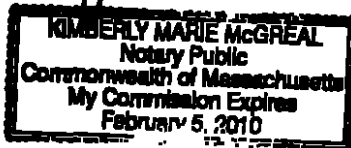
ACKNOWLEDGEMENT

State of MA)
County of Middlesex) s.s.:

On this 1st day of April, 2005, personally appeared before me
Arthur Taveras to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Kimberly M. McGreal
Notary Public



ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Agnes Kim-Meade to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

[Handwritten signature]
47

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Jianguo Yin to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Xiyong Fu to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Timothy McAllister to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

[Handwritten signature and initials]
48

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____
Shuyi Zhang to me known, and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____
Kevin Klopfer to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

[Handwritten signature]
49

1. **PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
2. **ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: ALANA FREDERICKS**
3. **EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY**
4. **LLEVA EL SELLO DE: ALANA FREDERICKS, NOTARIO PÚBLICO**

CERTIFICÓ

5. **EN TRENTON, NEW JERSEY**
6. **EL 12 DE JULIO DE 2006**
7. **POR: Bradley Abelow, CPA, Tesorero del Estado de New Jersey**
8. **No. A264737**
9. **SELLO: del estado de New Jersey**
10. **FIRMA: Bradley Abelow**

50

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **SCHERING-CORPORATION**, de la solicitud de patente titulada **"POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC"**, dicha cesión ha sido ejecutada por Kevin Klopfer el 1 de abril de 2005.

Fecha: 28 de Junio de 2006

(firmado: Alana Fredericks)
Alana Fredericks
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 16 de mayo de 2010

Sello

51

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración pagada a favor nuestro,

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| (1) Mengwei Hu | (2) Younong Yu |
| (3) Michael Dwyer | (4) Arthur Taveras, |
| (5) Agnes Kim-Meade | (6) Jianguo Yin, |
| (7) Xiaoyong Fu | (8) Timothy McAllister, |
| (9) Shuyi Zhang y | (10) Kevin Klopfer |

cada uno domiciliado, de manera respectiva, en:

- | | |
|--|----------------------------------|
| (1) Washington, Township, Nueva Jersey | (2) East Brunswick, Nueva Jersey |
| (3) Scotch Plains, Nueva Jersey | (4) Denville, Nueva Jersey, |
| (5) Fanwood, Nueva Jersey | (6) Plainsboro, Nueva Jersey, |
| (7) Edison, Nueva Jersey | (8) Westfield, Nueva Jersey, |
| (9) Parsipanny, Nueva Jersey, y | (10) Flemington, Nueva Jersey. |

por **SCHERING CORPORATION**, una compañía constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con domicilio principal en 2000 Galloping, Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, Estados Unidos de América, (de aquí adelante conocido como "CESIONARIO"), la totalidad de nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo y todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **POLIMORFOS CRISTALINOS DE RECEPTORES LIGANDOS DE QUEMOQUINA CXC** y oficialmente identificada* por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el número de solicitud No. 11/045,772 presentada el 28 de Enero de 2005, y/o por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual con el Número de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2005/03414 presentada el 28 de Enero de 2005, con derecho de presentar solicitudes de patente a nombre del CESIONARIO, su designado o cualquiera o todos nuestros nombres, a su elección, con respecto a las anteriores invenciones y descubrimientos en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los anteriores países que deriven de la anterior solicitud de patente bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo la Convención Inter-americana con relación a Invenciones, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y bajo cualquier otro convenio internacional bajo el cual los Estados Unidos ahora o en adelante se convierta en signatario, para cualquier o todas las Patentes que se otorgaran con respecto a cualquiera de las anteriores solicitudes de patente, para cualquier solicitud reivindicando beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre dichos inventos, y para cualquier continuación, división, re-otorgamiento, renovación y extensión de la misma de cualesquiera de dichas Patentes, el mismo que debe ser poseído y usufructuado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, en todo su alcance por lo que implica el otorgamiento de una patente, de manera tan entera

como si hubiera sido poseída y usufrutuada por nosotros si esta cesión y venta no se hubiera cristalizado.

52

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, Patentes y continuaciones, divisiones, re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones del mismo a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes de cualquier país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud divisional o adicional para patentes de dichos inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes del mismo, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación con base en dicha Patente y sobre Patentes que salgan otorgadas a partir de dichas solicitudes divisionales y adicionales y renovaciones y extensiones del mismo, y realizaremos las necesarias declaraciones juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

*Por medio de la presente autorizamos al CESIONARIO adicionar a este instrumento el número de solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de patentes.

Ejecutado el 1 de abril de 2005.
Kevin Klopfer, (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
Condado de Hunterdon) s.s.:

Compareció ante mí el 1 de abril de 2005, Kevin Klopfer, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Thomas Castello)
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión vence el 19 de enero de 2010.

APOSTILLE

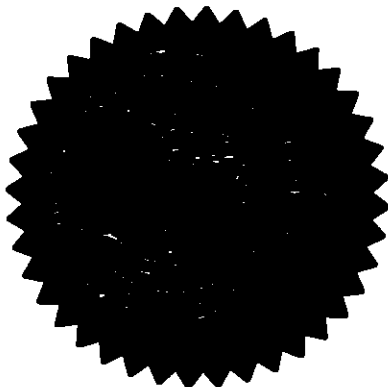
53

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
ALANA FREDERICKS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
ALANA FREDERICKS, NOTARY

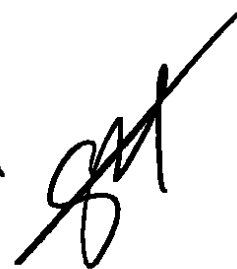
CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 12TH DAY OF JULY 2006
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A264737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

54



Case OC06159

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 }
County of Union }

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to
SCHERING CORPORATION, of a patent application entitled, **“CRYSTALLINE
POLYMORPHS OF A CXC-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND”**, said Assignment
having been executed by Kevin Klopfer on April 1, 2005.

Date: June 28, 2006


Alana Fredericks
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires May 16, 2010

(Seal)

(Joint)

55
55
PATENT CASE: OC06159US01

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) Mengwei Hu (2) Younong Yu
(3) Michael Dwyer (4) Arthur Tavares
(5) Agnes Kim-Meade (6) Jianguo Yin
(7) Xiaoyong Fu (8) Timothy McAllister
(9) Shuyi Zhang and (10) Kevin Klopfer

residing at (1) Washington Township, New Jersey, (2) East Brunswick, New Jersey,
(3) Scotch Plains, New Jersey, (4) Denville, New Jersey,
(5) Farmwood, New Jersey, (6) Plainsboro, New Jersey,
(7) Edison, New Jersey, (8) Westfield, New Jersey,
(9) Parsippany, New Jersey, and (10) Flemington, New Jersey.

by SCHERING CORPORATION, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE our entire rights, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled

CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXCL1-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number 11/046,772 filed on January 28, 2005, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US2005/03414 filed on January 28, 2005, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that are granted from any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which all Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Mengwei Hu

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Younong Yu

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Michael Dwyer

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Arthur Taveras

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Agnes Kim-Maade

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Jianguo Yin

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Xiaoyong Fu

ST

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Timothy McAllister

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____ L.S.

Shuyi Zhang

Executed this 01 day of April, 2005.

_____ L.S.

Kevin Klopfer

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Manwei Hu to me known, and known by me to be the same person described
in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of
his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Younong Yu to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

SB

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____ }
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Michael Dwyer to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his
(her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____ }
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me ____
Arthur Taveras to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____ }
County of _____ } s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me ____
Agnes Kim-Meade to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

89

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Jianguo Yin to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Xiaoyang Fu to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Timothy McAllister to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____ Shuyi Zhang to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
County of Hunterdon) s.s.:

On this 1 day of April, 2005, personally appeared before me _____ Kevin Klopfer to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)



Notary Public

THOMAS CASTELLO
Notary Public, New Jersey
My Commission Expires January 12, 2010

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/075447 A1

(51) International Patent Classification: C07D 307/52,
A61K 31/341, A61P 29/00, 35/00

(21) International Application Number:
PCT/US2005/003414

(22) International Filing Date: 28 January 2005 (28.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/540,487 30 January 2004 (30.01.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING
CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HU, Mangwei
[US/US]; 21 Viola Terrace, Washington Township, New
Jersey 07676 (US). YU, Yunnong [CN/US]; 280 Bromley
Place, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). DWYER,

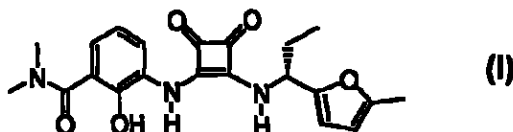
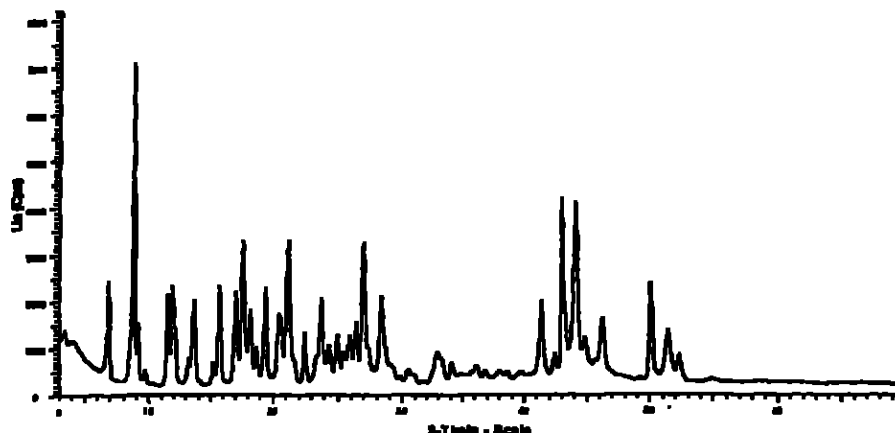
Michael [US/US]; 235 Katherine Street, Scotch Plains,
New Jersey 07076 (US). TAVERAS, Arthur, G. [US/US];
6 Joslin Lane, Southborough, Massachusetts 01772 (US).
KIM-MEADE, Agnes [US/US]; 212 Second Street, Pen-
wood, New Jersey 07023 (US). YIN, Jiangao [US/US];
11 Mahogany Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US).
FU, Xinyong [US/US]; 18 Augusta Avenue, Edison, New
Jersey 08820 (US). MCALLISTER, Timothy [US/US];
45-A2 Sandra Circle, Westfield, New Jersey 07090 (US).
ZHANG, Shuyi [US/US]; 1 Doric Avenue, Parsippany,
New Jersey 07054 (US). KLOPPER, Kevin [US/US]; 54
Bonnall Street, Flemington, New Jersey 08822 (US).

(74) Agent: REINHARDT, Gerard, E.; Schering-Plough Cor-
poration, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department
K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXCR-1 CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND



(57) Abstract: The present invention relates to four distinct crystalline polymorphs of a monohydrate of Compound A having the following chemical structure (A). These four polymorphic forms, herein referred to as *Form I*, *II*, *III* and *IV* are active as a CXCR-1 chemokine receptor ligands. The invention is further directed to formulations, methods of treatment, and processes of synthesis of these polymorphic forms.

WO 2005/075447 A1



62

KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

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.



CRYSTALLINE POLYMORPHS OF A CXC-CHEMOKINE RECEPTOR LIGAND

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

The present patent application claims priority from U.S. Provisional Application No. 60/540,487, filed January 30, 2004.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to crystalline polymorphs of a substituted cyclobutenedione compound, pharmaceutical compositions containing the polymorphs, and methods and formulations in treating CXC chemokine-mediated diseases.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Chemokines are chemotactic cytokines that are released by a wide variety of cells to attract macrophages, T-cells, eosinophils, basophils, neutrophils and endothelial cells to sites of inflammation and tumor growth. There are two main classes of chemokines, the CXC-chemokines and the CC- chemokines. The class depends on whether the first two cysteines are separated by a single amino acid (CXC-chemokines) or are adjacent (CC-chemokines). The CXC-chemokines include Interleukin-8 (IL-8), neutrophil-activating protein-1 (NAP-1), neutrophil-activating protein-2 (NAP-2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG and PF4. CC chemokines include RANTES, MIP -1 α , MIP-2 β , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3 and eotaxin. Individual members of the chemokine families are known to be bound by at least one chemokine receptor, with CXC-chemokines generally bound by members of the CXCR class of receptors, and CC-chemokines by members of the CCR class of receptors. For example, IL-8 is bound by the CXCR-1 and CXCR-2 receptors.

Since CXC-chemokines promote the accumulation and activation of neutrophils, these chemokines have been implicated in a wide range of acute and chronic inflammatory disorders including psoriasis and rheumatoid arthritis. Baggiolini

68

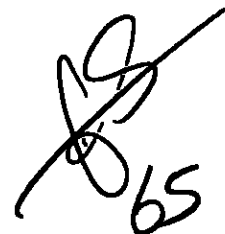
et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seltz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993).

ELRCXC chemokines, including IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, and ENA-78 (Strieter et al. 1995 JBC 270 p. 27348-57), have also been implicated in the induction of tumor angiogenesis (new blood vessel growth). All of these chemokines are believed to exert their actions by binding to the 7 transmembrane G-protein coupled receptor CXCR2 (also known as IL-8RB), while IL-8 also binds CXCR1 (also known as IL-8RA). Thus, their angiogenic activity is due to their binding to and activation of CXCR2, and possibly CXCR1 for IL-8, expressed on the surface of vascular endothelial cells (ECs) in surrounding vessels.

Many different types of tumors have been shown to produce ELRCXC chemokines and their production has been correlated with a more aggressive phenotype (Inoue et al. 2000 Clin. Cancer Res. 6 p. 2104-2119) and poor prognosis (Yoneda et al. 1998 J. Nat. Cancer Inst. 90 p. 447-454). Chemokines are potent chemotactic factors and the ELRCXC chemokines have been shown to induce EC chemotaxis. Thus, these chemokines probably induce chemotaxis of endothelial cells toward their site of production in the tumor. This may be a critical step in the induction of angiogenesis by the tumor. Inhibitors of CXCR2 or dual inhibitors of CXCR2 and CXCR1 will inhibit the angiogenic activity of the ELRCXC chemokines and therefore block the growth of the tumor. This anti-tumor activity has been demonstrated for antibodies to IL-8 (Arenberg et al. 1996 J. Clin. Invest. 97 p. 2792-2802), ENA-78 (Arenberg et al. 1998 J. Clin. Invest. 102 p. 465-72), and GRO α (Haghnegahdar et al. J. Leukoc Biology 2000 67 p. 53-62).

Many tumor cells have also been shown to express CXCR2 and thus tumor cells may also stimulate their own growth when they secrete ELRCXC chemokines. Thus, along with decreasing angiogenesis, inhibitors of CXCR2 may directly inhibit the growth of tumor cells.

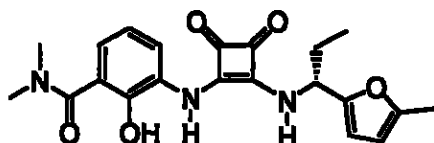
Hence, the CXC-chemokine receptors represent promising targets for the development of novel anti-inflammatory and anti-tumor agents.



There remains a need for compounds that are capable of modulating activity at CXC-chemokine receptors. For example, conditions associated with an increase in IL-8 production (which is responsible for chemotaxis of neutrophil and T-cell subsets into the inflammatory site and growth of tumors) would benefit by compounds that are inhibitors of IL-8 receptor binding.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides a crystalline polymorph of a monohydrate of Compound A of the formula:



wherein, said polymorph is selected from the group consisting of:

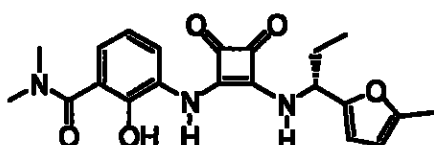
Form I that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 1;

Form II that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 2;

Form III that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 3; and

Form IV that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 4.

This invention further provides a crystalline polymorph *Form I* of a monohydrate of Compound A of the formula:



that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 6.612, 8.832, 27.024 and 28.134 degrees 2 θ .

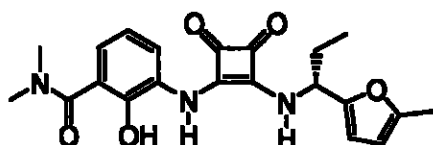
66

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form I* exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 6.612, 8.832, 13.268, 17.696, 19.492, 20.003, 27.024 and 28.134 degrees 2 θ .

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form I* exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 6.612, 8.832, 13.268, 17.696, 17.959, 19.492, 20.003, 20.246, 21.123, 26.580, 27.024 and 28.134 degrees 2 θ .

In another embodiment, the invention provides the crystalline polymorph *Form I* that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 1.

The invention further provides a crystalline polymorph *Form II* of a monohydrate of Compound A of the formula:



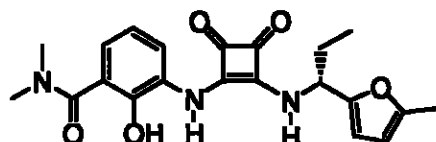
that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 9.328, 13.774, 19.78 and 27.305 degrees 2 θ .

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form II* exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.78 and 27.305 degrees 2 θ .

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form II* exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 8.742, 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.263, 19.78, 20.166, 26.648 and 27.305 degrees 2 θ .

In another embodiment, the invention provides the crystalline polymorph *Form II* that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 2.

The invention further provides a crystalline polymorph *Form III* of a monohydrate of Compound A of the formula:



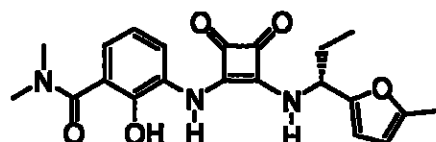
that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 7.748, 18.349, 23.198 and 23.851 degrees 2 θ .

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form III* exhibits a powder ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 7.748, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 23.198, 23.851 and 27.841 degrees 2 θ .

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form III* exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 7.748, 9.118, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 18.6, 18.938, 19.383, 23.198, 23.851 and 27.841 degrees 2 θ .

In another embodiment, the invention provides the crystalline polymorph *Form III* that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 3.

The invention further provides a crystalline polymorph *Form IV* of a monohydrate of Compound A of the formula:



68

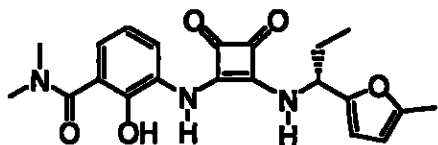
that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 11.46, 43.004, 44.097 and 50.107 degrees 2 θ .

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form IV* exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 11.46, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 43.004, 44.097 and 50.107 degrees 2 θ .

In another embodiment, the crystalline polymorph *Form IV* exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 8.706, 11.46, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 19.335, 21.079, 26.917, 43.004, 44.097 and 50.107 degrees 2 θ .

In another embodiment, the invention provides the crystalline polymorph *Form IV* that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 4.

The invention further provides a process for preparing the polymorph *Form I* from amorphous Compound A:



comprising the steps of:

- a) mixing amorphous Compound A at room temperature in a first mixture of an alcohol and water to form a second mixture;
- b) adding water dropwise until the second mixture becomes hazy;

69

- c) adding the organic solvent dropwise until the second mixture becomes clear, and
- d) allowing the second mixture to stand at room temperature until Form I crystals precipitate.

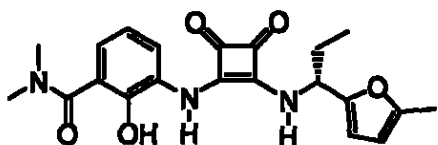
The invention further provides a crystalline polymorph *Form I* of the monohydrate of Compound A that is the product of the above process.

In another embodiment, the alcohol is methanol or ethanol.

The invention further provides a process for preparing the polymorph *Form II* from *Form I* comprising the step of mixing the *Form I* material with an organic solvent as a slurry at room temperature until *Form II* crystals precipitate.

In another embodiment, the organic solvent is methylene chloride or acetone.

The invention further provides a process for preparing the polymorph *Form III* from Compound A:



comprising the steps of:

- a. mixing Compound A at elevated temperature with a first quantity of an organic solvent to form a mixture;
- b. adding water portion-wise until precipitate is detected;
- c. adding a second quantity of the organic solvent;
- d. heating the mixture to about 70 °C; and

e. allowing the mixture to stand at room temperature until *Form III* crystals precipitate.

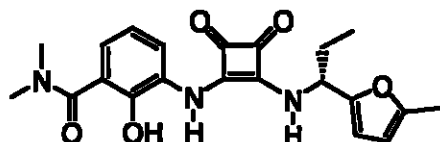
The invention further provides a crystalline polymorph *Form II* of the monohydrate of Compound A that is the product of the above process.

The invention further provides a crystalline polymorph *Form III* of the monohydrate of Compound A that is the product of the above process.

In another embodiment, the organic solvent is n-propanol.

In another embodiment, the ratio of the first quantity to the second quantity is about 2:1.

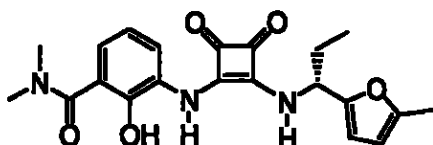
The invention further provides a process for preparing the polymorph *Form IV* from Compound A



comprising the step of mixing the Compound A material with acetonitrile as a slurry at room temperature until *Form IV* crystals precipitate.

The invention further provides a crystalline polymorph *Form IV* of the monohydrate of Compound A that is the product of the above process.

The invention further provides a process for preparing the polymorph *Form IV* from Compound A



comprising the steps of:

- a. mixing Compound A material with a first mixture of n-propanol and water to form a second mixture;
- b. agitating said second mixture while heating to about 70 °C until substantially all solids are dissolved;
- c. cooling said second mixture to about 60 °C; and
- d. agitating said second mixture until *Form IV* crystals precipitate.

The invention further provides a crystalline polymorph *Form IV* of the monohydrate of Compound A that is the product of the above process.

In another embodiment, the first mixture comprises n-propanol and water in a ratio of about 1.1:1.

The invention further provides a pharmaceutical composition comprising a crystalline polymorph selected from the group consisting of *Form I*, *Form II*, *Form III*, and *Form IV* and at least one excipient or carrier.

The invention further provides a purified form of the polymorph *Form I*.

The invention further provides a purified form of the polymorph *Form II*.

The invention further provides a purified form of the polymorph *Form III*.

42

The invention further provides a purified form of the polymorph *Form IV*.

The invention further provides a method of treating a chemokine-mediated disease, in a patient in need of such treatment, wherein the chemokine binds to a CXCR2 and/or CXCR1 receptor in said patient, comprising administering to said patient an effective amount of at least one polymorph of compound A.

The invention further provides a method of treating a chemokine-mediated disease, in a patient in need of such treatment, wherein the chemokine binds to a CXC receptor in said patient, comprising administering to said patient an effective amount of at least one polymorph of compound A.

The invention further provides a method of treating a chemokine-mediated disease, in a patient in need of such treatment wherein the chemokine is selected from the group consisting of: pain, acute inflammation, chronic inflammation, rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, asthma, COPD, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, ischemia reperfusion injury, renal reperfusion injury, glomerulonephritis, thrombosis, Alzheimer's disease, graft vs. host reaction, allograft rejections, malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis, cerebral ischemia, cardiac ischemia, osteoarthritis, multiple sclerosis, retinosis, angiogenesis, osteoporosis, gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, Kaposi's sarcoma associated virus, meningitis, cystic fibrosis, pre-term labor, cough, pruritis, multi-organ dysfunction, trauma, strains, sprains, contusions, psoriatic arthritis, herpes, encephalitis, CNS vasculitis, traumatic brain injury, CNS tumors, subarachnoid hemorrhage, post surgical trauma, interstitial pneumonitis, hypersensitivity, crystal induced arthritis, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, acute alcoholic hepatitis, necrotizing enterocolitis, chronic sinusitis, anglogenic ocular disease, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular

73

degeneration with the wet type preferred, corneal neovascularization, polymyositis, vasculitis, acne, gastric ulcers, duodenal ulcers, celiac disease, esophagitis, glossitis, airflow obstruction, airway hyperresponsiveness, bronchiectasis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans, chronic bronchitis, cor pulmonae, dyspnea, emphysema, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, hyperoxia-induced inflammations, hypoxia, surgical lung volume reduction, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), granulocytic ehrlichiosis, sarcoidosis, small airway disease, ventilation-perfusion mismatching, wheeze, colds, gout, alcoholic liver disease, lupus, burn therapy, periodontitis, cancer, transplant reperfusion injury, and early transplantation rejection.

The invention further provides a method of treating a chemokine-mediated disease, in a patient in need of such treatment wherein said:

Allograft rejections are selected from the group consisting of acute allograft rejections and chronic allograft rejections,

Early transplantation rejection is an acute allograft rejection,

Autoimmune deafness is Meniere's disease,

Myocarditis is viral myocarditis,

Neuropathies are selected from the group consisting of IgA neuropathy, membranous neuropathy and idiopathic neuropathy,

Autoimmune diseases are anemias,

Vasculitis syndromes are selected from the group consisting of giant cell arteritis, Behcet's disease and Wegener's granulomatosis, and pain is selected from the group consisting of: acute pain, acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, and neuropathic pain, including acute and chronic neuropathic pain.

The invention further provides a method of treating angina in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A.

The invention further provides a method of treating cancer in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one polymorph of Compound A.

The invention further provides the above method of treating cancer in a patient in need of such treatment further comprising the administration of at least one anticancer agent.

The invention further provides the above method of treating cancer in a patient in need of such treatment, wherein said anticancer agent is selected from the group consisting of: alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones, anti-hormones, anti-angiogenic agents and steroids, and synthetics.

The invention further provides a method of inhibiting angiogenesis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one polymorph of Compound A in combination with the administration of an effective amount of at least one anti-angiogenesis compound.

The invention further provides a method of treating a disease selected from the group consisting of: gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, kaposi's sarcoma associated virus and atherosclerosis, in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient an effective amount of at least one polymorph of Compound A.

The invention further provides a method of treating a chemokine mediated disease wherein the disease is an angiogenic ocular disease.

The invention further provides a method of treating an angiogenic ocular disease wherein said angiogenic ocular disease is selected from the group consisting of:

ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred and corneal neovascularization.

The invention further provides the above method of treating cancer in a patient in need of such treatment, wherein the cancer treated is melanoma, gastric carcinoma, or non-small cell lung carcinoma.

The invention further provides the above method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment wherein said disease is COPD.

The invention further provides the above method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment wherein said disease is acute inflammation.

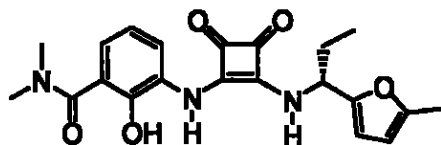
The invention further provides the above method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment wherein said disease is rheumatoid arthritis.

The invention further provides the above method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment wherein said disease is acute inflammatory pain.

The invention further provides the above method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment, wherein said disease is chronic inflammatory pain.

The invention further provides the above method of treating a chemokine mediated disease in a patient in need of such treatment, wherein said disease is neuropathic pain.

The invention further provides a method of treating pain comprising the step of administering to a patient in need of treatment a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A having the structure:



The invention further provides the above method of treating pain, wherein said pain is associated with: allodynia, ankylosing spondylitis, appendicitis, autoimmune disorders, bacterial infections, Behcet's syndrome, broken bones, bronchitis, burns, bursitis, cancer including metastatic cancer, candidiasis, cardiovascular conditions, casualgia, chemical injury, childbirth, chronic regional neuropathies, Crohn's disease, colorectal cancer, connective tissue injuries, conjunctivitis, COPD, decreased intracranial pressure, dental procedures, dermatitis, diabetes, diabetic neuropathy, dysesthesia, dysmenorrhea, eczema, emphysema, fever, fibromyalgia, gastric ulcer, gastritis, giant cell arteritis, gingivitis, gout, gouty arthritis, headache, headache pain resulting from lumbar puncture, headaches including migraine headache, herpes simplex virus infections, HIV, Hodgkin's disease, hyperalgesia, hypersensitivity, inflammatory bowel disease, increased intracranial pressure, irritable bowel syndrome, ischemia, juvenile arthritis, kidney stones, lumbar spondylarthritis, lower back, upper back and lumbosacral conditions, lumbar spondylarthrosis, menstrual cramps, migraines, minor injuries, multiple sclerosis, myasthenia gravis, myocarditis, muscle strains, musculoskeletal conditions, myocardial ischemia, nephritic syndrome, nerve root avulsion, neuritis, nutritional deficiency, ocular and corneal conditions, ocular photophobia, ophthalmic diseases, osteoarthritis, otic surgery, otitis externa, otitis media, periarthritis nodosa, peripheral neuropathies, phantom limb pain, polymyositis, post-herpetic neuralgia, post-operative/surgical recovery, post-thoracotomy, psoriatic arthritis, pulmonary fibrosis, pulmonary edema, radiculopathy, reactive arthritis, reflex sympathetic dystrophy, retinitis, retinopathies, rheumatic fever, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, sciatica, scleroderma, sickle cell anemia, sinus headaches, sinusitis, spinal cord injury, spondyloarthropathies, sprains, stroke, swimmer's ear, tendonitis, tension headaches, thalamic syndrome, thrombosis,



thyroiditis, toxins, traumatic injury, trigeminal neuralgia, ulcerative colitis, urogenital conditions, uveitis, vaginitis, vascular diseases, vasculitis, viral infections and/or wound healing.

The invention further provides a method of treating pain in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A and administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one medicament selected from the group consisting of: NSAIDs, COXIB inhibitors, anti-depressants, anti-convulsants, anti-TNF α antibodies and TNF α antagonists.

The invention further provides the above method of treating pain, wherein said polymorph is administered as a pharmaceutical composition.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said medicament comprises at least one NSAID.

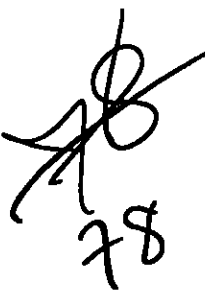
The invention further provides the above method for treating pain, wherein said medicament comprises at least one COXIB inhibitor.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said medicament comprises at least one anti-depressant.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said medicament comprises at least one anti-convulsant.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said medicament comprises at least one anti-TNF α antibody.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said medicament comprises at least one TNF α antagonist.



The invention further provides the above method for treating pain, wherein said NSAID is selected from the group consisting of: piroxicam, ketoprofen, naproxen, indomethacin, and ibuprofen.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said COXIB inhibitor is selected from the group consisting of: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib and meloxicam.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said anti-depressant is selected from the group consisting of: amitriptyline and nortriptyline.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said anti-convulsant is selected from the group consisting of: gabapentin, carbamazepine, pregabalin, and lamotrigine.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said anti-TNF α antibody is selected from the group consisting of: infliximab and adalimumab.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said TNF α antagonist is selected from the group consisting of: etanercept, p38 kinase inhibitors, and TNF receptor fusion proteins.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said pain is acute pain.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said pain is neuropathic pain.



The invention further provides the above method for treating pain, wherein said pain is acute inflammatory pain.

The invention further provides the above method for treating pain, wherein said pain is chronic.

The invention further provides a method of treating a chemokine mediated disease or condition in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient at least one polymorph of Compound A in combination with at least one other medicament useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

The invention further provides a method of treating a chemokine mediated disease or condition in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient at least one polymorph of Compound A in combination with at least one other medicament selected from the group consisting of:

- disease modifying antirheumatic drugs;
- nonsteroidal antiinflammatory drugs;
- COX-2 selective inhibitors;
- COX-1 inhibitors;
- immunosuppressives;
- steroids;
- biological response modifiers; and
- other anti-inflammatory agents or therapeutics useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

The invention further provides the above method wherein the chemokine mediated disease or condition is pain.

The invention further provides a method of treating a pulmonary disease in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A, in



combination with at least one compound selected from the group consisting of: glucocorticoids, 5-lipoxygenase inhibitors, β -2 adrenoceptor agonists, muscarinic M1 antagonists, muscarinic M3 antagonists, muscarinic M2 agonists, NK3 antagonists, LTB4 antagonists, cysteinyl leukotriene antagonists, bronchodilators, PDE4 inhibitors, PDE inhibitors, elastase inhibitors, MMP inhibitors, phospholipase A2 inhibitors, phospholipase D inhibitors, histamine H1 antagonists, histamine H3 antagonists, dopamine agonists, adenosine A2 agonists, NK1 and NK2 antagonists, GABA-b agonists, nociceptin agonists, expectorants, mucolytic agents, decongestants, antioxidants, anti-IL-8 anti-bodies, anti-IL-5 antibodies, anti-IgE antibodies, anti-TNF antibodies, IL-10, adhesion molecule inhibitors, and growth hormones.

The invention further provides a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A in combination with at least one compound selected from the group consisting of glatiramer acetate, glucocorticoids, methotrexate, azathioprine, mitoxantrone, chemokine inhibitors, and CB2-selective agents.

The invention further provides a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A in combination with at least one compound selected from the group consisting of: methotrexate, cyclosporin, leflunimide, sulfasalazine, β -methasone, β -interferon, glatiramer acetate, and prednisone.

The invention further provides a method of treating rheumatoid arthritis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A.

The invention further provides a method of treating rheumatoid arthritis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A in

81

combination with at least one compound selected from the group consisting of COX-2 Inhibitors, COX inhibitors, Immunosuppressives, steroids, PDE IV Inhibitors, anti-TNF- α compounds, MMP Inhibitors, glucocorticoids, chemokine Inhibitors, CB2-selective inhibitors, and other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

The invention further provides a method of treating stroke and cardiac reperfusion injury in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A in combination with at least one compound selected from the group consisting of thrombolytics, antiplatelet agents, antagonists, anticoagulants, and other compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

The invention further provides a method of treating stroke and cardiac reperfusion injury in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A in combination with at least one compound selected from the group consisting of tenecteplase, TPA, alteplase, abciximab, eptifibatide, and heparin.

The invention further provides a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A in combination with at least one compound selected from the group consisting of Immunosuppressives, steroids, and anti-TNF- α compounds.

The invention further provides a method of treating COPD in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A.



The invention further provides a method of treating arthritis in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A.

The invention further provides a method of treating osteoarthritis in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one polymorph of Compound A.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a graph of a powder x-ray diffraction (PXRD) pattern of *Form I* of a monohydrate of Compound A, generated using an X-ray diffractometer. The graph plots the intensity of the peaks as defined by counts per second versus the diffraction angle 2θ in degrees.

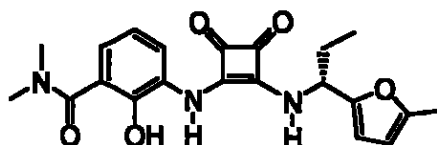
FIG. 2 is a graph of a PXRD pattern of *Form II* of a monohydrate of Compound A. The graph was generated using an X-ray diffractometer. The graph plots the intensity of the peaks as defined by counts per second versus the diffraction angle 2θ in degrees.

FIG. 3 is a graph of a PXRD pattern of *Form III* of a monohydrate of Compound A, generated using an X-ray diffractometer. The graph plots the intensity of the peaks as defined by counts per second versus the diffraction angle 2θ in degrees.

FIG. 4 is a graph of a PXRD pattern of *Form IV* of a monohydrate of Compound A. The graph was generated using an X-ray diffractometer. The graph plots the intensity of the peaks as defined by counts per second versus the diffraction angle 2θ in degrees.

DETAILED DESCRIPTION

Compound A is disclosed in WO 02/083624 as Examples 360.31 and 405, which reflect the following chemical structure:



Compound A.

Anhydrous Compound A is particularly active as a CXCR2-chemokine receptor ligand. A monohydrate form of Compound A was found to have substantially similar activity. Four distinct crystalline polymorphs of a monohydrate of Compound A were found to exist. These four forms are herein referred to as *Forms I, II, III and IV*. Each of the four polymorphs is neutral, *i.e.*, in neither ionic nor salt form. The four crystalline forms can be referred to as polymorphs. Since the intended use of this compound is as a therapeutically active pharmaceutical agent, the most stable pharmaceutically acceptable forms of the monohydrate of Compound A will be of great interest.

Polymorphism can be characterized as the ability of a compound to crystallize into different crystal forms, while maintaining the same chemical formula. A crystalline polymorph of a given drug substance is chemically identical to any other crystalline polymorph of that drug substance in containing the same atoms bonded to one another in the same way, but differs in its crystal forms, which can affect one or more physical properties, such as stability, solubility, melting point, bulk density, flow properties, bioavailability, etc.

As used throughout the specification, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"Patient" includes both human and other animals.

"Mamma" includes humans and other mammalian animals.

"Polymorph" means a crystalline form of a substance that is distinct from another crystalline form but that shares the same chemical formula.

"Inventive polymorph" means any of the four crystalline polymorphs *Forms I-IV* of the monohydrate of Compound A, and is not limited to a single polymorph but can include more than one form.

"Alcohol" means an organic compound containing a hydroxyl group (-OH).

"Nitrile" means an organic compound containing a $-C\equiv N$ group.

"Excipient" means an essentially inert substance used as a diluent or to give form or consistency to a formulation.

"Effective" or "therapeutically effective" is meant to describe a polymorph of a compound or a composition of the present invention effective as a chemokine receptor ligand and thus producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect. "Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of polymorph or a composition of the present invention effective as a chemokine receptor ligand and thus producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect.

Sample Preparation

Forms I-IV of Compound A were analyzed as a dry powder for powder x-ray diffraction ("PXRD") analyses. *Forms I, II and III* were analyzed without first being micronized. Form IV was analyzed after micronization.

A micronizer was used to grind and classify the *Form IV* material. The micronizer grinds and classifies the Compound A material in a single shallow chamber. Filtered nitrogen is introduced through peripheral jets. These jets are spaced at regular intervals around the periphery of the grinding chamber. During operation, a high-speed vortex is generated, and the Compound A material is injected into the vortex near the peripheral wall. Strong velocity gradients near the jets cause the suspended particles to collide and reduce one another by impact. Heavier oversized particles are held in the grinding area by centrifugal force. The rate of feed and the grinding gas pressure are the main factors that control the output particle size. The grinding gas exits through an outlet at the top center of the chamber and draws the micronized product with it into the collection bag. The Compound A material is collected in double-polyethylene-bag-lined drums. The batch was micronized at a feed rate of 100 g/min and a mill pressure of 40 psig on a 4 inch micronizer.

The samples were analyzed with minimal preparation to prevent any form changes. The samples were lightly rubbed to insure that particles were not

agglomerated. No solvents, drying or other preparation steps were used for these analyses. The PXRD data can uniquely identify the polymorphic forms.

Powder X-Ray Diffraction

The Bruker D8 diffractometer (manufactured in 2002) was used in the powder x-ray powder diffraction studies. It has a parallel optic configuration with a GÖBEL beam focusing mirror and a Position Sensitive Detector ("PSD") equipped with a fixed radial soller slit was used with an Anton Paar TTK450 temperature stage. The radiation source is copper ($K\alpha$). The divergence slits are fixed at 0.6mm. The sample holder was a top-loading brass block. PSD fast scan was used to scan from 3.0° to 69.9° . Specimens were loaded onto the sample holder and leveled with a glass microscope slide. The sample chamber temperature was set at 30°C , under ambient humidity and not purged with nitrogen and not under vacuum. Instrument calibration was verified using mica standards. During scanning, the step size was 0.013 degrees over step durations of 2 seconds. Data analysis was accomplished using EVA analysis software, version 7.0.0.1, supplied by Bruker® written by SOCABIM®. The data were not smoothed by the software while the peak search was performed with a threshold of 3.

Using the methods and equipment described above, *Forms I – IV* of Compound A were subjected to PXRD analysis. PXRD patterns were generated and are displayed in FIGS 1 – 4. The intensity of the peaks (y-axis is in counts per second) is plotted versus the 2θ angle (x-axis is in degrees 2θ). In addition, the data were plotted with detector counts normalized for the collection time per step versus the 2θ angle. Peak locations (on the 2θ X-axis) consistent with these profiles are displayed in Table 1. The locations of these PXRD peaks are characteristic of crystalline polymorphs of *Forms I – IV* of Compound A.

TABLE 1

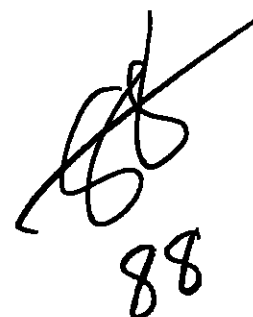
PXRD Peak Positions for *Forms I-IV* of Compound A

<i>Form I</i>		<i>Form II</i>		<i>Form III</i>		<i>Form IV</i>	
Peak Location (deg. 2 θ)	Intensity (Cps)	Peak Location (deg. 2 θ)	Intensity (Cps)	Peak Location (deg. 2 θ)	Intensity (Cps)	Peak Location (deg. 2 θ)	Intensity (Cps)
3.280	11328	3.205	2020	3.287	1384	3.35	1358
3.832	1484	5.54	10988	5.52	5845	3.971	1154
6.812	17385	6.742	14922	6.258	1584	6.8	2404
8.832	18353	9.328	11006	7.748	7923	8.706	7071
9.345	1230	10.87	584	8.118	14807	9.067	1491
9.983	883	11.471	392	9.632	6748	9.816	512
11.642	2843	12.101	1980	10.452	483	11.46	2128
12.018	2208	12.543	788	11.081	383	11.848	2288
12.551	2328	12.822	1350	13.145	2998	13.158	783
13.268	6017	13.145	8355	14.07	5081	13.545	2022
14.185	885	13.774	3441	14.384	2785	14.014	313
15.232	1331	14.768	817	15.083	4755	15.15	878
15.921	1820	15.79	4271	15.383	7825	15.843	2288
16.370	3250	16.104	1508	16.378	1708	16.957	2188
17.161	2378	17.13	1800	16.931	3003	17.524	3288
17.898	8308	17.872	15217	17.884	1884	18.114	1778
17.958	4931	18.748	12033	18.349	6974	18.823	1000
18.254	2255	19.283	4102	18.6	9840	19.335	2288
18.852	3577	19.78	4388	18.938	7057	20.407	1715
19.482	4935	20.188	8994	19.383	7882	21.078	3288
20.003	5410	20.507	2201	20.845	2881	21.588	741
20.248	7443	21.675	787	21.415	1858	22.387	1298
21.123	4988	22.023	1487	21.887	1475	23.348	810
21.581	1858	22.42	1394	22.187	4174	23.687	2040
22.473	1070	23.078	2332	22.798	2881	24.335	1030
23.083	2946	23.705	985	23.198	6708	24.948	1288
23.887	1548	24.228	1215	23.851	5987	25.425	928
24.804	1882	24.781	1491	24.883	2118	25.854	1240
25.438	1979	25.208	2837	25.338	1780	26.357	1548
26.580	8497	25.741	1402	25.682	2210	26.917	3247
27.024	5901	26.848	9917	26.221	1613	27.29	1040
27.408	2024	27.305	4457	27.139	2198	28.307	2084
28.134	5093	27.841	2750	27.841	8988	29.028	825
28.831	2048	28.312	1354	29.031	1158	29.75	388
29.731	3445	29.182	1217	30.017	1604	30.428	512
30.637	1362	29.579	1151	30.931	1048	30.858	415

31.449	1482	31.253	2112	31.253	1276	32.883	902
31.829	997	32.286	1047	31.828	1704	33.242	783
33.158	2063	32.92	994	32.525	1155	34.091	883
33.855	1204	33.298	1435	33.928	1485	36.114	807
34.798	1020	34.475	1408	34.828	881	36.816	497
35.583	1198	35.123	1227	35.433	1003	37.961	493
36.958	1084	35.741	1310	36.242	1123	38.588	486
37.810	933	36.08	1071	37.028	908	39.748	483
38.817	840	36.901	728	37.452	780	41.38	2000
40.589	1038	38.098	794	38.844	1107	42.436	857
41.372	1372	39.353	748	39.479	878	43.004	4192
42.475	1130	40.098	858	40.007	939	44.097	4108
43.001	2527	40.312	898	41.378	1690	44.854	1216
44.092	2754	41.384	1557	42.377	1017	46.225	1811
44.898	1214	42.445	988	43.005	3041	50.107	2355
46.221	1470	42.987	3142	44.088	3147	51.431	1359
47.635	822	44.101	3187	44.847	1085	52.345	835
50.105	1587	44.842	1197	46.228	1349		
51.428	1142	45.487	1029	47.127	789		
52.349	819	46.218	1398	50.101	1718		
56.023	547	48.074	577	51.439	1116		
		50.099	1841	52.343	861		
		51.438	1148	54.853	469		
		52.346	772	56.52	459		
		54.928	526				

Starting with PXRD peak locations as displayed in Table 1, the most characteristic peak locations of each polymorph can be selected and grouped by relative intensity to conveniently distinguish the crystalline structure from others.

Such a selection of unique peaks is displayed in Table 2. Thus, for example, the crystalline structure of *Form I* of Compound A may be identified by the Peak Location Group No. 1, consisting of 4 characteristic PXRD peak locations. Alternatively, the crystalline structure of *Form I* of Compound A may be identified by the Peak Location Group No. 2, consisting of the 4 characteristic PXRD peak locations of Group No. 1 and an additional 4 peak locations. Alternatively, the *Form I* crystalline structure of Compound A may be identified by the Peak Location Group No. 3, consisting of the 8 characteristic PXRD peak locations of Group No. 2 and an



additional 4 peak locations. This scheme is applied to all four polymorphic forms to identify and distinguish each form from the others.

TABLE 2
Characteristic PXRD Peak Locations for *Forms I-IV* of Compound A

Peak Location Group No	Peak Locations (degrees 2 θ)			
	<i>Form I</i>	<i>Form II</i>	<i>Form III</i>	<i>Form IV</i>
1	6.612	9.328	7.748	11.46
	8.832	13.774	18.349	43.004
	27.024	19.78	23.198	44.097
	28.134	27.305	23.851	50.107
2	6.612	9.328	7.748	11.46
	8.832	13.145	9.632	11.848
	13.268	13.774	14.07	15.643
	17.696	15.79	15.383	16.957
	19.492	17.872	18.349	17.524
	20.003	18.748	23.198	43.004
	27.024	19.78	23.851	44.097
	28.134	27.305	27.841	50.107
3	6.612	8.742	7.748	8.706
	8.832	9.328	9.118	11.46
	13.268	13.145	9.632	11.848
	17.696	13.774	14.07	15.643
	17.959	15.79	15.383	16.957
	19.492	17.872	18.349	17.524
	20.003	18.748	18.6	19.335
	20.246	19.263	18.938	21.079
	21.123	19.78	19.383	26.917
	26.58	20.166	23.198	43.004
	27.024	26.648	23.851	44.097
	28.134	27.305	27.841	50.107

Those skilled in the art will recognize that the measurements of the PXRD peak locations for a given crystalline form of the same compound will vary within a margin

SA
89

of error. Such variation can be introduced by differences in sample preparation, instrumentation, or analytical technique, among other factors. Measurements of individual peak locations can vary to a small degree, but an entire peak profile can vary by a greater degree, due to variations in density of packed samples, for example.

Synthesis of Polymorphic Forms

Form I:

Compound A *Form I* is a neutral form with 1:1 molar ratio of hydrate water. It was prepared by crystallizing amorphous neutral Compound A from a mixture of an alcohol and water, in some embodiments, the alcohol is methanol or ethanol. The amorphous Compound A was dissolved in a minimum amount of methanol or ethanol at room temperature. Water was added dropwise until the solution became hazy, whereupon the alcohol was added to make the solution clear. The solution was allowed to stand at room temperature overnight until solid formed. The precipitate was collected by filtration. The PXRD profile of *Form I* as crystallized from an ethanol/water mixture is displayed in FIG 1.

Compound A *Form I* was also prepared by crystallizing amorphous neutral Compound A from commercial grade (non-anhydrous) methanol. The amorphous Compound A was dissolved in a minimum amount of methanol at room temperature and the solution was allowed to stand at room temperature and concentrate via evaporation until solid materials formed. The precipitate was collected by filtration.

Form II:

Compound A *Form II* is a neutral form with 1:1 molar ratio of hydrate water. It was prepared by mixing Compound A *Form I* in an organic solvent as a slurry at room temperature. In some embodiments, the organic solvent is methylene chloride or acetone. Conversion to *Form II* occurs spontaneously. The PXRD profile of *Form II* as crystallized from a slurry of *Form I* and methylene chloride is displayed in FIG 2.

ap

Form III:

Compound A *Form III* is a neutral form with a 1:1 molar ratio of hydrate water. It was prepared by crystallizing Compound A amorphous neutral form from a mixture of an organic solvent and water at elevated temperature. Preferably, the organic solvent is n-propanol. The procedure is described below:

About 6 g of amorphous, unmicronized Compound A solid was dissolved in 45 mL n-propanol by warming in a heating mantle under a nitrogen atmosphere. About 80 mL of water was added portion-wise until precipitation was detected. Another 20 mL of n-propanol was added to the slurry and the mixture was heated to 70 °C. The heating mantle was removed and a precipitate formed. The slurry was stirred overnight and filtered and washed with 4:1 H₂O/n-propanol. The solid was dried *in vacuo* at 40 °C. The PXRD profile of *Form III* as crystallized from amorphous, unmicronized Compound A and a mixture of n-propanol/water is displayed in FIG 3.

Form IV:

Compound A *Form IV* is a neutral form with a 1:1 molar ratio of hydrate water. It was prepared by mixing Compound A *Form I* in either acetonitrile or n-propanol as a slurry at room temperature. Conversion to *Form IV* occurs spontaneously. In large scale, it was prepared by the procedure described below:

To a 5 Liter, three-necked round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and reflux condenser, was charged 200 g of Compound A neutral form monohydrate, 2.2 L of n-propanol and 2.0 L of water. The suspension was agitated and heated up to 70°C to dissolve all solids. The solution was then cooled to 60°C and *Form IV* seeds were charged (about 0.5 g). The mixture was stirred at a temperature between 58 and 60°C for 4 hours while allowing the product to precipitate. The mixture was then cooled to 50°C over one hour and agitated at this temperature over night. The batch was further cooled to a temperature between 5 and 10°C over three hours. The product was collected by filtration and dried in a vacuum oven at 50°C for 10 hours. The recovery was 180.4 g (90.2%). The PXRD analysis is displayed in FIG. 4 and shows pure *Form IV* crystals.

a1

In the above procedures for the preparation of *Forms III and IV*, the form of Compound A used as the starting material can alternately be amorphous, *Forms I-IV*, or any combination thereof.

Polymorph Purity

Preferably, the crystalline polymorphs *Forms I-IV* of the monohydrate of Compound A are substantially free of chemical impurities (e.g., by-products generated during the preparation of the polymorphs) and of other polymorphic crystalline forms. "Substantially free" of chemical impurities for the purposes of this invention means less than or equal to about 5% w/w of chemical impurities, preferably, less than or equal to about 3% w/w of chemical impurities, more preferably, less than or equal to about 2% w/w of chemical impurities, and even more preferably, less than or equal to about 1% w/w of chemical impurities. The term "purified" or "in purified form" for a polymorph refers to the physical state of said polymorph after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan, in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan. Purified forms of the crystalline polymorph *Forms I-IV* of the monohydrate of Compound A are substantially free of chemical impurities.

Pharmaceutical Compositions

For preparing pharmaceutical compositions from the polymorphs described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g., magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), *Remington's*

Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, *e.g.* nitrogen.

Also included are solid form preparations that are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The inventive polymorphs may also be deliverable transdermally. The transdermal composition can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

In some embodiments, the inventive polymorph is administered orally.

In some embodiments, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, *e.g.*, an effective amount to achieve the desired purpose.

Dosages

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.01 mg to about 750 mg, more preferably from about 0.01 mg to about 500 mg, and most preferably from about 0.01 mg to about 250 mg, according to the particular application.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the

a3

proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 0.04 mg/day to about 4000 mg/day, in one to four divided doses.

Co-Formulations

In some embodiments of the treatment of cancer, at least one of the polymorphs disclosed herein is administered in combination with one of the following antineoplastic agents: gemcitabine, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide (Cytosan®), temozolomide, or Vincristine.

Classes of compounds that can be used as the chemotherapeutic agent (antineoplastic agent) include: alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones and steroids (including synthetic analogs), and synthetics. Examples of compounds within these classes are given below.

Alkylating agents (including nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl sulfonates, nitrosoureas and triazenes): Uracil mustard, Chloromethine, Cyclophosphamide (Cytosan®), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylene-melamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, and Temozolomide.

Antimetabolites (including folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors): Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatin, and Gemcitabine.

Natural products and their derivatives (including vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins): Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin,

Idarubicin, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol® and is described in more detail below in the subsection entitled "Microtubule Affecting Agents"), Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons (especially IFN- α), Etoposide, and Teniposide.

Hormones and steroids (including synthetic analogs): 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Tamoxifen, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, 11-Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, Zoladex.

Synthetics (including inorganic complexes such as platinum coordination complexes): Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, and Hexamethylmelamine.

Methods for the safe and effective administration of most of these chemotherapeutic agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (PDR), e.g., 2002 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

In another embodiment, the present invention provides a method of treating cancer, comprising administering, concurrently or sequentially, an effective amount of at least one of the polymorphs disclosed herein and a microtubule affecting agent e.g., paclitaxel.

Another embodiment of the invention is directed to a method treating cancer, comprising administering to a patient in need thereof, concurrently or sequentially, a therapeutically effective amount of (a) at least one of the polymorphs disclosed herein, and (b) an antineoplastic agent, microtubule affecting agent or anti-angiogenesis agent.

As used herein, a microtubule affecting agent is a compound that interferes with cellular mitosis, i.e., having an anti-mitotic effect, by affecting microtubule

95

formation and/or action. Such agents can be, for instance, microtubule stabilizing agents or agents that disrupt microtubule formation.

Microtubule affecting agents useful in the invention are well known to those of skill in the art and include, but are not limited to allocolchicine (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicine (NSC 757), colchicine derivatives (*e.g.*, NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376126), maytansine (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), Taxol[®] derivatives (*e.g.*, derivatives (*e.g.*, NSC 608832), thiocolchicine (NSC 361792), trityl cysteine (NSC 83265), vinblastine sulfate (NSC 49842), vincristine sulfate (NSC 67574), epothilone A, epothilone, and discodermolide (*see* Service, (1996) *Science*, 274:2009) estramustine, nocodazole, MAP4, and the like. Examples of such agents are also described in the scientific and patent literature, *see, e.g.*, Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

In some embodiments, the agents are compounds with paclitaxel-like activity. These include, but are not limited to paclitaxel and paclitaxel derivatives (paclitaxel-like compounds) and analogues. Paclitaxel and its derivatives are available commercially. In addition, methods of making paclitaxel and paclitaxel derivatives and analogues are well known to those of skill in the art (*see, e.g.*, U.S. Patent Nos: 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; and 5,296,506).

More specifically, the term "paclitaxel" as used herein refers to the drug commercially available as Taxol[®] (NSC number: 125973). Taxol[®] inhibits eukaryotic cell replication by enhancing polymerization of tubulin moieties into stabilized microtubule bundles that are unable to reorganize into the proper structures for mitosis. Of the many available chemotherapeutic drugs, paclitaxel has generated interest because of its efficacy in clinical trials against drug-refractory tumors, including ovarian and mammary gland tumors (Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23,

ab

Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-148, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

Additional microtubule affecting agents can be assessed using one of many such assays known in the art, *e.g.*, a semiautomated assay which measures the tubulin-polymerizing activity of paclitaxel analogs in combination with a cellular assay to measure the potential of these compounds to block cells in mitosis (see Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41:37-47).

Generally, activity of a test compound is determined by contacting a cell with that compound and determining whether or not the cell cycle is disrupted, in particular, through the inhibition of a mitotic event. Such inhibition may be mediated by disruption of the mitotic apparatus, *e.g.*, disruption of normal spindle formation. Cells in which mitosis is interrupted may be characterized by altered morphology (*e.g.*, microtubule compaction, increased chromosome number, etc.).

Compounds with possible tubulin polymerization activity can be screened *in vitro*. In a preferred embodiment, the compounds are screened against cultured WR21 cells (derived from line 69-2 wap-ras mice) for inhibition of proliferation and/or for altered cellular morphology, in particular for microtubule compaction. *In vivo* screening of positive-testing compounds can then be performed using nude mice bearing the WR21 tumor cells. Detailed protocols for this screening method are described by Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2):145-150.

Other methods of screening compounds for desired activity are well known to those of skill in the art. Typically such assays involve assays for inhibition of microtubule assembly and/or disassembly. Assays for microtubule assembly are described, for example, by Gaskin *et al.* (1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758. U.S. Patent No. 5,569,720 also provides *in vitro* and *in vivo* assays for compounds with paclitaxel-like activity.

Methods for the safe and effective administration of the above-mentioned microtubule affecting agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (PDR), *e.g.*, 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ

07645-1742, USA); the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

The amount and frequency of administration of the inventive polymorphs and the chemotherapeutic agents and/or radiation therapy will be regulated according to the judgment of the attending clinician (physician) considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the disease being treated. A dosage regimen of the inventive polymorphs can be oral administration of from 10 mg to 2000 mg/day, preferably 10 to 1000 mg/day, more preferably 50 to 600 mg/day, in two to four (preferably two) divided doses, to block tumor growth. Intermittent therapy (*e.g.*, one week out of three weeks or three out of four weeks) may also be used.

The chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be administered according to therapeutic protocols well known in the art. It will be apparent to those skilled in the art that the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be varied depending on the disease being treated and the known effects of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy on that disease. Also, in accordance with the knowledge of the skilled clinician, the therapeutic protocols (*e.g.*, dosage amounts and times of administration) can be varied in view of the observed effects of the administered therapeutic agents (*i.e.*, antineoplastic agent or radiation) on the patient, and in view of the observed responses of the disease to the administered therapeutic agents.

In the methods of this invention, the inventive polymorph is administered concurrently or sequentially with a chemotherapeutic agent and/or radiation. Thus, it is not necessary that, for example, the chemotherapeutic agent and the inventive polymorph, or the radiation and the inventive polymorph, should be administered simultaneously or essentially simultaneously. The advantage of a simultaneous or essentially simultaneous administration is well within the determination of the skilled clinician.

Also, in general, the inventive polymorph and the chemotherapeutic agent do not have to be administered in the same pharmaceutical composition, and may, because of different physical and chemical characteristics, have to be administered by different routes. For example, the inventive polymorph may be administered orally to

generate and maintain good blood levels thereof, while the chemotherapeutic agent may be administered intravenously. The determination of the mode of administration and the advisability of administration, where possible, in the same pharmaceutical composition, is well within the knowledge of the skilled clinician. The initial administration can be made according to established protocols known in the art, and then, based upon the observed effects, the dosage, modes of administration and times of administration can be modified by the skilled clinician.

The particular choice of an inventive polymorph, and chemo-therapeutic agent and/or radiation will depend upon the diagnosis of the attending physicians and their judgment of the condition of the patient and the appropriate treatment protocol.

The inventive polymorph, and chemotherapeutic agent and/or radiation may be administered concurrently (e.g., simultaneously, essentially simultaneously or within the same treatment protocol) or sequentially, depending upon the nature of the proliferative disease, the condition of the patient, and the actual choice of chemotherapeutic agent and/or radiation to be administered in conjunction (i.e., within a single treatment protocol) with the inventive polymorph.

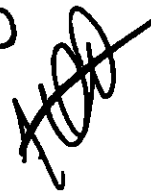
If the inventive polymorph, and the chemotherapeutic agent and/or radiation are not administered simultaneously or essentially simultaneously, then the initial order of administration of the inventive polymorph, and the chemotherapeutic agent and/or radiation, may not be important. Thus, the inventive polymorph may be administered first, followed by the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation; or the chemo-therapeutic agent and/or radiation may be administered first, followed by the administration of the inventive polymorph. This alternate administration may be repeated during a single treatment protocol. The determination of the order of administration, and the number of repetitions of administration of each therapeutic agent during a treatment protocol, is well within the knowledge of the skilled physician after evaluation of the disease being treated and the condition of the patient.

For example, the chemotherapeutic agent and/or radiation may be administered first, especially if it is a cytotoxic agent, and then the treatment continued with the administration of the inventive polymorph followed, where determined

ad

advantageous, by the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation, and so on until the treatment protocol is complete.

The inventive polymorphs may also be useful in the treatment of pain associated with a chemokine mediated disease. Such pain can be described by or associated with the following: acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, acute neuropathic pain, chronic neuropathic pain, acute inflammation, rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, asthma, COPD, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, cardiac and renal reperfusion injury, glomerulonephritis, thrombosis, Alzheimer's disease, graft vs. host reaction, allograft rejections, malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis, cerebral and cardiac ischemia, osteoarthritis, multiple sclerosis, restinosis, angiogenesis, osteoporosis, gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, Kaposi's sarcoma associated virus, meningitis, cystic fibrosis, pre-term labor, cough, pruritis, multi-organ dysfunction, trauma, strains, sprains, contusions, psoriatic arthritis, herpes, encephalitis, CNS vasculitis, traumatic brain injury, CNS tumors, subarachnoid hemorrhage, post surgical trauma, interstitial pneumonitis, hypersensitivity, crystal induced arthritis, acute and chronic pancreatitis, acute alcoholic hepatitis, necrotizing enterocolitis, chronic sinusitis, angiogenic ocular disease, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred and corneal neovascularization, polymyositis, vasculitis, acne, gastric and duodenal ulcers, celiac disease, esophagitis, glossitis, airflow obstruction, airway hyperresponsiveness, bronchiectasis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans, chronic bronchitis, cor pulmonae, cough, dyspnea, emphysema, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, hyperoxia-induced inflammations, hypoxia, surgical lung volume reduction, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), granulocytic ehrlichiosis, sarcoidosis, small airway disease, ventilation-perfusion mismatching, wheeze, colds, gout, alcoholic liver disease, lupus, burn therapy,

100


periodontitis, transplant reperfusion injury and early transplantation rejection, and chronic inflammation.

This invention also provides a method of treating a CXCR1 and/or a CXCR2 mediated disease or condition selected from the group consisting of: pain (e.g., acute pain, acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, and neuropathic pain), acute inflammation, chronic inflammation, rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, asthma, COPD, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, ischemia reperfusion injury, renal reperfusion injury, glomerulonephritis, thrombosis, Alzheimer's disease, graft vs. host reaction (i.e., graft vs. host disease), allograft rejections (e.g., acute allograft rejection, and chronic allograft rejection), malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis, cerebral ischemia, cardiac ischemia, osteoarthritis, multiple sclerosis, retinosis, angiogenesis, osteoporosis, gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, Kaposi's sarcoma associated virus (i.e., Kaposi's sarcoma), meningitis, cystic fibrosis, pre-term labor, cough, pruritis, multi-organ dysfunction, trauma, strains, sprains, contusions, psoriatic arthritis, herpes, encephalitis, CNS vasculitis, traumatic brain injury, CNS tumors, subarachnoid hemorrhage, post surgical trauma, interstitial pneumonitis, hypersensitivity, crystal induced arthritis, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, acute alcoholic hepatitis, necrotizing enterocolitis, chronic sinusitis, anglogenic ocular disease, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred, corneal neovascularization, polymyositis, vasculitis, acne, gastric ulcers, duodenal ulcers, celiac disease, esophagitis, glossitis, airflow obstruction, airway hyperresponsiveness (i.e., airway hyperreactivity), bronchiectasis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans, chronic bronchitis, cor pulmonae, dyspnea, emphysema, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, hyperoxia-induced inflammations, hypoxia, surgical lung volume reduction, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), granulocytic ehrlichiosis, sarcoidosis, small airway disease, ventilation-perfusion mismatching, wheeze, colds, gout, alcoholic liver

101
101

disease, lupus, burn therapy (*i.e.*, the treatment of burns), periodontitis, cancer, transplant reperfusion injury, early transplantation rejection (*e.g.*, acute allograft rejection) in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one of the inventive polymorphs.

This invention also provides a method of treating a CCR7 mediated disease or condition selected from the group consisting of: pain (*e.g.*, acute pain, acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, and neuropathic pain), acute inflammation, chronic inflammation, acute allograft rejection, acute respiratory distress syndrome, adult respiratory disease, airway hyperreactivity, allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, alopecia areata, alzheimer's disease, angiogenic ocular disease, antiphospholipid syndromes, aplastic anemia, asthma, atherosclerosis, atopic dermatitis, autoimmune deafness (including, for example, Meniere's disease), autoimmune hemolytic syndromes, autoimmune hepatitis, autoimmune neuropathy, autoimmune ovarian failure, autoimmune orchitis, autoimmune thrombocytopenia, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans syndrome, bullous pemphigoid, burn therapy (*i.e.*, the treatment of burns), cancer, cerebral ischemia, cardiac ischemia, chronic allograft rejection, chronic allograft vasculopathy, chronic bronchitis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, chronic sinusitis, cirrhosis, CNS vasculitis, COPD, Cor pulmonale, Crohn's disease, cryoglobulinemia, crystal-induced arthritis, delayed-type hypersensitivity reactions, dermatomyositis, diabetes, diabetic retinopathy, drug-induced autoimmunity, dyspnea, emphysema, epidermolysis bullosa acquisita, endometriosis, fibrotic diseases, gastritis, glomerulonephritis, Goodpasture's syndrome, graft vs host disease, Graves' disease, Guillain-Barre disease, Hashimoto's thyroiditis, hepatitis-associated autoimmunity, HIV-related autoimmune syndromes and hematologic disorders, hyperoxia-induced inflammation, hypercapnea, hyperinflation, hypophytis, hypoxia, idiopathic thrombocytic purpura, inflammatory bowel diseases, interstitial cystitis, interstitial pneumonitis, juvenile arthritis, Langerhans' cell histiocytitis, lichen planus, metal-induced autoimmunity, multiple sclerosis, myasthenia gravis, myelodysplastic syndromes, myocarditis including viral myocarditis, myositis, neuropathies (including, for example, IgA neuropathy, membranous neuropathy and idiopathic neuropathy), nephritic syndrome, ocular

102

inflammation, optic neuritis, osteoarthritis, pancreatitis, paroxysmal nocturnal hemoglobinemia, pemphigus, polymyalgia, polymyositis, post-infectious autoimmunity, pulmonary fibrosis, primary biliary cirrhosis, psoriasis, pruritis, rheumatoid arthritis, reactive arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Raynaud's phenomenon, Reiter's syndrome, ischemia injury, restenosis, sarcoidosis, scleritis, scleroderma, secondary hematologic manifestation of autoimmune diseases (such as, for example, anemias), silicone implant associated autoimmune disease, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, thrombocytopenia, thrombosis, transverse myelitis, tubulointerstitial nephritis, ulcerative colitis, uveitis, vasculitis and vasculitis syndromes (such as, for example, giant cell arteritis, Behcet's disease and Wegener's granulomatosis), and vitiligo in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one inventive polymorph.

This invention also provides a method of treating a chemokine mediated disease or condition in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient at least one (usually 1) inventive polymorph, in combination with at least one (usually 1) other medicament (e.g., a drug, agent or therapeutic) selected from the group consisting of:

- a) disease modifying antirheumatic drugs;
- b) nonsteroidal antiinflammatory drugs;
- c) COX-2 selective inhibitors;
- d) COX-1 inhibitors;
- e) immunosuppressives;
- f) steroids;
- g) biological response modifiers; and
- h) other anti-inflammatory agents or therapeutics useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

The above-listed medicaments can be used in conjunction with at least one inventive polymorph in the treatment of pain.

103

This invention also provides a method of treating a pulmonary disease (*e.g.*, COPD, asthma or cystic fibrosis) in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one inventive polymorph in combination with at least one (usually 1) compound selected from the group consisting of: glucocorticoids, 5-lipoxygenase inhibitors, β -2 adrenoceptor agonists, muscarinic M1 antagonists, muscarinic M3 antagonists, muscarinic M2 agonists, NK3 antagonists, LTB4 antagonists, cysteinyl leukotriene antagonists, bronchodilators, PDE4 inhibitors, PDE inhibitors, elastase inhibitors, MMP inhibitors, phospholipase A2 inhibitors, phospholipase D inhibitors, histamine H1 antagonists, histamine H3 antagonists, dopamine agonists, adenosine A2 agonists, NK1 and NK2 antagonists, GABA-b agonists, nociceptin agonists, expectorants, mucolytic agents, decongestants, antioxidants, anti-IL-8 anti-bodies, anti-IL-5 antibodies, anti-IgE antibodies, anti-TNF antibodies, IL-10, adhesion molecule inhibitors, and growth hormones.

This invention also provides a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient, a therapeutically effective amount of at least one (usually 1) inventive polymorph, in combination with at least one compound selected from the group consisting of glatiramer acetate, glucocorticoids, methotrexate, azothioprine, mitoxantrone, chemokine inhibitors, and CB2-selective agents.

This invention also provides a method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (usually 1) inventive polymorph, in combination with at least one compound selected from the group consisting of: methotrexate, cyclosporin, leflunimide, sulfasalazine, β -methasone, β -interferon, glatiramer acetate, and prednisone.

This invention also provides a method of treating rheumatoid arthritis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (usually one) inventive polymorph.

Alternatively, such treatment may further comprise administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group

404

consisting of COX-2 inhibitors, COX inhibitors, immunosuppressives (e.g., methotrexate, cyclosporin, leflunimide and sulfasalazine), steroids (e.g., betamethasone, cortisone and dexamethasone), PDE IV inhibitors, anti-TNF- α compounds, MMP inhibitors, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, and other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

This invention also provides a method of treating stroke and ischemia reperfusion injury in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one inventive polymorph in combination with at least one compound selected from the group consisting of thrombolytics (e.g., tenecteplase, TPA, alteplase), antiplatelet agents (e.g., gpIIb/IIIa), antagonists (e.g., abciximab and eptifibatide), anticoagulants (e.g., heparin), and other compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.

This invention also provides a method of treating psoriasis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (usually 1) inventive polymorph, in combination with at least one compound selected from the group consisting of immunosuppressives (e.g., methotrexate, cyclosporin, leflunimide and sulfasalazine), steroids (e.g., β -methasone) and anti-TNF- α compounds (e.g., etanercept and infliximab).

This invention also provides a method of treating COPD in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (usually one) inventive polymorph.

This invention also provides a method of treating arthritis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (usually one) inventive polymorph.

This invention also provides a method of treating osteoarthritis in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (usually one) inventive polymorph.

In accordance with experience and knowledge, the practicing physician can modify each protocol for the administration of a component (therapeutic agent— i.e.,

105

the inventive polymorph, chemotherapeutic agent or radiation) of the treatment according to the individual patient's needs, as the treatment proceeds.

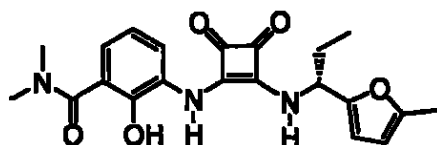
The attending clinician, in judging whether treatment is effective at the dosage administered, will consider the general well-being of the patient as well as more definite signs such as relief of disease-related symptoms, inhibition of tumor growth, actual shrinkage of the tumor, or inhibition of metastasis. Size of the tumor can be measured by standard methods such as radio-logical studies, e.g., CAT or MRI scan, and successive measurements can be used to judge whether or not growth of the tumor has been retarded or even reversed. Relief of disease-related symptoms such as pain, and improvement in overall condition can also be used to help judge effectiveness of treatment.

Other than as shown in the operating examples or as otherwise indicated, all numbers used in the specification and claims expressing quantities of ingredients, reaction conditions, and so forth, are understood as being modified in all instances by the term "about." The above description is not intended to detail all modifications and variations of the invention. It will be appreciated by those skilled in the art that changes can be made to the embodiments described above without departing from the inventive concept. It is understood, therefore, that the invention is not limited to the particular embodiments described above, but is intended to cover modifications that are within the spirit and scope of the invention, as defined by the language of the following claims.

108

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A crystalline polymorph of a monohydrate of Compound A of the formula:



wherein, said polymorph is selected from the group consisting of:

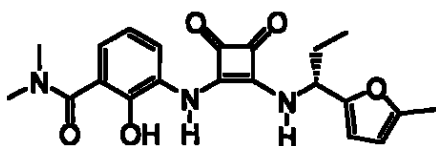
Form I that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 1;

Form II that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 2;

Form III that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 3; and

Form IV that exhibits a powder x-ray diffraction pattern substantially the same as the pattern shown in FIG 4.

2. A crystalline polymorph *Form I* of a monohydrate of Compound A of the formula:



that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 6.612, 8.832, 27.024 and 28.134 degrees 2 θ .

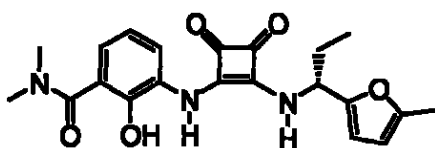
3. The crystalline polymorph of Claim 2 that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 6.612, 8.832, 13.268, 17.696, 19.492, 20.003, 27.024 and 28.134 degrees 2 θ .

COX

4. The crystalline polymorph of Claim 2 that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 8.612, 8.832, 13.268, 17.696, 17.959, 19.492, 20.003, 20.246, 21.123, 26.580, 27.024 and 28.134 degrees 2 θ .

5. The crystalline polymorph *Form I* of Claim 1.

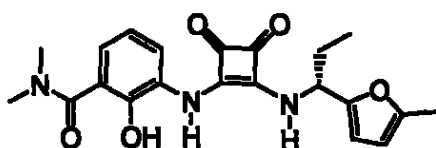
6. A crystalline polymorph *Form II* of a monohydrate of Compound A of the formula:



that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 9.328, 13.774, 19.78 and 27.305 degrees 2 θ .

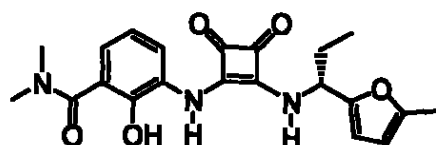
7. The crystalline polymorph *Form II* of Claim 6 that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.78 and 27.305 degrees 2 θ .
8. The crystalline polymorph *Form II* of Claim 6 that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 8.742, 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.263, 19.78, 20.166, 26.648 and 27.305 degrees 2 θ .
9. The crystalline polymorph *Form II* of Claim 1.
10. A crystalline polymorph *Form III* of a monohydrate of Compound A of the formula:

108



that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 7.748, 18.349, 23.198 and 23.851 degrees 2 θ .

11. The crystalline polymorph *Form III* of Claim 10 that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 7.748, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 23.198, 23.851 and 27.841 degrees 2 θ .
12. The crystalline polymorph *Form III* of Claim 10 that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 7.748, 9.118, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 18.6, 18.938, 19.383, 23.198, 23.851 and 27.841 degrees 2 θ .
13. The crystalline polymorph *Form III* of Claim 1.
14. A crystalline polymorph *Form IV* of a monohydrate of Compound A of the formula:

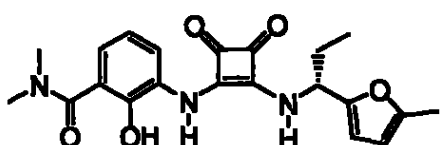


that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 11.48, 43.004, 44.097 and 50.107 degrees 2 θ .

15. The crystalline polymorph *Form IV* of Claim 14 that exhibits a powder x-ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 11.48, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 43.004, 44.097 and 50.107 degrees 2 θ .

109

16. The crystalline polymorph *Form IV* of Claim 14 that exhibits a powder x- ray diffraction pattern having characteristic peak locations of 8.706, 11.46, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 19.335, 21.079, 26.917, 43.004, 44.097 and 50.107 degrees 2 θ .
17. The crystalline polymorph *Form IV* of Claim 1.
18. A process for preparing the polymorph *Form I* of Claim 1 from amorphous Compound A:

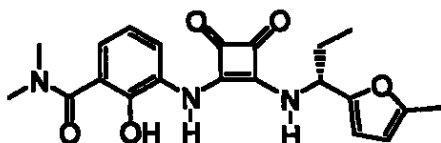


comprising the steps of:

- mixing amorphous Compound A at room temperature in a first mixture of an alcohol and water to form a second mixture;
 - adding water dropwise until the second mixture becomes hazy;
 - adding the organic solvent dropwise until the second mixture becomes clear, and
 - allowing the second mixture to stand at room temperature until *Form I* crystals precipitate.
19. The process of Claim 18, wherein the alcohol is methanol.
20. The process of Claim 18 wherein the alcohol is ethanol.

110

21. A process for preparing the polymorph *Form II* of Claim 1 from *Form I* of Claim 1 comprising the step of mixing the *Form I* material with an organic solvent as a slurry at room temperature until *Form II* crystals precipitate.
22. The process of claim 21 wherein the organic solvent is methylene chloride.
23. The process of claim 21 wherein the organic solvent is acetone.
24. A process for preparing the polymorph *Form III* of Claim 1 from Compound A:

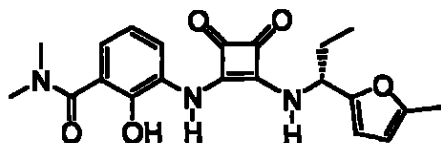


comprising the steps of:

- mixing Compound A at elevated temperature with a first quantity of an organic solvent to form a mixture;
 - adding water portion-wise until precipitate is detected;
 - adding a second quantity of the organic solvent;
 - heating the mixture to about 70 °C; and
 - allowing the mixture to stand at room temperature until *Form III* crystals precipitate.
25. The process of Claim 24 wherein the organic solvent is n-propanol.
26. The process of Claim 24 wherein the ratio of the first quantity to the second quantity is about 2:1.

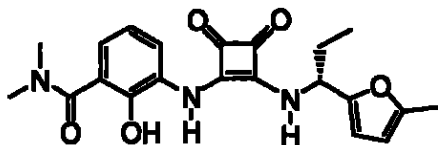
122

27. A process for preparing the polymorph *Form IV* of Claim 1 from Compound A



comprising the step of mixing Compound A with acetonitrile as a slurry at room temperature until *Form IV* crystals precipitate.

28. A process for preparing the polymorph *Form IV* of Claim 1 from Compound A



comprising the steps of:

- mixing Compound A with a first mixture of n-propanol and water to form a second mixture;
 - agitating said second mixture while heating to about 70 °C until substantially all solids are dissolved;
 - cooling said second mixture to about 60 °C; and
 - agitating said second mixture until *Form IV* crystals precipitate.
29. The process of Claim 28 wherein the first mixture comprises n-propanol and water in a ratio of about 1.1:1.

112

30. A pharmaceutical composition comprising a crystalline polymorph selected from the group consisting of *Form I*, *Form II*, *Form III*, and *Form IV* of Claim 1, and at least one pharmaceutically acceptable excipient or carrier.
31. A purified form of the polymorph of Claim 1.
32. A method of treating a chemokine-mediated disease or condition, in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient an effective amount of at least one polymorph of Claim 1.
33. The method of Claim 32 wherein the disease or condition is selected from the group consisting of: pain, acute inflammation, chronic inflammation, rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, asthma, COPD, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, ischemia reperfusion injury, renal reperfusion injury, glomerulonephritis, thrombosis, Alzheimer's disease, graft vs. host reaction, allograft rejections, malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis, cerebral ischemia, cardiac ischemia, osteoarthritis, multiple sclerosis, retinosis, angiogenesis, osteoporosis, gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, Kaposi's sarcoma associated virus, meningitis, cystic fibrosis, pre-term labor, cough, pruritis, multi-organ dysfunction, trauma, strains, sprains, contusions, psoriatic arthritis, herpes, encephalitis, CNS vasculitis, traumatic brain injury, CNS tumors, subarachnoid hemorrhage, post surgical trauma, interstitial pneumonitis, hypersensitivity, crystal induced arthritis, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, acute alcoholic hepatitis, necrotizing enterocolitis, chronic sinusitis, angiogenic ocular disease, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred, corneal neovascularization, polymyositis, vasculitis, acne, gastric ulcers, duodenal ulcers, celiac disease, esophagitis, glossitis, airflow obstruction, airway hyperresponsiveness,

113

bronchiectasis, bronchiolitis, bronchiolitis obliterans, chronic bronchitis, cor pulmonae, dyspnea, emphysema, hypercapnea, hyperinflation, hypoxemia, hyperoxia-induced inflammations, hypoxia, surgical lung volume reduction, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), granulocytic ehrlichiosis, sarcoidosis, small airway disease, ventilation-perfusion mismatching, wheeze, colds, gout, alcoholic liver disease, lupus, burn therapy, periodontitis, cancer, transplant reperfusion injury, and early transplantation rejection.

34. The method of Claim 33 wherein said:

- (a) Allograft rejections are selected from the group consisting of acute allograft rejections and chronic allograft rejections;
- (b) Early transplantation rejection is an acute allograft rejection;
- (c) Autoimmune deafness is Meniere's disease;
- (d) Myocarditis is viral myocarditis;
- (e) Neuropathies are selected from the group consisting of IgA neuropathy, membranous neuropathy and idiopathic neuropathy;
- (f) Autoimmune diseases are anemias;
- (g) Vasculitis syndromes are selected from the group consisting of giant cell arteritis, Behcet's disease and Wegener's granulomatosis; and
- (h) pain is selected from the group consisting of: acute pain, acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, and neuropathic pain, including acute and chronic neuropathic pain.

35. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is angina.

36. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is cancer.

37. The method of Claim 36 further comprising the administration of at least one anticancer agent.

114

38. The method of Claim 37 wherein said anticancer agent is selected from the group consisting of: alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones, anti-hormones, anti-angiogenic agents and steroids, and synthetics.
39. The method of Claim 38 wherein said anticancer agent is an anti-angiogenic agent.
40. A method of treating a disease selected from the group consisting of: gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses, HIV, kaposi's sarcoma associated virus, atherosclerosis, ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration, and corneal neovascularization in a patient in need of such treatment, comprising administering to said patient an effective amount of at least one polymorph of Claim 1.
41. The method of Claim 36 wherein the cancer treated is melanoma, gastric carcinoma, or non-small cell lung carcinoma.
42. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is COPD.
43. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is acute inflammation, acute inflammatory pain, chronic inflammatory pain, or neuropathic pain.
44. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is rheumatoid arthritis.
45. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is osteoarthritis.

115

46. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is pain.
47. The method of Claim 46 wherein said pain is associated with: allodynia, ankylosing spondylitis, appendicitis, autoimmune disorders, bacterial infections, Behcet's syndrome, broken bones, bronchitis, burns, bursitis, cancer including metastatic cancer, candidiasis, cardiovascular conditions, casualgia, chemical injury, childbirth, chronic regional neuropathies, Crohn's disease, colorectal cancer, connective tissue injuries, conjunctivitis, COPD, decreased intracranial pressure, dental procedures, dermatitis, diabetes, diabetic neuropathy, dysesthesia, dysmenorrhea, eczema, emphysema, fever, fibromyalgia, gastric ulcer, gastritis, giant cell arteritis, gingivitis, gout, gouty arthritis, headache, headache pain resulting from lumbar puncture, headaches including migraine headache, herpes simplex virus infections, HIV, Hodgkin's disease, hyperalgesia, hypersensitivity, inflammatory bowel disease, increased intracranial pressure, irritable bowel syndrome, ischemia, juvenile arthritis, kidney stones, lumbar spondylarthritis, lower back, upper back and lumbosacral conditions, lumbar spondylarthrosis, menstrual cramps, migraines, minor injuries, multiple sclerosis, myasthenia gravis, myocarditis, muscle strains, musculoskeletal conditions, myocardial ischemia, nephritic syndrome, nerve root avulsion, neuritis, nutritional deficiency, ocular and corneal conditions, ocular photophobia, ophthalmic diseases, osteoarthritis, otic surgery, otitis externa, otitis media, periarthritis nodosa, peripheral neuropathies, phantom limb pain, polymyositis, post-herpetic neuralgia, post-operative/surgical recovery, post-thoracotomy, psoriatic arthritis, pulmonary fibrosis, pulmonary edema, radiculopathy, reactive arthritis, reflex sympathetic dystrophy, retinitis, retinopathies, rheumatic fever, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, sciatica, scleroderma, sickle cell anemia, sinus headaches, sinusitis, spinal cord injury, spondyloarthropathies, sprains, stroke, swimmer's ear, tendonitis, tension headaches, thalamic syndrome, thrombosis, thyroiditis, toxins, traumatic injury, trigeminal neuralgia, ulcerative colitis, urogenital

116

conditions, uveitis, vaginitis, vascular diseases, vasculitis, viral infections and/or wound healing.

48. The method of Claim 46, further comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one medicament selected from the group consisting of: NSAIDs, COXIB inhibitors, anti-depressants, anti-convulsants, anti-TNF α antibodies and TNF α antagonists.
49. The method of Claim 48 wherein:
- a) said NSAID is selected from the group consisting of: piroxicam, ketoprofen, naproxen, indomethacin, and ibuprofen;
 - b) said COXIB inhibitor is selected from the group consisting of: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib and meloxicam;
 - c) said anti-depressant is selected from the group consisting of: amitriptyline and nortriptyline;
 - d) said anti-convulsant is selected from the group consisting of: gabapentin, carbamazepine, pregabalin, and lamotrigine;
 - e) said anti-TNF α antibody is selected from the group consisting of: infliximab and adalimumab; and
 - f) said TNF α antagonist is selected from the group consisting of: etanercept, p38 kinase inhibitors, and TNF receptor fusion proteins.
50. The method of claim 48, wherein said pain is acute pain, neuropathic pain, acute inflammatory pain or chronic pain.
51. The method of Claim 32, further comprising administering to said patient at least one medicament selected from the group consisting of:
- a) disease modifying antirheumatic drugs;
 - b) nonsteroidal anti-inflammatory drugs;
 - c) COX-2 selective inhibitors;
 - d) COX-1 inhibitors;

117

- e) immunosuppressives;
- f) steroids;
- g) biological response modifiers; and
- h) other anti-inflammatory agents or therapeutics useful for the treatment of chemokine mediated diseases.

52. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is a pulmonary disease, further comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of: glucocorticoids, 5-lipoxygenase inhibitors, β -2 adrenoceptor agonists, muscarinic M1 antagonists, muscarinic M3 antagonists, muscarinic M2 agonists, NK3 antagonists, LTB4 antagonists, cysteinyl leukotriene antagonists, bronchodilators, PDE4 inhibitors, PDE inhibitors, elastase inhibitors, MMP inhibitors, phospholipase A2 inhibitors, phospholipase D inhibitors, histamine H1 antagonists, histamine H3 antagonists, dopamine agonists, adenosine A2 agonists, NK1 and NK2 antagonists, GABA-b agonists, nociceptin agonists, expectorants, mucolytic agents, decongestants, antioxidants, anti-IL-8 antibodies, anti-IL-5 antibodies, anti-IgE antibodies, anti-TNF antibodies, IL-10, adhesion molecule inhibitors, and growth hormones.
53. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is multiple sclerosis, further comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of glatiramer acetate, glucocorticoids, methotrexate, azathioprine, mitoxantrone, chemokine inhibitors, CB2-selective agents, methotrexate, cyclosporin, leflunomide, sulfasalazine, β -methasone, β -interferon, glatiramer acetate, and prednisone.
54. The method of Claim 51, wherein said disease or condition is pain.

118

55. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is rheumatoid arthritis.
56. The method of Claim 55, further comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of COX-2 inhibitors, COX inhibitors, Immunosuppressives, steroids, PDE IV inhibitors, anti-TNF- α compounds, MMP inhibitors, glucocorticoids, chemokine inhibitors, CB2-selective inhibitors, and other classes of compounds indicated for the treatment of rheumatoid arthritis.
57. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is stroke or cardiac reperfusion injury, further comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of thrombolitics, antiplatelet agents, antagonists, anticoagulants, tenecteplase, TPA, alteplase, abciximab, eptifibatide, and heparin.
58. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is psoriasis, further comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one compound selected from the group consisting of Immunosuppressives, steroids, and anti-TNF- α compounds.
59. The method of Claim 32 wherein said disease or condition is arthritis.

119

Form I

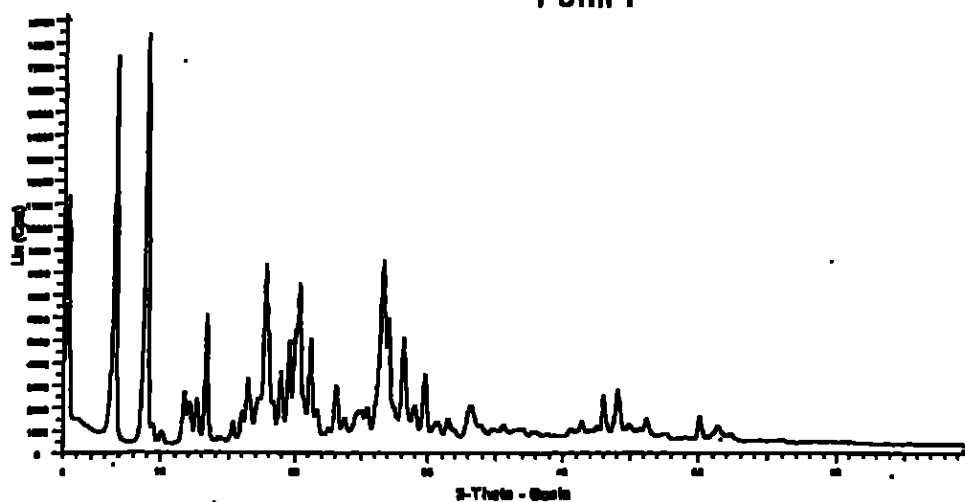


FIGURE 1

120

Form II

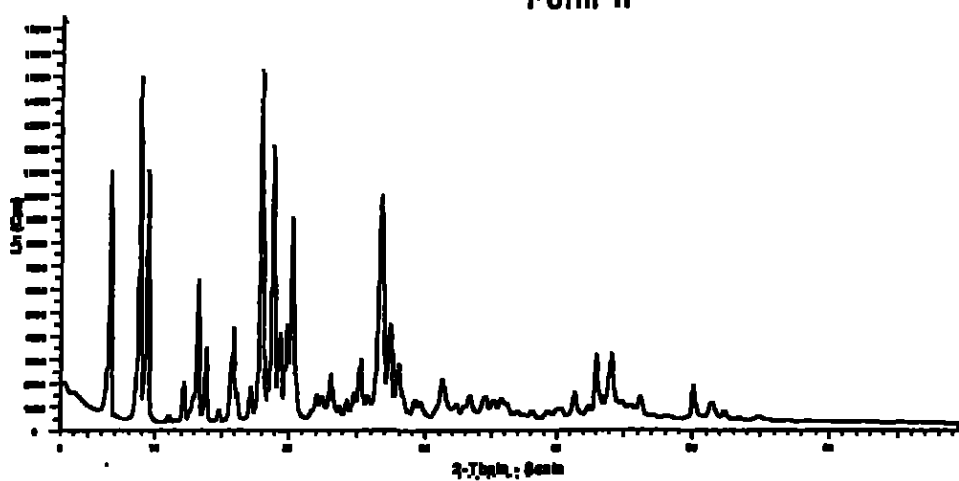


FIGURE 2

121

Form III

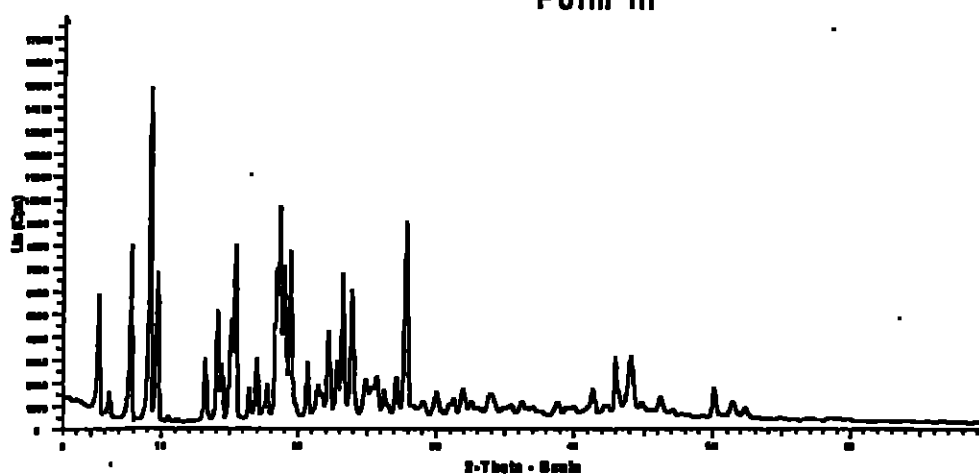
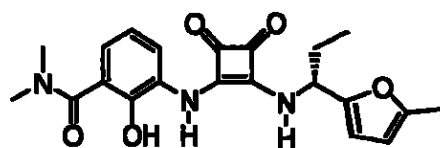
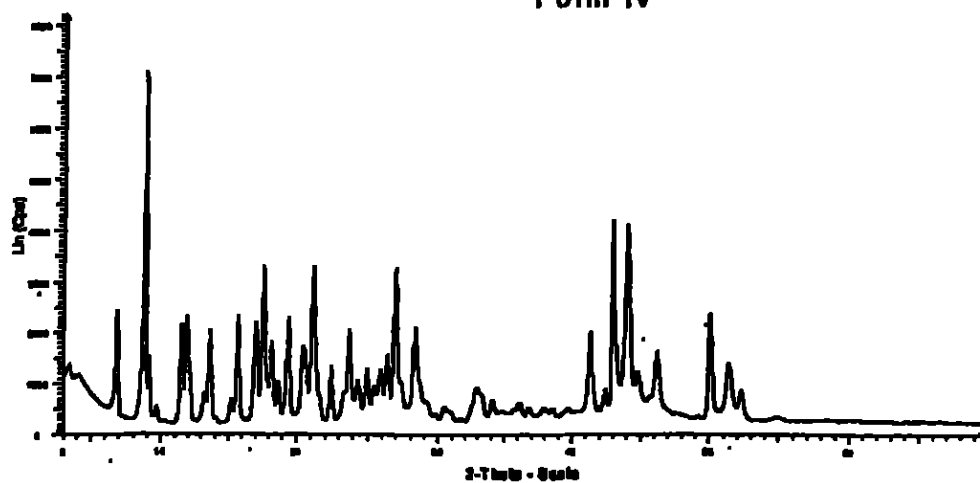


FIGURE 3

122

Form IV



123

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre
**"POLIMORFOS CRISTALINOS DE UN LIGANDO RECEPTOR DE
CXC-QUIMIOCINA"**

Solicitada por:

SCHERING CORPORATION, residente en
2000 Galloping Hill Road Kenilworth, Nueva
Jersey 07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA.

212046
US/RF

124

POLIMORFOS CRISTALINOS DE UN LIGANDO RECEPTOR DE CXC- QUIMIOCINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a polimorfos cristalinos de un compuesto de ciclobutenodiona sustituido a las composiciones farmacéuticas que contienen los polimorfos, y a los métodos y formulaciones para tratar enfermedades intermediadas por CXC quimiocina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las quimiocinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y células endoteliales a sitios de inflamación de crecimiento tumoral. Existen dos clases principales de quimiocinas, la CXC-quimiocina y la CC-quimiocinas. La clase depende de si las primeras dos cisteínas están preparadas por un solo aminoácido (CXC-quimiocina) o son adyacentes (CC-quimiocinas). Las CXC-quimiocinas incluyen la interleucina-8 (IL-8), la proteína-1 activadora de neutrófilos (NAP-1), la proteína-2 activadora de neutrófilos (NAP-2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG y PF4. Las quimiocinas CC incluyen RANTES, MIP -1 α , MIP-2 β , proteína-1 quimiotáctica monocítica (MCP-1), MCP-2, MCP-3 y eotaxina. Se sabe que miembros individuales de las familias de quimiocina están unidos con por lo menos un receptor quimiocina con las CXC-quimiocinas unidas generalmente por miembros de la clase CXCR de receptores, y la CC-quimiocina con miembros de la clase CCR de receptores. Por ejemplo, la IL-8 está unida por los receptores CXCR-1 y CXCR-2.

125

Debido a que las CXC-quimiocinas promueven la acumulación y activación de neutrofilos, estas quimiocinas han sido implicadas en un amplio rango de desordenes inflamatorios agudos y crónicos que incluyen psoriasis y artritis reumatoidea. Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993).

Las ELRCXC quimiocinas, incluyendo IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, y ENA-78 (Strieter et al. 1995 JBC 270 p. 27348-57), han sido también implicadas en la inducción de angiogénesis tumoral (desarrollo de un nuevo vaso sanguíneo). Se cree que todas estas quimiocinas ejercen sus acciones mediante la unión al receptor CXCR2 acoplado a proteína G de transmembrana 7 (conocida también como IL-8RB), mientras que la IL-8 se une también a CXCR1 (conocida también como IL-8RA). Por lo tanto, su actividad angiogénica se debe a su unión y activación de CXCR2, y posiblemente CXCR1 para IL-8, expresada en la superficie de células endoteliales vasculares (ECs) en los vasos circundantes.

Muchos tipos diferentes de tumores han demostrado que producen las quimiocinas ELRCXC y su producción ha sido correlacionada con un fenotipo más agresivo (Inoue et al. 2000 Clin. Cancer Res. 6 p. 2104-2119) y una baja prognosis (Yoneda et al. 1998 J. Nat. Cancer Inst. 90 p. 447-454). Las quimiocinas son potentes factores quimiotácticas, y la quimiocina ELRCXC ha demostrado inducir quimiotaxis EC. Por lo tanto, estas quimiocinas inducen probablemente quimiotaxis de células endoteliales con respecto a su sitio de producción en el tumor. Esta puede ser una etapa crítica en la inducción de angiogénesis por el tumor. Los inhibidores de CXCR2 o los inhibidores duales de CXCR2 y de CXCR1 inhibirán la actividad angiogénica de las quimiocinas ELRCXC y por lo tanto bloquearán el crecimiento del tumor. Esta actividad anti-

126
~~128~~

tumoral ha quedado demostrada para los anticuerpos de IL-8 (Arenberg et al. 1996 J. Clin. Invest. 97 p. 2792-2802), ENA-78 (Arenberg et al. 1998 J. Clin. Invest. 102 p. 465-72), and GRO α (Haghnegahdar et al. J. Leukoc Biology 2000 67 p. 53-62).

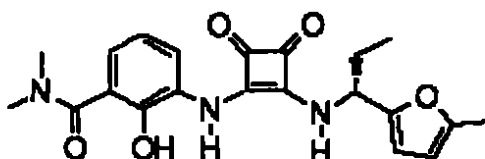
Se ha demostrado también que muchas células tumorales expresan CXCR2 y por lo tanto las células tumorales pueden estimular también su propio crecimiento cuando secretan quimiocinas ELRCXC. Por lo tanto, junto con la disminución de la angiogénesis, los inhibidores de CXCR2 pueden inhibir directamente el desarrollo de células tumorales.

Por lo tanto, los receptores de CXC-quimiocina representan objetivos promisorios de nuevos agentes anti-inflamatorios y anti-tumorales.

Sigue existiendo la necesidad de disponer de compuestos que sean capaces de modular la actividad de los receptores CXC-quimiocina. Por ejemplo, las afecciones asociadas con un aumento de la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotáxis de los neutrófilos de los subgrupos T dentro del sitio inflamatorio, y el crecimiento de tumores) se beneficiarían de los compuestos que son inhibidores de la unión al receptor IL-8.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención provee un polimorfo cristalino de un monohidrato de un compuesto A de la fórmula:



en la cual dicho polimorfo está seleccionado del grupo que consiste en:

129

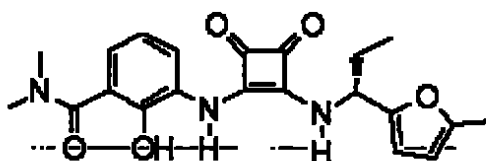
Forma I que exhibe un patrón de difracción de θ en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 1;

Forma II que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 2;

Forma III que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 3; y

Forma IV que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 4.

Esta invención provee además un polimorfo cristalino de **Forma I** de un monohidrato de un Compuesto A de la fórmula:



que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 6.612, 8.832, 27.024 y 28.134 grados 2θ .

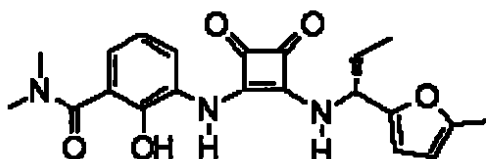
En otra realización, el polimorfo cristalino de **Forma I** exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 6.612, 8.832, 13.268, 17.696, 19.492, 20.003, 27.024 y 28.134 grados 2θ .

En otra realización, el polimorfo cristalino de **Forma I** exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 6.612, 8.832, 13.268, 17.696, 17.959, 19.492, 20.003, 20.246, 21.123, 26.580, 27.024 y 28.134 grados 2θ .

ms

En otra realización, la invención provee el polimorfo cristalino de *Forma I* que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual que el patrón que se muestra en la FIG 1.

La invención provee un polimorfo cristalino de *Forma II* de un monohidrato de un Compuesto A de fórmula:



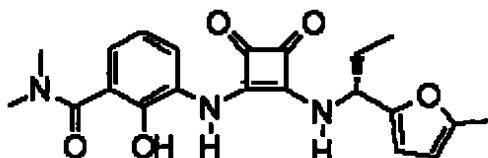
que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 9.328, 13.774, 19.78 y 27.305 grados 2 θ .

En otra realización, el polimorfo cristalino de *Forma II* exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.78 y 27.305 grados 2 θ .

En otra realización, el polimorfo cristalino de *Forma II* exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 8.742, 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.263, 19.78, 20.166, 26.648 y 27.305 grados 2 θ .

En otra realización, la invención provee el polimorfo cristalino de *Forma II* que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual que el patrón que se muestra en la FIG 2.

La invención provee además un polimorfo cristalino de *Forma III* de un monohidrato del Compuesto A de la fórmula:



129

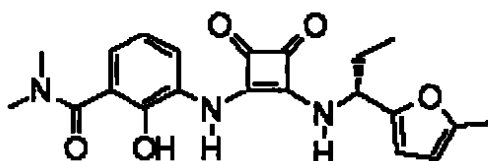
que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de pico características de 7.748, 18.349, 23.198 y 23.851 grados 2 θ .

En otra realización, el polimorfo cristalino de *Forma III* exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tienen locaciones de pico características de 7.748, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 23.198, 23.851 y 27.841 grados 2 θ .

En otra realización, el polimorfo cristalino de *Forma III* exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tienen locaciones de pico características de 7.748, 9.118, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 18.6, 18.938, 19.383, 23.198, 23.851 y 27.841 grados 2 θ .

En otra realización, la invención provee el polimorfo cristalino de *Forma II* que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual que el patrón que se muestra en la FIG 3.

La invención provee además un polimorfo cristalino de *Forma IV* de un monohidrato del Compuesto A de la fórmula:



que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de pico características de 11.46, 43.004, 44.097 y 50.107 grados 2 θ .

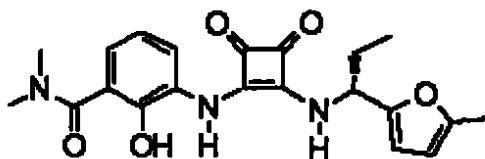
En otra realización, el polimorfo cristalino de *Forma VI* exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tienen locaciones de pico características de 11.46, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 43.004, 44.097 y 50.107 grados 2 θ .

130

En otra realización, el polimorfo cristalino de *Forma IV* exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tienen locaciones de pico características de 8.706, 11.46, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 19.335, 21.079, 26.917, 43.004, 44.097 y 50.107 grados 2 θ .

En otra realización, la invención provee el polimorfo cristalino de *Forma IV* que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual que el patrón que se muestra en la FIG 4.

La invención provee además un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma I* a partir de un compuesto amorfo A:



que comprende las etapas de:

- mezclar el compuesto A amorfo a temperatura ambiente en una primera mezcla de alcohol y agua para formar una segunda mezcla;
- agregar agua por goteo hasta que la segunda mezcla se enturbia;
- agregar el solvente orgánico por goteo hasta que la segunda mezcla se aclara, y
- dejar en reposo la segunda mezcla a temperatura ambiente hasta que precipitan los cristales de *Forma I*.

La invención provee además un polimorfo cristalino de *Forma I* del monohidrato del Compuesto A que es el producto del procedimiento anterior.

En otra realización, el alcohol es metanol o etanol.

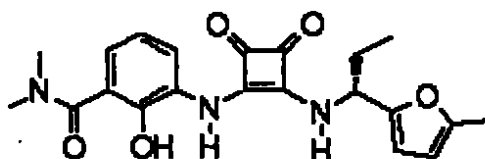
La invención provee además un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma II* a partir de la *Forma I* que comprende la etapa de mezclar el material

131

de *Forma I* con un solvente orgánico en forma de una suspensión a temperatura ambiente hasta que precipitan los cristales de *Forma II*.

En otra realización, el solvente orgánico es cloruro de metileno o acetona.

La invención provee además un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma III* a partir del Compuesto A:



que comprende las etapas de:

- a. mezclar el Compuesto A a temperatura elevada con una primera cantidad de un solvente orgánico para formar una mezcla;
- b. agregar agua en porciones hasta que se detecta un precipitado;
- c. agregar una segunda cantidad de solvente orgánico;
- ~~d. calentar la mezcla hasta aproximadamente 70°C; y~~
- e. dejar reposar la mezcla a temperatura ambiente hasta que precipitan los cristales de *Forma III*.

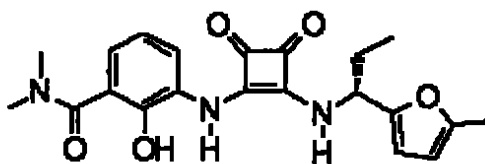
La invención provee además un polimorfo cristalino de *Forma II* de un monohidrato del Compuesto A que es el producto del procedimiento anterior.

La invención provee además un polimorfo cristalino de *Forma III* del monohidrato del Compuesto A que es el producto del procedimiento anterior.

En otra realización, el solvente orgánico es n-propanol.

En otra realización, la relación de la primera cantidad a la segunda cantidad es de aproximadamente 2:1.

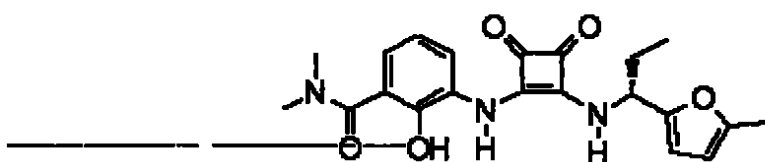
La invención provee además un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma IV* a partir del Compuesto A.



que comprende la etapa de mezclar el material del Compuesto A con acetonitrilo como suspensión a temperatura ambiente hasta que precipitan cristales de Forma IV..

La invención provee además un polimorfo cristalino de *Forma IV* del monohidrato del Compuesto A que es el producto del procedimiento anterior.

La invención provee además un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma IV* a partir del Compuesto A.



que comprende las etapas de:

- mezclar el material del Compuesto A con una primera mezcla de n-propanol y agua para formar una segunda mezcla;
- agitar dicha segunda mezcla mientras se calienta a aproximadamente 70°C hasta que sustancialmente se disuelven todos los sólidos;
- enfriar dicha segunda mezcla a aproximadamente 60°C; y
- agitar dicha segunda mezcla hasta que precipitan los cristales de *Forma IV*.

La invención provee además un polimorfo cristalino de *Forma IV* del monohidrato del Compuesto A que es el producto del proceso anterior.

33

En otra realización, la primera mezcla comprende n-propanol y agua en una relación de aproximadamente 1,1:1.

La invención provee además una composición farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino seleccionado del grupo que consiste en: *Forma I*, *Forma II*, *Forma III*, y *Forma IV* y por lo menos un excipiente o un portador.

La invención provee además una forma purificada del polimorfo de *Forma I*.

La invención provee además una forma purificada del polimorfo de *Forma II*.

La invención provee además una forma purificada del polimorfo de *Forma III*.

La invención provee además una forma purificada del polimorfo de *Forma IV*.

La invención provee además un método para el tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina, en un paciente que necesita dicho tratamiento, y donde la quimiocina se une a un receptor CXCR2 y/o CXCR1 en dicho paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

La invención provee además un método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina en un paciente que necesita dicho tratamiento donde la quimiocina se une a un receptor CXC en dicho paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo de un Compuesto A.

La invención provee además un método para el tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina, en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde la quimiocina está seleccionada del grupo que consiste en: dolor, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis atópica, asma, COPD, enfermedad respiratoria de adultos, artritis,

134

enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, apoplejía, lesiones por reperfusión isquémica, lesiones por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto versus huésped, rechazos a los aloinjertos, malaria, síndrome de ahogo respiratorio agudo, reacción de hipersensibilidad de tipo demorado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, restenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorio, virus de herpes, virus de hepatitis, HIV, virus asociado con sarcoma de Kaposi, meningitis, fibrosis quística, parto prematura, tos, pruritis, disfunción multi-orgánica, trauma, esquiñes, distensión muscular, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis de SNC, lesiones cerebrales traumáticas, tumores del SNC, hemorragias subaracnoides, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad angiogénica ocular, inflamación ocular, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, regeneración macula con preferencia de tipo húmedo, neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enfermedad celiaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquioectasia, bronconeumonía, bronconeumonía restrictiva, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hiperapnea, hiperdistensión, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CADP), erlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias bajas, incompatibilidad de ventilación-perfusión, resuello asmático, resfríos, gota,

135

enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia de quemaduras, periodontitis, cáncer, lesiones por reperfusión de trasplantes, y rechazo precoz al trasplante.

La invención provee además un método de tratamiento de una enfermedad intermediada por quimiocinas en un paciente que necesita dicho tratamiento, en el cual:

Los rechazos a los aloinjertos están seleccionados del grupo que consiste en rechazos agudos a los aloinjertos y rechazos crónicos a los aloinjertos,

Rechazo precoz al trasplante es un rechazo agudo a los aloinjertos,

La sordera autoinmunitaria es la enfermedad de Meniere,

La miocarditis es miocarditis viral,

Las neuropatías están seleccionadas del grupo que consiste en neuropatía de IgA,

Neuropatía membranosa y neuropatía idiopática,

Las enfermedades autoinmunitarias son anemias,

~~Los síndromes de vasculitis están seleccionados del grupo que consiste en~~
arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, y granulomatosis de Wegener, y el dolor está seleccionado del grupo que consiste en: dolor agudo, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático incluyendo dolor neuropático agudo y crónico.

La invención provee además un método para el tratamiento de angina en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

La invención provee además un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

136

La invención provee además el método de tratamiento de cáncer precedente para un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende además la administración de por lo menos un agente anticanceroso.

La invención provee además el método anterior de tratamiento de cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde dicho agente anticanceroso está seleccionado del grupo que consiste en: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas, anti-hormonas, agentes anti-angiogénicos y esteroides, y sintéticos.

La invención provee además un método para inhibir la angiogénesis en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A en combinación con la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto anti-angiogénico.

La invención provee además un método de tratamiento de una enfermedad; ~~seleccionado del grupo que consiste en:~~ gingivitis, virus-respiratorios, virus de herpes, virus de la hepatitis, HIV, virus asociado con el sarcoma de Kaposi, y aterosclerosis, en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

La invención provee además un método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina donde la enfermedad es una enfermedad ocular angiogénica.

La invención provee además un método de tratamiento de una enfermedad ocular angiogénica donde dicha enfermedad ocular angiogénica está seleccionada del grupo que consiste en: inflamación ocular, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, degeneración macular con preferencia de tipo húmedo y neovascularización corneal.

137

La invención provee además el método de tratamiento de cáncer anterior para un paciente que necesita dicho tratamiento, donde el cáncer tratado es melanoma, carcinoma gástrico o carcinoma pulmonar amicrocítico.

La invención provee además el método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina anterior, para un paciente que necesita dicho tratamiento donde dicha enfermedad es COPD.

La invención provee además el método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina anterior, para un paciente que necesita dicho tratamiento donde dicha enfermedad es inflamación aguda.

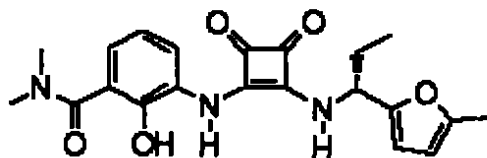
La invención provee además el método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina anterior, para un paciente que necesita dicho tratamiento donde dicha enfermedad es artritis reumatoidea.

La invención provee además el método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina anterior, para un paciente que necesita dicho tratamiento donde dicha enfermedad es dolor inflamatorio agudo.

La invención provee además el método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina anterior, para un paciente que necesita dicho tratamiento donde dicha enfermedad es dolor inflamatorio crónico.

La invención provee además el método de tratamiento de una enfermedad intermediada por una quimiocina anterior, para un paciente que necesita dicho tratamiento donde dicha enfermedad es dolor neuropático.

La invención provee además un método de tratamiento del dolor, que comprende la etapa de administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo de un Compuesto A que tiene la estructura:



138

La invención provee además el método de tratamiento del dolor anterior, donde dicho dolor está asociado con: alodinia, espondilitis anquilosante, apendicitis, desórdenes de autoinmunidad, infecciones bacterianas, síndromes de Behcet, huesos quebrados, bronquitis, quemaduras, bursitis, cáncer incluyendo cáncer metastásico, candidiasis, afecciones cardiovascuales, casualgia, lesiones químicas, trabajo de parto, neuropatías regionales crónicas, enfermedad de Crohn, cáncer colorectal, lesiones del tejido conectivo, conjuntivitis, COPD, presión intracraneal disminuida, procedimientos dentales, dermatitis, diabetes, neuropatías diabéticas, disestesia, dismenorrea, eczema, enfisema, fiebre, fibromialgia, úlcera gástrica, gastritis, arteritis de células gigantes, gingivitis, gota, artritis gotosa, dolor de cabeza, dolor de cabeza resultante de punciones lumbares, dolores de cabeza que incluyen un dolor de cabeza de migraña, infecciones del virus de herpes simplex, HIV, enfermedad de Hodgkin, hiperalgesia, hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria del intestino, presión intracraneal incrementada, síndrome del intestino irritable, isquemia, artritis juvenil, cálculos renales, espondiloartrosis lumbar, calambres menstruales, migrañas, lesiones menores, esclerosis múltiple, miastenia grave, miocarditis, distensión muscular, afecciones musculoesqueletales, isquemia del miocardio, síndrome nefrítico, avulsión de la raíz nerviosa, neuritis, deficiencias nutricionales, afecciones oculares y corneales, fotofobia ocular, enfermedades oftálmicas, osteoartritis, cirugía ótica, otitis externa, otitis media, periartritis nodosa, neuropatías periféricas, dolor de miembro fantasma, polimiositis, neuralgia post-herpética, recuperación post-operatoria/quirúrgica, post-toracotomía, artritis psoriática, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, radiculopatía, artritis reactiva,

139

distrofia refleja del simpático, retinitis, retinopatías, fiebre reumática, artritis reumatoidea, sarcoidosis, ciática, escleroderma, anemia drepanocítica, dolores de cabeza sinusales, sinusitis, lesiones de la médula espinal, espondiloartropatías, esguinces, apoplejía, otitis del nadador, tendonitis, dolores de cabeza por presión, síndrome talámico, trombosis, tiroiditis, toxinas, lesiones traumáticas, neuralgia del trigémino, colitis ulcerativa, afecciones urogenitales, uveitis, vaginitis, enfermedades vasculares, vasculitis, infecciones virales y/o curación de heridas.

La invención provee además un método de tratamiento del dolor en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A y administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: NSAIDs, inhibidores de COXIB, anti-depresivos, anti-convulsivos, anticuerpos anti-TNF α y antagonistas TNF α .

~~La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho polimorfo se administra como composición farmacéutica.~~

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho medicamento comprende por lo menos un NSAID.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho medicamento comprende por lo menos un inhibidor de COXIB.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho medicamento comprende por lo menos un anti-depresivo.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho medicamento comprende por lo menos un anti-convulsivo.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho medicamento comprende por lo menos un anticuerpo anti-TNF α .

140

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho medicamento comprende por lo menos un antagonista $TNF\alpha$.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho NSAID está seleccionado del grupo que consiste en: piroxicam, cetoprofen, naproxen, indometacina, e ibuprofen.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho inhibidor de COXIB está seleccionado del grupo que consiste en: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y melotican.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho anti-depresivo está seleccionado del grupo que consiste en: amitriptilina y nortriptilina.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho anti-convulsivo está seleccionado del grupo que consiste en gabapentina, carbamazepina, pregabalina, y lamotrigina.

~~La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho anticuerpo anti- $TNF\alpha$ está seleccionado del grupo que consiste en: infliximab y adalimumab.~~

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor, donde dicho antagonista de $TNF\alpha$ está seleccionado del grupo que consiste en: etanercept, inhibidores de p38 quinasa, y proteínas de fusión del receptor TNF.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor donde dicho dolor es un dolor agudo.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor donde dicho dolor es un dolor neuropático.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor donde dicho dolor es un dolor inflamatorio agudo.

La invención provee además el método anterior para el tratamiento del dolor donde dicho dolor es crónico.

La invención provee además un método para el tratamiento de una enfermedad o afección intermediada por quimiocina en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente por lo menos un polimorfo del compuesto A en combinación con por lo menos otro medicamento útil para el tratamiento de enfermedades intermediadas por quimiocina.

La invención provee además un método para el tratamiento de una enfermedad o afección intermediada por quimiocina en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente por lo menos un polimorfo del Compuesto A, en combinación con por lo menos otro medicamento seleccionado del grupo que consiste en:

fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad;

fármacos anti-inflamatorios no esteroideos;

inhibidores selectivos de COX-2;

inhibidores de COX-1;

inmunosupresores;

esteroideos;

modificadores de la respuesta biológica; y

otros agentes anti-inflamatorios o terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades intermediadas por quimiocinas.

La invención provee además el método anterior en el cual la enfermedad o afección intermediada por quimiocina es dolor.

La invención provee además un método para el tratamiento de una enfermedad pulmonar en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A, en combinación con por lo menos un

M2

compuesto seleccionado del grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de 5-lipooxigenasa, agonistas adrenoreceptores $\beta 2$, antagonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos de M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB4, antagonistas de cisteínil leucotrieno, broncodilatores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, agonistas de adenosina A2, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas GABA-b, agonistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, y anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de moléculas de adhesión, y hormonas del crecimiento.

La invención provee además un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende ~~administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo~~ menos un polimorfo de un Compuesto A, en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acetato de glatiramero, glucocorticoides, metotrexato, azotioprina, mitoxantrona, inhibidores de quimiocina, y agentes selectivos de CB2.

La invención provee además un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferon, acetato de glatiramero, y prednisona.

17/3

La invención provee además un método para el tratamiento de artritis reumatoidea en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz o por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

La invención provee además un método para el tratamiento de artritis reumatoidea en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX, inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- α , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos apropiados para el tratamiento de artritis reumatoidea.

La invención provee además un método para el tratamiento de apoplejía y lesiones por reperfusión cardíaca en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en trombolíticos, agentes antiplaquetarios, antagonistas, anticoagulantes y otros compuestos indicados para el tratamiento de artritis reumatoidea.

La invención provee además un método para el tratamiento de apoplejía y reperfusión cardíaca en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tenecteplasa, TPA, alteplasa, abciximab, efiteibatida, y heparina.

12/11

La invención provee además un método para el tratamiento de la psoriasis en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores inmunosupresores, esteroides y compuestos anti-TNF- α .

La invención provee además un método para el tratamiento de COPD en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

La invención provee además un método para el tratamiento de artritis en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

~~La invención provee además un método para el tratamiento de osteoartritis~~
en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo del Compuesto A.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico de un patrón de difracción de rayos x en polvo (PXRD) de *Forma I* del monohidrato de Compuesto A generado usando un difractómetro de rayos x. El gráfico diagrama la intensidad de los picos definidos por el conteo por segundo versus el ángulo de difracción 2θ en grados.

La Figura 2 es un gráfico de un patrón de PXRD de la *Forma II* del monohidrato de Compuesto A. El gráfico fue generado usando un difractómetro de rayos x. El gráfico diagrama la intensidad de los picos tal como se definió por el conteo por segundo versus el ángulo de difracción 2θ en grados.

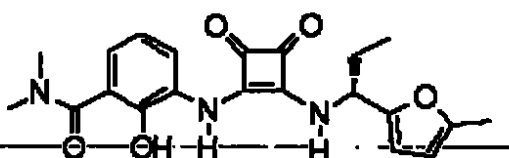
MS

La Figura 3 es un gráfico de un patrón de PXRD de la *Forma III* del monohidrato de Compuesto A, generado usando un difractómetro de rayos x. El gráfico diagrama la intensidad de los picos tal como se definió por el conteo por segundo versus el ángulo de difracción 2θ en grados.

La Figura 4 es un gráfico de un patrón de PXRD de la *Forma IV* del monohidrato de Compuesto A. El gráfico fue generado usando un difractómetro de rayos x. El gráfico diagrama la intensidad de los picos tal como se definió por el conteo por segundo versus el ángulo de difracción 2θ en grados.

DESCRIPCION DETALLADA

El Compuesto A ha sido descrito en la WO 02/083624 como Ejemplos 360.31 y 405, los cuales reflejan la siguiente estructura química:



Compuesto A

El Compuesto A anhidro es particularmente activo como ligando receptor CXC-quimiocina. Se descubrió una forma de monohidrato del Compuesto A que tiene una actividad sustancialmente similar. Se halló que existían cuatro polimorfos cristalinos distintos de un monohidrato del Compuesto A. Estas cuatro formas se denominan aquí *Forma I, II, III y IV*. Cada uno de los cuatro polimorfos es neutro, es decir, no es ni iónico ni de forma salina. Las cuatro formas cristalinas pueden denominarse polimorfos. Debido a que el uso propuesto para este compuesto es como agente farmacéutico terapéuticamente activo, las formas farmacéuticamente aceptables más estables del monohidrato del Compuesto A serán de gran interés.

MS

El polimorfismo puede caracterizarse como la capacidad de un compuesto para cristalizar en diferentes formas cristalinas, manteniendo el mismo tiempo la misma fórmula química. Un polimorfo cristalina de una sustancia farmacológica determinada es químicamente idéntica a cualquier otro polimorfo cristalino de esta sustancia farmacológica que contiene los mismos átomos unidos uno al otro de la misma manera, pero difiere en sus formas cristalinas, las cuales pueden afectar una o más propiedades físicas, tales como la estabilidad, solubilidad, punto de fusión, densidad de masa, propiedades de fluidos, biodisponibilidad, etc.

Tal como se usa a través de toda la memoria, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, se interpretarán con los siguientes significados:

"Paciente" incluye tanto a pacientes humanos como animales.

"Mamíferos" incluye seres humanos y otros animales mamíferos.

"Polimorfo" significa una forma cristalina de una sustancia que es distinta de otra forma cristalina, pero que comparte la misma fórmula química.

--- ... -- ~~—"Polimorfo de la invención" significa cualquiera de los cuatro polimorfos cristalinos Forma I-IV del monohidrato del Compuesto A, y no está limitado a un solo polimorfo sino que puede incluir más de una forma.~~

"Alcohol" significa un compuesto orgánico que contiene un grupo hidroxilo (-OH).

"Nitrilo" significa un compuesto orgánico que contiene un grupo $-C\equiv N$.

"Excipiente" significa una sustancia esencialmente inerte usada como diluyente o para dar forma o consistencia a una formulación.

"Eficaz" o "terapéuticamente eficaz" significa y describe un polimorfo de un compuesto o una composición de la presente invención que es eficaz como ligando receptor quimiocina y que por lo tanto produce el efecto terapéutico mejorador, inhibidor o preventivo deseado. "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" describe una cantidad de polimorfo o una composición

MPX

de la presente invención que es eficaz como ligando receptor quimiocina y que por lo tanto produce el efecto terapéutico mejorador, inhibidor o preventivo deseado.

Preparación de la muestra

Las *Formas I-IV* del Compuesto A fueron analizadas como un polvo seco para el análisis de difracción de rayos x en polvo ("PXRD"). Se analizaron las *Formas I, II y III* sin micronizarlas primero. La Forma IV fue analizada después de la micronización.

Se usó un micronizador para triturar y clasificar el material de la Forma IV. El micronizador trituró y clasificó el material del Compuesto A en una sola cámara única de poca profundidad. Se introdujo nitrógeno filtrado a través de chorros periféricos. Estos chorros se espaciaron a intervalos regulares alrededor de la periferia de la cámara de trituración. Durante la operación se generó un remolino de alta velocidad, y se inyectó el material del Compuesto A dentro del remolino cerca de la pared periférica. Fuertes gradientes de velocidad cerca del chorro provocaron que las partículas en suspensión chocaran y se redujeran entre sí por el impacto. Las partículas más pesadas sobredimensionadas se mantuvieron en el área de trituración por la fuerza centrífuga. El régimen de alimentación y la presión del gas triturador son los factores principales que controlan el tamaño de la partícula resultante. El gas triturador sale a través de una salida en la parte superior central de la cámara y arrastra el producto micronizado con el mismo dentro de la bolsa colectora. El material del Compuesto A es recogido en tambores doblemente forrados con bolsa de polietileno. La tanda fue micronizada a un régimen de alimentación de 100 g/min y a una presión de molienda de 275 kPa (40 psig) en un micronizador de 10,16 cm (4 pulgadas).

Las muestras fueron analizadas con una preparación mínima para evitar cualquier cambio de forma. Las muestras se frotaron ligeramente para tener la

148

seguridad de que no estarán aglomeradas. No se usaron ni solventes ni etapas de secado u otras preparaciones para estos análisis. Los datos de PXRD pueden identificar únicamente las formas polimórficas.

Difracción por rayos x en polvo

El difractómetro Bruker D8 (manufacturado en 2002) fue usado en los estudios de difracción en polvo por rayos x sobre polvo. En una configuración óptica paralela con un espejo focalizador de haces GÖBEL y un Detector Sensible a la Posición ("PSD") equipado con una hendidura en plataforma radial fija que se usó con una tapa de temperatura Anton Paar TTK450. La fuente de radiación es cobre ($K\alpha$). Las hendiduras de divergencia se fijaron a 0,6mm. El sostén de la muestra consistía en un bloque de latón con carga superior. Se usó rastreo rápido PSD para escanear desde $3,0^\circ$ a $69,9^\circ$. Los especímenes se cargaron sobre el sostenedor de la muestra y se nivelaron con una platina de vidrio de microscopio. La temperatura de la cámara de la muestra se fijó a 30°C bajo humedad ambiente y no se purgó con nitrógeno ni bajo vacío. La calibración del instrumento se verificó usando patrones de mica. Durante el escaneo, la medida de la etapa fue de 0,013 grados en toda la duración de las etapas de 2 segundos. Los análisis de los datos se llevaron a cabo usando software de análisis EVA versión 7.0.0.1, provisto por Bruker® escrito por SOCABIM ®. Los datos no se afinaron mediante el software y mientras que la búsqueda pico se efectuó con un umbral de 3.

Usando los métodos y el equipo descritos anteriormente, las *Formas I – IV* del Compuesto A se sometieron a análisis de PXRD. Se generaron patrones de PXRD y se exhibieron en las FIGS 1 – 4. La intensidad de los picos (ejes y- está en conteos por segundo) se graficaron versus el ángulo 2θ (el eje x- está en grados 2θ). Además, los datos se graficaron con conteos del detector normalizado para recolección de tiempo por etapa versus ángulo 2θ . Las locaciones pico (en el eje X 2θ) coincidentes con estos perfiles se exhiben en la Tabla 1. Las locaciones

mg

de estos picos PXRD son característicos de los polimorfos cristalinos de las Formas I – IV del Compuesto A.

TABLA 1

Posición Pico PXRD para las Formas I-IV del Compuesto A.

Forma I		Forma II		Forma III		Forma IV	
Locación pico (deg. 2θ)	Intensidad (Cps)	Locación pico (deg. 2θ)	Intensidad (Cps)	Locación pico (deg. 2θ)	Intensidad (Cps)	Locación pico (deg. 2θ)	Intensidad (Cps)
3.280	11328	3.205	2020	3.287	1384	3.35	1359
3.832	1484	6.54	10968	5.52	5845	3.971	1154
6.612	17385	8.742	14922	6.258	1584	6.8	2404
8.832	18353	9.328	11006	7.748	7923	8.708	7071
9.345	1230	10.97	584	9.118	14807	9.087	1491
9.983	883	11.471	392	9.632	6748	9.616	512
11.642	2643	12.101	1960	10.452	483	11.48	2128
12.018	2208	12.543	769	11.081	383	11.848	2298
12.551	2328	12.822	1350	13.145	2998	13.158	783
13.268	6017	13.145	6355	14.07	5081	13.545	2022
14.195	685	13.774	3441	14.384	2785	14.014	313
15.232	1331	14.768	817	15.083	4755	15.15	678
15.921	1820	15.79	4271	15.383	7925	15.843	2288
16.370	3250	16.104	1508	16.376	1706	16.957	2168
17.161	2379	17.13	1800	16.931	3003	17.524	3288
17.696	8306	17.872	15217	17.884	1884	18.114	1778
17.959	4931	18.748	12033	18.349	6974	18.623	1000
18.254	2255	19.263	4102	18.6	9640	19.335	2266
18.852	3577	19.78	4396	18.938	7057	20.407	1715
19.492	4935	20.166	8994	19.383	7682	21.079	3288
20.003	5410	20.507	2201	20.645	2861	21.569	741
20.248	7443	21.675	787	21.415	1858	22.387	1299
21.123	4989	22.023	1467	21.667	1475	23.348	810
21.581	1858	22.42	1394	22.187	4174	23.687	2040
22.473	1070	23.078	2332	22.786	2881	24.335	1030
23.063	2946	23.705	965	23.198	6709	24.948	1266
23.687	1548	24.229	1215	23.851	5987	25.425	926
24.904	1862	24.761	1491	24.883	2118	25.854	1240
25.438	1979	25.209	2937	25.336	1780	26.357	1546
26.580	8497	25.741	1402	25.682	2210	26.917	3247

150 

27.024	5901	26.648	9917	26.221	1613	27.29	1040
27.409	2024	27.305	4457	27.139	2199	28.307	2084
28.134	5093	27.941	2750	27.841	8986	29.028	625
28.931	2049	28.312	1354	29.031	1159	29.75	389
29.731	3445	29.182	1217	30.017	1604	30.428	512
30.637	1362	29.579	1151	30.931	1046	30.858	415
31.449	1482	31.253	2112	31.253	1276	32.883	902
31.829	997	32.286	1047	31.826	1704	33.242	763
33.156	2063	32.92	994	32.525	1155	34.091	663
33.855	1204	33.296	1435	33.928	1485	36.114	607
34.798	1020	34.475	1408	34.828	881	36.816	497
35.583	1199	35.123	1227	35.433	1003	37.961	493
36.958	1084	35.741	1310	36.242	1123	38.588	486
37.810	933	36.09	1071	37.026	908	39.748	483
38.817	840	36.901	728	37.452	760	41.38	2000
40.589	1039	38.098	794	38.844	1107	42.436	857
41.372	1372	39.353	748	39.479	878	43.004	4192
42.475	1130	40.098	859	40.007	939	44.097	4109
43.001	2527	40.312	896	41.379	1690	44.854	1216
44.092	2754	41.364	1557	42.377	1017	46.225	1611
44.898	1214	42.445	988	43.005	3041	50.107	2355
46.221	1470	42.997	3142	44.086	3147	51.431	1359
47.635	822	44.101	3187	44.847	1085	52.345	835
50.105	1587	44.842	1197	46.228	1349		
51.428	1142	45.487	1029	47.127	789		
52.349	819	46.218	1396	50.101	1718		
56.023	547	48.074	577	51.439	1118		
		50.099	1841	52.343	861		
		51.439	1148	54.953	469		
		52.346	772	58.52	459		
		54.928	526				

A partir de las locaciones pico PXRD exhibidas en la Tabla 1, pueden seleccionarse las locaciones pico más características de cada polimorfo, y pueden agruparse por la intensidad relativa de manera de distinguir convenientemente la estructura cristalina de las otras.

Dicha selección de picos únicos se exhibe en la Tabla 2. Por lo tanto, por ejemplo, la estructura cristalina de la *Forma I* del Compuesto A puede identificarse por el Grupo de Locación N° 1 Pico, que consiste en cuatro locaciones pico PXRD

151
181

de características. Alternativamente, la estructura cristalina de la *Forma I* del Compuesto A puede identificarse por la locación pico de Grupo N° 2, que consiste en las cuatro locaciones pico PXRD características del Grupo N° 1, y cuatro locaciones pico adicionales. Alternativamente, la estructura cristalina *Forma I* del Compuesto A puede identificarse por la locación pico o Grupo N° 3 que consiste en las 8 locaciones pico PXRD características del Grupo N° 2 y cuatro locaciones pico adicionales. Este esquema se aplica a todas las cuatro formas polimórficas para identificarlas y para distinguir una forma de la otra.

TABLA 2

Locaciones Pico PXRD características para las *Formas I-IV* del Compuesto A

Locación Pico Grupo No	Locaciones Pico (grados 2 θ)			
	<i>Forma I</i>	<i>Forma II</i>	<i>Forma III</i>	<i>Forma IV</i>
1	6.612	9.328	7.748	11.46
	8.832	13.774	18.349	43.004
	27.024	19.78	23.198	44.097
	28.134	27.305	23.851	50.107
2	6.612	9.328	7.748	11.46
	8.832	13.145	9.632	11.848
	13.268	13.774	14.07	15.643
	17.696	15.79	15.383	16.957
	19.492	17.872	18.349	17.524
	20.003	18.748	23.198	43.004
	27.024	19.78	23.851	44.097
	28.134	27.305	27.841	50.107
3	6.612	8.742	7.748	8.706
	8.832	9.328	9.118	11.46
	13.268	13.145	9.632	11.848
	17.696	13.774	14.07	15.643
	17.959	15.79	15.383	16.957
	19.492	17.872	18.349	17.524
	20.003	18.748	18.6	19.335
	20.246	19.263	18.938	21.079
	21.123	19.78	19.383	26.917
	26.58	20.166	23.198	43.004

152

	27.024	26.648	23.851	44.097
	28.134	27.305	27.841	50.107

Los expertos en la materia reconocerán que las mediciones de las locaciones pico características PXRD para una forma cristalina determinada del mismo compuesto variará según un margen de error. Dicha variación puede introducirse por las diferencias en la preparación de la muestra, la instrumentación o la técnica analítica entre otros factores. Las mediciones de las locaciones pico individuales pueden variar en menor grado, debido por ejemplo a variaciones de la densidad de las muestras cargadas.

Síntesis de las Formas Polimórficas

Forma I

La *Forma I* del Compuesto A es una forma neutra con una relación molar de 1.1 de hidrato agua. Se preparó por cristalización del Compuesto A neutro amorfo a partir de una mezcla de un alcohol y agua, en algunas realizaciones, el alcohol es metanol o etanol. El Compuesto A amorfo se disolvió en una cantidad mínima de metanol o etanol a temperatura ambiente. Se agregó agua por goteo hasta que la solución se enturbió, después de lo cual se agregó alcohol para aclarar la solución. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche hasta que se formó un sólido. El precipitado se recogió por filtración. El perfil de PXRD de la *Forma I* cristalizada a partir de una mezcla de etanol/agua se exhibe en la FIG. 1.

La *Forma I* del Compuesto A se preparó también por cristalización del Compuesto A neutro amorfo a partir de metanol de calidad comercial (no anhidro). El Compuesto A amorfo se disolvió en una cantidad mínima de metanol a temperatura ambiente, y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente y se concentró a través de evaporación hasta que se formaron los materiales sólidos. El precipitado se recogió por filtración.

53

Forma II:

La *Forma II* del Compuesto A es una forma neutra con una relación molar de 1:1 de hidrato agua. Se preparó mezclando la *Forma I* del Compuesto A en un solvente orgánico en forma de una suspensión a temperatura ambiente. En algunas realizaciones el solvente orgánico es cloruro de metileno o acetona. La conversión a la *Forma II* se produce espontáneamente. El perfil PXRD de la *Forma II* cristalizó a partir de una suspensión de la *Forma I* y el cloruro de metileno se exhibe en la FIG. 2.

Forma III:

La *Forma II* del Compuesto A es una forma neutra con una relación molar de 1:1 de hidrato agua. Se preparó por cristalización de la forma neutra amorfa del Compuesto A a partir de una mezcla de un solvente orgánico y agua a temperatura elevada. Preferiblemente el solvente orgánico es n-propanol. El procedimiento se describe a continuación:

~~... --- Aproximadamente 6 g del Compuesto A sólido amorfo no micronizado se~~ disolvieron en 45 mL-n-propanol, por calentamiento bajo un manto calefactor bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron en porciones aproximadamente 80 ml de agua hasta que se detectó precipitación. Se agregaron otros 20 ml de n-propanol a la suspensión y la mezcla se calentó a 70°C. El manto calefactor se extrajo y se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante la noche y se filtró y se lavó con 4:1 de H₂O/n-propanol. El sólido se secó al vacío a 40°C. El perfil PXRD de la *Forma III* cristalizada a partir de un Compuesto A amorfo no micronizado, y una mezcla de n-propanol/agua se exhiben en la FIG. 3.

Forma IV

La *Forma IV* del Compuesto A es una forma neutra con una relación molar de 1:1 de agua hidratada. Se preparó mezclando la *Forma I* del Compuesto A en acetonitrilo o bien en n-propanol en forma de una suspensión a temperatura

19/1

ambiente. La conversión a la *Forma IV* ocurre espontáneamente. A gran escala, se preparó por el procedimiento que se describe a continuación:

En un frasco de fondo redondo de tres cuellos, de cinco litros, equipado con agitador mecánico, con termocupla y condensador de reflujo, se cargaron 200 g del monohidrato de forma neutra del Compuesto A, 2,2 L de n-propanol y 2,0 L de agua. La suspensión se agitó y calentó hasta 70°C para disolver todos los sólidos. Luego la solución se enfrió a 60°C y se cargaron semillas de la *Forma IV* (aproximadamente 0,5 g). La mezcla se agitó a una temperatura comprendida entre 58 y 60°C durante 4 horas mientras se dejaba precipitar el producto. La mezcla se enfrió luego a 50°C durante una hora y se agitó a esa temperatura durante la noche. La tanda se enfrió adicionalmente a una temperatura comprendida entre 5 y 10°C durante 3 horas. El producto se recogió por filtración y se secó en un horno al vacío a 50°C durante 10 horas. La recuperación fue de 180,4 g (90,2%). El análisis de PXRD se exhibe en la FIG. 4 y muestra cristales puros de *Forma IV*.

En los procedimientos anteriores para la preparación de las *Formas III y IV*, la forma del Compuesto A usada como material de partida puede ser alternativamente amorfa, las *Formas I-IV* o cualquier combinación de las mismas.

Pureza Polimórfica

Preferiblemente, las *Formas I-IV* polimorfas cristalinas de un monohidrato del Compuesto A están sustancialmente libres de impurezas químicas (por ejemplo, productos secundarios generados durante la preparación de los polimorfos), y otras formas polimórficas cristalinas. "Sustancialmente libre" de impurezas químicas para los propósitos de esta invención, significa menos de o igual a aproximadamente 5% p/p de impurezas químicas, preferiblemente, menos de o igual a aproximadamente 3% p/p de impurezas químicas, y más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 2% p/p de impurezas

155

químicas e incluso más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente 1% p/p de impurezas químicas. El término "purificado" o " en forma purificada" para un polimorfo se refiere al estado físico de dicho polimorfo después de obtenerlo a partir de un proceso o procesos de purificación descritos aquí o que son bien conocidos por los expertos en la materia con pureza suficiente para que sea caracterizable mediante técnicas analíticas convencionales tal como las aquí descritas o que son bien conocidas por los expertos en la materia. Las formas purificadas de las *Formas I-IV* polimórficas cristalinas del monohidrato del Compuesto A están sustancialmente libres de impurezas químicas.

Composiciones Farmacéuticas

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los polimorfos descritos en esta invención, los portadores inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

— Los polvos y las tabletas pueden estar constituidos por desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95% de ingrediente activo. Los portadores sólidos apropiados son conocidos en el arte, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólida apropiadas para administración oral. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y los métodos de manufactura para varias composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes u opacantes

156

para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvos, y los cuales pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Asimismo se incluyen las preparaciones de forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco tiempo antes de su uso, a las preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los polimorfos de la invención pueden ser también liberables transgénicamente. La composición transdérmica puede tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y/o puede estar incluida en un parche transdérmico del tipo de matriz o reservorio que son convencionales en el arte para este propósito.

En algunas realizaciones, el polimorfo de la invención se administra por vía oral.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño apropiado que contienen las cantidades apropiadas de componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

Dosis

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o puede ajustarse a desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 750 mg, más preferiblemente desde aproximadamente

LSX

0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg, y aún más preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 250 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia en la materia. Por razones de conveniencia, la dosis total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día de acuerdo a lo requerido.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o de las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, se regulará de acuerdo con la opinión del médico de cabecera, considerando factores tales como la edad, el estado físico y el peso del paciente así como también la gravedad de los síntomas que se deben tratar. Un régimen de dosificación diaria típico recomendado para administración oral puede estar comprendido entre desde aproximadamente 0,04 mg/día hasta aproximadamente 4000 mg/día, dividido en una hasta cuatro dosis.

Co-formulaciones

En algunas realizaciones del tratamiento de cáncer, por lo menos uno de los polimorfos descritos aquí se administra en combinación con uno de los siguientes agentes antineoplásticos: gemcitabina, paclitaxel (Taxol), 5-Fluorurcil (5-FU), ciclofosfamida (Cytosan®), temozolomida, o Vincristina.

Las clases de compuestos que pueden usarse como agente quimioterapéutico (agente antineoplástico) incluyen: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (Incluyendo análogos sintéticos), y sintéticos. Ejemplos de compuestos dentro de estas clases son los que se dan a continuación.

158

Agentes alquilantes (incluyendo mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triacenos): mostaza de Uracilo, Clometina, Ciclofosfamida (Cytosan®), Ifosfamida, Melfalan, Clorambucilo, Pipobromano, Trietilen-melamina, Trietilentiofosforamina, Busulfano, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, y Temozolomida.

Antimetabolitos (incluyendo antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa): Metotrexato, 5-Fluoruracilo, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina, y Gemcitabina.

Productos naturales y sus derivados (incluyendo alcaloides vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas, y epipodofilotoxinas): Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, paclitaxel (paclitaxel es comercialmente obtenible como Taxol® y se describe en forma más detallada a continuación en la subsección

-----**"Agentes que afectan microtubulos"**), Mitramicina, Deoxico-formicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Interferones (especialmente IFN- α), Etoposida, y Teniposida.

Hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos): 17 α -Ethinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Tamoxifen, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, y Zoladex.

Sintéticos (incluyendo complejos inorgánicos tales como complejos de coordinación de platino): Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, y Hexametilmelamina.

159

Los métodos para una administración segura y eficaz de la mayor parte de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración se describe en la literatura convencional. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos ha sido descrita en "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo., 2002 edición (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

En una realización, la presente invención provee un método para el tratamiento de cáncer, que comprende administrar, concurrente o secuencialmente, una cantidad eficaz de por lo menos uno de los polimorfos descritos aquí y un agente que afecta a los microtubos, por ejemplo, paclitaxel.

Otra realización de la invención está dirigida a un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita en forma concurrente o secuencialmente una cantidad terapéuticamente eficaz de

~~(a) por lo menos uno de los polimorfos descritos aquí, y (b) un agente antineoplástico, un agente que afecta los microtubulos, o un agente anti-angiogénico.~~

Tal como se usa aquí, un agente que afecta a los microtubulos es un compuesto que interfiere con la mitosis celular, es decir, que tiene un efecto anti-mitótico, afectando la formación y/o la acción de los microtubulos. Dichos agentes pueden ser por ejemplo agentes estabilizadores de microtubulos o agentes que interrumpen la formación de los microtubulos.

Los agentes que afectan los microtubulos y que son útiles en la invención son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen pero no están limitados a: alocolquicina (NSC 406042), Halicondrina B (NSC 609395), colquicina (NSC 757), derivados de colquicina (por ejemplo., NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel

160

(Taxol[®], NSC 125973), derivados de Taxol[®] (por ejemplo, derivados (por ejemplo., NSC 608832), tiocolquicina (NSC 361792), tritil cisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilon A, epotilon, y discodermolida (ver Service, (1996) *Science*, 274:2009) estramustina, nocodazol, MAP4, y similares. Ejemplos de dichos agentes han sido descriptos también en la literatura científica y de patentes, ver, por ejemplo, Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

En algunas realizaciones, los agentes son compuestos con actividad similar a la del paclitaxel. Estos incluyen pero no están limitados a paclitaxel y derivados de paclitaxel (compuestos similares a paclitaxel) y análogos. El paclitaxel y sus derivados están disponibles comercialmente. Además, los métodos para preparar paclitaxel y los derivados de paclitaxel y sus análogos son bien conocidos por los expertos en la materia (ver por ejemplo, patentes norteamericanas Nos: 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 5.478.854; 5.478.736; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972; y 5.296.506).

Más específicamente, el término "paclitaxel" tal como se usa aquí se refiere al fármaco comercialmente obtenible como Taxol[®] (NSC número: 125973). El Taxol[®] inhibe la replicación de las células eucarióticas, mejorando la polimerización de las porciones tubulina en haces de microtubulos estabilizados que son incapaces de reorganizarse en las estructuras apropiadas para la mitosis. Entre los muchos fármacos quimioterapéuticamente disponibles, el paclitaxel ha generado interés debido a su eficacia en pruebas clínicas contra tumores refractarios a los fármacos incluyendo tumores de las glándulas mamarias y de

161

los ovarios (Hawkins (1992) *Oncology*, 6: 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

Los agentes adicionales que afectan los microtubulos pueden verificarse usando uno de los muchos ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo, un ensayo semi-automático que mide la actividad polimerizadora de tubulina de los análogos de paclitaxel, en combinación con un ensayo celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear las células en la mitosis (ver Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41:37-47).

Generalmente, la actividad de un compuesto de ensayo se determina poniendo en contacto una célula con ese compuesto y determinando si la célula se quebrará o no, en particular a través de la inhibición de un evento mitótico. Dicha inhibición puede intermediarse por la desorganización del aparato mitótico, por ejemplo, la desorganización de la formación normal del eje. Las células en las cuales se interrumpe la mitosis pueden caracterizarse por la morfología alterada (por ejemplo compactación microtubular, cantidad incrementada de cromosomas, etc.

Los compuestos con actividad de polimerización de tubulina pueden rastrearse *in vitro*. En una realización preferida los compuestos son rastreados contra células WR21 cultivadas (derivadas de la línea de ratones 69-2) para la inhibición de la proliferación y/o para la morfología celular alterada, en particular, para la compactación microtubular. El rastreo in vivo de los compuestos positivos al ensayo puede efectuarse usando ratones atímicos dadores de células tumorales WR21. Protocolos detallados de estos métodos de ensayo han sido descritos por Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2):145-150.

Otros métodos de compuesto de rastreo de compuestos para determinar la actividad deseada son bien conocidos por los expertos en la materia. Típicamente dichos ensayos involucran ensayos para la inhibición del ensamblado

microtubular y/o el desensamblado. Los ensayos para el ensamblado microtubular han sido descritos por ejemplo, por Gaskin *et al.* (1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758. La Patente Norteamericana No. 5.569.720 proveen también los ensayos *in vitro* e *in vivo* con actividad de tipo paclitaxel.

Los métodos para una administración segura y eficaz de los agentes que afectan los microtubulos, antes mencionados, son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración ha sido descrita en la literatura convencional. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos ha sido descrita en "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo., 1996 edición (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

La cantidad y frecuencia de administración de los polimorfos de la invención y de los agentes quimioterapéuticos y/o la terapia de radiación se regulará de acuerdo con el clínico (médico) considerando factores tales como la ~~edad, el estado físico, el peso del paciente, y así como también la gravedad de la~~ enfermedad tratada. Un régimen de dosificación de los polimorfos de la invención puede ser una administración oral de desde 10 mg a 2000 mg/día, preferiblemente, 10 a 1000 mg/día, más preferiblemente 50 a 600 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas (preferiblemente dos) para bloquear el desarrollo del tumor. Puede usarse también terapia intermitente (por ejemplo, una de cada 3 semanas, o tres de cuatro semanas).

El agente quimioterapéutico y/o la terapia de radiación pueden administrarse de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en el arte. Resultará aparente para los expertos en la materia que la administración del agente quimioterapéutico y/o la terapia de radiación pueden variar dependiendo de la enfermedad que se está tratando y de los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o la terapia de radiación en esa enfermedad. Asimismo, de

63

acuerdo con los conocimientos del clínico experto, los protocolos terapéuticos, (por ejemplo las cantidades de dosificación y los tiempos de la administración), pueden variar teniendo en cuenta dos de los agentes terapéuticos administrados que se han observado (es decir, radiación o agente antineoplástico), en el paciente y teniendo en cuenta las respuestas a los agentes terapéuticos administrados que se observaron en la enfermedad.

En los métodos de esta invención, el polimorfo de la invención se administra concurrentemente o secuencialmente con un agente quimioterapéutico y/o radiación. Por lo tanto no es necesario, que por ejemplo, el agente quimioterapéutico y el polimorfo de la invención o la radiación y el polimorfo de la invención se administren simultáneamente o esencialmente en forma simultánea. La ventaja de una administración simultánea o esencialmente simultánea está dentro de la determinación del clínico experto.

Asimismo, en general, el polimorfo de la invención y el agente ~~quimioterapéutico no deben ser administrados en la misma composición~~ farmacéutica, y pueden, debido a las diferentes características físicas y químicas, ser administrados por vías diferentes. Por ejemplo el polimorfo de la invención puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles del mismo en la sangre, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y de la conveniencia de administración, cuando es posible, en la misma composición farmacéutica, está dentro del conocimiento del clínico. La administración clínica puede efectuarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en el arte, y luego, en base a los efectos observados, el clínico experto puede modificar las dosis, los modos de administración y los tiempos de administración.

16M

La elección particular del polimorfo de la invención, y del agente quimioterapéutico y/o la radiación dependerán del diagnóstico de los médicos de cabecera y su opinión sobre el estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.

Los polimorfos de la invención y el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse concurrentemente (por ejemplo simultáneamente, y esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento, o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, del estado del paciente y de la elección real del agente quimioterapéutico y/o la radiación que deben administrarse conjuntamente (es decir, en un solo protocolo de tratamiento) con el polimorfo de la invención.

Si el polimorfo de la invención, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación no se administran simultáneamente o esencialmente simultáneamente, entonces el orden de administración inicial del polimorfo de la invención, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden no ser importantes. Por lo tanto el polimorfo de la invención puede administrarse primero seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación, el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse primero seguido de la administración del polimorfo de la invención. Esta administración alternativa puede repetirse durante un protocolo de tratamiento único. La determinación del orden de administración y la cantidad de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante el protocolo de tratamiento está dentro del conocimiento del médico después de la evaluación de la enfermedad que se está tratando y del estado de paciente.

Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o la radiación pueden administrarse primero, especialmente si es un agente citotóxico, y luego puede continuarse el tratamiento con la administración del polimorfo de la invención

163

seguido, cuando se determina que es ventajoso, mediante la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación, etc, hasta que se completa el protocolo de tratamiento.

Los polimorfos de la invención pueden ser también útiles en el tratamiento del dolor asociado con una enfermedad intermedlada por quimiocina. Dicho dolor puede describirse o asociarse con los siguientes: dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, inflamación aguda, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis atópica, asma, COPD, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, apoplejía, lesiones de reperfusión renal y cardíaca, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzhemeir, reacción de injerto versus huésped, rechazos a los aloinjertos, malaria, síndrome de ahogo respiratorio agudo, reacción de hipersensibilidad de tipo demorado, aterosclerosis, isquemia cardíaca y cerebral, osteoartritis, esclerosis múltiple, restenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus de herpes, virus de hepatitis, HIV, Sarcoma de Kaposi, virus asociados, meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, pruritis, disfunción multiorgánica, trauma, distensión muscular, esquiñes, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesiones cerebrales traumáticas, tumores del SNC, hemorragias subaracnoides, traumas post-quirúrgicos, neumonías intersticiales, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis crónica y aguda, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad angiogénica ocular, inflamación ocular, retinopatía de prematurez, retinopatía diabética, degeneración macular de tipo húmedo preferido y neovascularización comeal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenal, enfermedad celiaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo

de aire, hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquioectasias, bronconeumonía, bronconeumonía restrictiva, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, tos, disnea, enfisema, hiperapnea, hiperdistensión, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria y continua (CAPD), erlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias inferiores, incompatibilidad de ventilación-perfusión, sello asmático, resfrió, gota, enfermedad alcohólica hepática, lupus, terapia de quemaduras, periodontitis, lesiones de reperfusión de transplantes y rechazo precoz a los transplantes e inflamación crónica.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de una afección o enfermedad intermediada por CXCR1 y/o CXCR2 seleccionado del grupo que consiste en: dolor (por ejemplo dolor agudo, dolor inflamatorio agudo, ~~dolor inflamatorio crónico, y dolor neuropático~~), inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis atópica, asma, COPD, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, enfermedad inflamatoria del Intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, apoplejía, lesiones por reperfusión isquémica, lesiones por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzhemeir, reacción de injerto versus huésped (es decir enfermedad de injerto versus huésped), rechazos a los aloinjertos (por ejemplo rechazo agudo a los aloinjertos, y rechazo crónico a los aloinjertos), malaria, síndrome de ahogo respiratorio agudo, reacción de hiperreactividad de tipo demorado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardiaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, restenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus de herpes, virus de hepatitis, HIV, virus asociados con

167

Sarcoma de Kaposi (es decir, sarcoma de Kaposi), meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, prurito, disfunción multiorgánica, trauma, distensión muscular, esquinces, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesiones cerebrales traumáticas, tumores del SNC, hemorragias subaracnoides, traumas post-quirúrgicos, neumonías intersticiales, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis crónica y aguda, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad angiogénica ocular, inflamación ocular, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, degeneración macular de tipo húmedo preferido y neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenal, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hiperreactividad de las vías respiratorias (es decir, hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquioectasias, bronconeumonía, bronconeumonía restrictiva, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, tos, disnea, enfisema, hiperapnea, hiperdistensión, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria y continua (CAPD), erlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias inferiores, incompatibilidad de ventilación-perfusión, sello asmático, resfrios, gota, enfermedad alcohólica hepática, lupus, terapia de quemaduras (es decir el tratamiento de quemaduras), periodontitis, cáncer, lesiones por reperfusión de trasplantes y rechazo precoz a los trasplantes (por ejemplo rechazo agudo a los aloinjertos) en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos uno de los polimorfos de la invención.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno intermediado por CCR7 seleccionado del grupo que

AGB

consiste en: dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático), inflamación aguda, inflamación crónica, rechazo agudo a los aloinjertos, síndrome de ahogo respiratorio agudo, enfermedad respiratoria de adultos, hiperreactividad de las vías respiratorias, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad ocular angiogénica, síndrome de antifosfolípidos, anemia aplásica, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, sordera autoinmunitaria (incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Meniere), síndromes hemolíticos autoinmunitarios, hepatitis autoinmunitaria, neuropatía autoinmunitaria, deficiencias ováricas autoinmunitarias, otitis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, bronconeumonía, síndrome de bronconeumonía restrictiva, pemfigoide vesicular, terapia de quemadura (es decir tratamiento de las quemaduras), cáncer, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, rechazo crónico a los aloinjertos, vasculopatía crónica a los aloinjertos, bronquitis crónica, ~~polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, sinusitis crónica, cirrosis,~~ vasculitis de SNC, COPD, neumonía cardíaca, enfermedad de Crohn, crioglobulinemia, otitis inducida por cristales, reacciones de hipersensibilidad de tipo demorado, dermatomiositis, diabetes, retinopatía diabética, autoinmunidad inducida por fármacos, disnea, enfisema, epidermolisis vesicular adquirida, endometriosis, enfermedad fibróticas, gastritis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedad de Graves, enfermedad de Guillan Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con hepatitis, síndromes de autoinmunidad relacionada con HIV y desordenes hematológicos, inflamación inducida por hiperoxia, hiperapnea, hiperdistensión, hipofitis, hipoxia, púrpura trombocítica idiopática, enfermedades inflamatorias del intestino, cistitis intersticial, neumonitis intersticial, artritis juvenil, histiocititis de células de Langerhan, liquen plano, autoinmunidad inducida por metales,

169

esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndromes mielodisplásicos, miocarditis incluyendo miocarditis viral, miositis, neuropatías (incluyendo, por ejemplo neuropatía de IgA, neuropatía membranosa, neuropatía idiópática), síndrome nefrítico, inflamación ocular, neuritis óptica, osteoartritis, pancreatitis, hemoglobulinemia nocturna paroxismal, hemoglobulinemia, pénfigo, polimialgia, polimiositis, autoinmunidad post-infecciosa, fibrosis pulmonar, cirrosis biliar primaria, psoriasis, prurito, artritis reumatoidea, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, lesiones isquémicas, restenosis, sarcoidosis, escleritis, escleroderma, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunitarias (tales como por ejemplo anemia), enfermedad autoinmunitaria asociada con implantes de siliconas, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, trombocitopenia, trombosis, mielitis transversal, nefritis tubulointersticial, colitis ulcerativa, uveítis, vasculitis y síndrome de vasculitis (tales como por ejemplo arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener), y vitiligo en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo de la invención.

Esta invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad intermediada por quimiocina en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente por lo menos un (usualmente 1) polimorfo de la invención en combinación con por lo menos otro (usualmente 1) medicamento (por ejemplo una droga, un agente, o un terapéutico) seleccionado del grupo que consiste en:

- a) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad;
- b) fármacos antiinflamatorios no esteroideos;
- c) inhibidores selectivos de COX-2;
- d) inhibidores de COX-1;

120

- e) inmunosupresores;
- f) esteroides;
- g) modificadores de la respuesta biológica; y
- h) otros agentes antiinflamatorios o terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades intermediadas por quimiocina.

Los medicamentos previamente mencionados pueden usarse conjuntamente con por lo menos un polimorfo de la invención para el tratamiento del dolor.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de una enfermedad pulmonar (por ejemplo, COPD, asma o fibrosis quística) en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo de la invención en combinación con por lo menos un (usualmente 1) compuesto seleccionado del grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de 5-

~~lipooxigenasa, agonistas adrenoreceptores de β -2, antagonistas muscarínicos de M1, antagonistas muscarínicos de M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB4, antagonistas de cisteinil leucotrieno, broncodiladores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de H3, agonistas de dopamina, agonistas adenosina A2, antagonista NK1 y NK2, agonistas GABA-b, agnistas nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de la molécula de la adhesión y hormonas del crecimiento.~~

Esta invención provee también un método para el tratamiento de esclerosis múltiple, en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende

121

administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos (usualmente 1) polimorfo de la invención, en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acetato de glatiramero, glucocorticoides, metotrexato, azotioquina, mitoxantrona, inhibidores de quimiocina y agentes selectivos de CB2.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un (usualmente 1) polimorfo de la invención, en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferon, acetato de glatiramero, y prednisona.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de la artritis reumatoidea en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende ~~administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo~~ menos un (usualmente 1) polimorfo de la invención.

Alternativamente dicho tratamiento puede comprender además administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX, inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato, ciclosporina, leflunimida y sulfasalazina), esteroides (por ejemplo, betametasona, cortisona y dexametasona), inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- α , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos apropiados para el tratamiento de artritis reumatoidea.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de la apoplejía y lesiones por reperfusión isquémica en un paciente que necesita dicho

122

tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un polimorfo de la invención, en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en trombolíticos (por ejemplo, tenecteplasa, TPAm alteplasa), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, gpIIb, IIIa), antagonistas (por ejemplo, abciximab y eptifibatide), anticoagulantes (por ejemplo, heparina), y otros compuestos apropiados para el tratamiento de artritis reumatoidea.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de psoriasis en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un (usualmente 1) polimorfo de la invención, en combinación con por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato, ciclosporina, leflunimida, y sulfasalazina), esteroides (por ejemplo, β -metasona) y compuestos anti-TNF- α (por ejemplo, etanercept e infliximab).

~~Esta invención provee también un método para el tratamiento de COPD en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un (usualmente 1) polimorfo de la invención.~~

Esta invención provee también un método para el tratamiento de artritis en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un (usualmente 1) polimorfo de la invención.

Esta invención provee también un método para el tratamiento de osteoartritis en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un (usualmente 1) polimorfo de la invención.

De acuerdo con su experiencia y conocimientos, el médico de cabecera puede modificar cada protocolo para la administración de un component (agente terapéutico-, es decir, el polimorfo, el agente quimioterapéutico o la radiación de la invención), para el tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que prosigue dicho tratamiento.

El médico de cabecera, al juzgar si el tratamiento es eficaz en las dosis administradas considerará el bienestar general del paciente así como también signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor, el encogimiento real del tumor o la inhibición de la metástasis. De esta manera el tumor puede medirse por método convencionales tales como estudios radiológicos, por ejemplo CAT o rastreo de MRI, y pueden usarse mediciones sucesivas para juzgar si el crecimiento del tumor se ha retardado e incluso si se ha invertido. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor y el mejoramiento general del estado del paciente pueden usarse para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

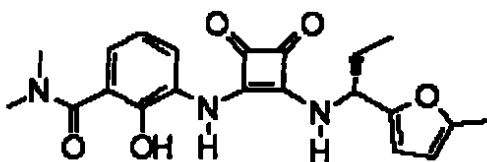
Aparte de lo que se muestra en los ejemplos operativos o lo que se indica en otra forma, todas las cantidades usadas en la memoria y reivindicaciones expresan las cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc, se consideran modificadas en todos los casos por la expresión "aproximadamente". La precedente descripción no detalla todas las modificaciones y variaciones de la invención. Los expertos en la materia podrán apreciar que pueden efectuarse cambios en las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del concepto de la invención. Se entiende por lo tanto que la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas anteriormente, sino que cubre modificaciones que están dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

12/11

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un polimorfo cristalino de un monohidrato de un compuesto A de la fórmula:



en la cual dicho polimorfo está seleccionado del grupo que consiste en:

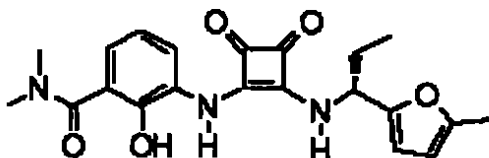
Forma I que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 1; - - - - -

Forma II que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 2;

Forma III que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 3; y

Forma IV que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo sustancialmente igual al patrón que se muestra en la FIG 4.

2. Un polimorfo cristalino de *Forma I* de un monohidrato de un Compuesto A de la fórmula:



128

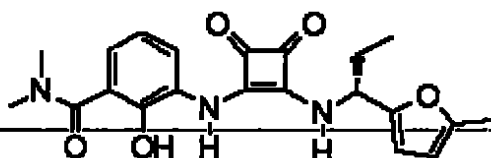
que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 6.612, 8.832, 27.024 y 28.134 grados 2 θ .

3. El polimorfo cristalino de la reivindicación 2, que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 6.612, 8.832, 13.268, 17.696, 19.492, 20.003, 27.024 y 28.134 grados 2 θ .

4. El polimorfo cristalino de la reivindicación 2, exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 6.612, 8.832, 13.268, 17.696, 17.959, 19.492, 20.003, 20.246, 21.123, 26.580, 27.024 y 28.134 grados 2 θ .

5. El polimorfo cristalino de *Forma I* de la reivindicación 1.

6. Un polimorfo cristalino de *Forma II* de un monohidrato de un Compuesto A de fórmula:



que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 9.328, 13.774, 19.78 y 27.305 grados 2 θ .

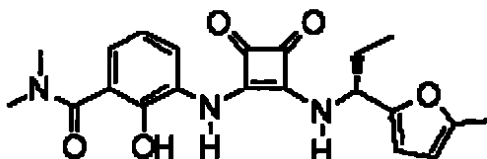
7. El polimorfo cristalino de *Forma II* de la reivindicación 6, que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.78 y 27.305 grados 2 θ .

8. El polimorfo cristalino de *Forma II* de la reivindicación 6, que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de picos característicos de 8.742, 9.328, 13.145, 13.774, 15.79, 17.872, 18.748, 19.263, 19.78, 20.166, 26.648 y 27.305 grados 2 θ .

176

9. El polimorfo cristalino de *Forma II* de la reivindicación 1.

10. Un polimorfo cristalino de *Forma III* de un monohidrato del Compuesto A de la fórmula:



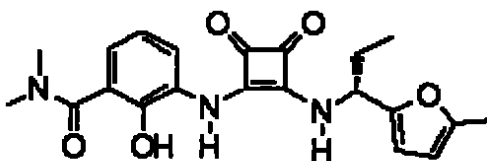
que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de pico características de 7.748, 18.349, 23.198 y 23.851 grados 2 θ .

11. El polimorfo cristalino de *Forma III* de la reivindicación 10 que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tienen locaciones de pico características de 7.748, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 23.198, 23.851 y 27.841 grados 2 θ .

12. El polimorfo cristalino de *Forma III* de la reivindicación 10, que exhibe ~~un patrón de difracción de rayos x en polvo~~ que tienen locaciones de pico características de 7.748, 9.118, 9.632, 14.07, 15.383, 18.349, 18.6, 18.938, 19.383, 23.198, 23.851 y 27.841 grados 2 θ .

13. El polimorfo cristalino de *Forma III* de la reivindicación 1.

14. Un polimorfo cristalino de *Forma IV* de un monohidrato del Compuesto A de la fórmula:



127

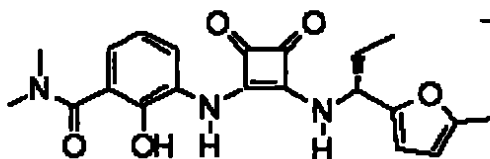
que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene locaciones de pico características de 11.46, 43.004, 44.097 y 50.107 grados 2 θ .

15. El polimorfo cristalino de *Forma VI* de la reivindicación 14 que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tienen locaciones de pico características de 11.46, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 43.004, 44.097 y 50.107 grados 2 θ .

16. El polimorfo cristalino de *Forma IV* de la reivindicación 14 que exhibe un patrón de difracción de rayos x en polvo que tienen locaciones de pico características de 8.706, 11.46, 11.848, 15.643, 16.957, 17.524, 19.335, 21.079, 26.917, 43.004, 44.097 y 50.107 grados 2 θ .

17. El polimorfo cristalino de *Forma IV* de la reivindicación 1.

18. Un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma I* de la reivindicación 1 a partir de un compuesto amorfo A:



que comprende las etapas de:

- mezclar el compuesto A amorfo a temperatura ambiente en una primera mezcla de alcohol y agua para formar una segunda mezcla;
- agregar agua por goteo hasta que la segunda mezcla se enturbie;
- agregar el solvente orgánico por goteo hasta que la segunda mezcla se aclare, y
- dejar en reposo la segunda mezcla a temperatura ambiente hasta que precipiten los cristales de *Forma I*.

19. El procedimiento de la reivindicación 18, donde el alcohol es metanol.

28

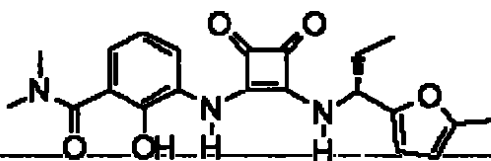
20. El procedimiento de la reivindicación 18, donde el alcohol es etanol.

21. Un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma II* de la reivindicación 1 a partir de la *Forma I* de la reivindicación 1 que comprende la etapa de mezclar el material de *Forma I* con un solvente orgánico en forma de una suspensión a temperatura ambiente hasta que precipitan los cristales de *Forma II*.

22. El procedimiento de la reivindicación 21 donde el solvente orgánico es cloruro de metileno.

23. 22. El procedimiento de la reivindicación 21 donde el solvente orgánico es acetona.

24. El procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma III* de la reivindicación 1 a partir del Compuesto A:



que comprende las etapas de:

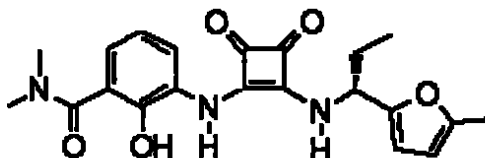
- mezclar el Compuesto A a temperatura elevada con una primera cantidad de un solvente orgánico para formar una mezcla;
- agregar agua en porciones hasta que se detecta un precipitado;
- agregar una segunda cantidad de solvente orgánico;
- calentar la mezcla hasta aproximadamente 70°C; y
- dejar reposar la mezcla a temperatura ambiente hasta que precipitan los cristales de *Forma III*.

25. El procedimiento de la reivindicación 24 en el cual el solvente orgánico es n-propanol.

179

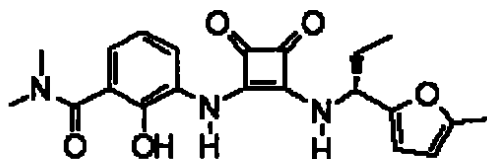
26. El procedimiento de la reivindicación 24 en el cual la relación de la primera cantidad a la segunda cantidad es de aproximadamente 2:1.

27. Un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma IV* de la reivindicación 1 a partir del Compuesto A.



que comprende la etapa de mezclar el material del Compuesto A con acetonitrilo como suspensión a temperatura ambiente hasta que precipitan cristales de *Forma IV*.

28. Un procedimiento para preparar el polimorfo de *Forma IV* de la reivindicación 1 a partir del Compuesto A.



que comprende las etapas de:

- mezclar el material del Compuesto A con una primera mezcla de n-propanol y agua para formar una segunda mezcla;
- agitar dicha segunda mezcla mientras se calienta a aproximadamente 70°C hasta que sustancialmente se disuelven todos los sólidos;
- enfriar dicha segunda mezcla a aproximadamente 60°C; y
- agitar dicha segunda mezcla hasta que precipitan los cristales de *Forma IV*.



29. El procedimiento de la reivindicación 28 donde la primera mezcla comprende n-propanol y agua en una relación de aproximadamente 1,1:1.

30. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino seleccionado del grupo que consiste en: *Forma I*, *Forma II*, *Forma III*, y *Forma IV* de la reivindicación 1, y por lo menos un excipiente o un portador farmacéuticamente aceptable.

31. Una forma purificada del polimorfo de la reivindicación 1.

32. Un método para el tratamiento de una enfermedad o afección intermediada por una quimiocina, en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo de la reivindicación 1.

33. El método de la reivindicación 32 en el cual la enfermedad o afección está seleccionada del grupo que consiste en: dolor, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis atópica, asma, COPD, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, apoplejía, lesiones por reperfusión isquémica, lesiones por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto versus huésped, rechazos a los aloinjertos, malaria, síndrome de ahogo respiratorio agudo, reacción de hipersensibilidad de tipo demorado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, restenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorio, virus de herpes, virus de hepatitis, HIV, virus asociado con sarcoma de Kaposi, meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, pruritis, disfunción multi-orgánica, trauma, esquinces, distensión muscular, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis de SNC, lesiones cerebrales traumáticas, tumores del SNC, hemorragias

151

subaracnoides, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad angiogénica ocular, inflamación ocular, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, regeneración macular con preferencia de tipo húmedo, neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquioectasia, bronquiolitis, broncoquiolitis restrictiva, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hiperapnea, hiperdistensión, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CADP), erlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las vías respiratorias bajas, incompatibilidad de ventilación-perfusión, resuello asmático, resfríos, gota, enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia de quemaduras, periodontitis, cáncer, lesiones por reperfusión de trasplantes, y rechazo precoz al trasplante.

34. El método de la reivindicación 33 en el cual dichos

- (a) rechazos a los aloinjertos están seleccionados del grupo que consiste en rechazos agudos a los aloinjertos y rechazos crónicos a los aloinjertos,
- (b) el rechazo precoz al trasplante es un rechazo agudo a los aloinjertos,
- (c) la sordera autoinmunitaria es la enfermedad de Meniere,
- (d) la miocarditis es miocarditis viral,
- (e) las neuropatías están seleccionadas del grupo que consiste en neuropatía de IgA, neuropatía membranosa y neuropatía idiopática,
- (f) las enfermedades autoinmunes son anemias,

182

(g) los síndromes de vasculitis están seleccionados del grupo que consiste en arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet, y granulomatosis de Wegener, y

(h) el dolor está seleccionado del grupo que consiste en: dolor agudo, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico y dolor neuropático incluyendo dolor neuropático agudo y crónico.

35. El método de la reivindicación 32 en el cual la enfermedad o afección es angina.

36. El método de la reivindicación 32 en el cual la enfermedad o afección es cáncer.

37. El método de la reivindicación 36 que comprende además la administración de por lo menos un agente anticanceroso.

38. El método de la reivindicación 37 en el cual dicho agente anticanceroso está seleccionado del grupo que consiste en: agentes alquilantes, antimetabolitos, ~~productos naturales y sus derivados, hormonas, anti-hormonas, agentes anti-~~ angiogénicos y esteroides, y sintéticos.

39. El método de la reivindicación 38 en el cual dicho agente anticanceroso es un agente antiangiogénico.

40. El método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: gingivitis, virus respiratorios, virus de herpes, virus de la hepatitis, HIV, virus asociado con el sarcoma de Kaposi, aterosclerosis, inflamación ocular, retinopatía de prematuridad, retinopatía diabética, degeneración ocular y neovascularización corneal en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de por lo menos un polimorfo de la reivindicación 1.

41. El método de la reivindicación 36, en el cual el cáncer tratado es melanoma, carcinoma gástrico o carcinoma pulmonar amicrocítico.

183

42. El método de la reivindicación 36, en el cual dicha enfermedad o afección es COPD.

43. El método de la reivindicación 32, en el cual dicha enfermedad o afección es inflamación aguda, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico o dolor neuropático.

44. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad o afección es artritis reumatoidea.

45. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad o afección es osteoartritis.

46. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad o trastorno es dolor.

47. El método de la reivindicación 46 en el cual dicho dolor está asociado con: alodinia, espondilitis anquilosante, apendicitis, desórdenes de autoinmunidad, infecciones bacterianas, síndromes de Behcet, huesos ~~quebrados, bronquitis, quemaduras, bursitis, cáncer~~ incluyendo ~~cáncer~~ metastásico, candidiasis, afecciones cardiovasculares, casualgia, lesiones químicas, trabajo de parto, neuropatías regionales crónicas, enfermedad de Crohn, cáncer colorectal, lesiones del tejido conectivo, conjuntivitis, COPD, presión intracraneal disminuida, procedimientos dentales, dermatitis, diabetes, neuropatías diabéticas, disestesia, dismenorrea, eczema, enfisema, fiebre, fibromialgia, úlcera gástrica, gastritis, arteritis de células gigantes, gingivitis, gota, artritis gotosa, dolor de cabeza, dolor de cabeza resultante de punciones lumbares, dolores de cabeza que incluyen un dolor de cabeza de migraña, infecciones del virus de herpes simplex, HIV, enfermedad de Hodgkin, hiperalgesia, hipersensibilidad, enfermedad inflamatoria del intestino, presión intracraneal incrementada, síndrome del intestino irritable, isquemia, artritis juvenil, cálculos renales, espondilartrosis lumbar, afecciones de espalda inferior,



superior y sacrolumbar, espondiloartrosis lumbar, calambres menstruales, migrañas, lesiones menores, esclerosis múltiple, miastenia grave, miocarditis, distensión muscular, afecciones musculoesqueletales, isquemia del miocardio, síndrome nefrítico, avulsión de la raíz nerviosa, neuritis, deficiencias nutricionales, afecciones oculares y corneales, fotofobia ocular, enfermedades oftálmicas, osteoartritis, cirugía ótica, otitis externa, otitis media, periarteritis nodosa, neuropatías periféricas, dolor de miembro fantasma, polimiositis, neuralgia post-herpética, recuperación post-operatoria/quirúrgica, post-toracotomía, artritis psoriática, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, radiculopatía, artritis reactiva, distrofia refleja del simpático, retinitis, retinopatías, fiebre reumática, artritis reumatoidea, sarcoidosis, ciática, escleroderma, anemia drepanocítica, dolores de cabeza sinusales, sinusitis, lesiones de la médula espinal, espondiloartropatías, esguinces, apoplejía, otitis del nadador, tendinitis, dolores de cabeza por tensión, síndrome talámico, trombosis, tiroiditis, toxinas, lesiones traumáticas, neuralgia del trigémino, ~~colitis ulcerativa, afecciones urogenitales, uveitis, vaginitis,~~ enfermedades vasculares, vasculitis, infecciones virales y/o curación de heridas.

48. El método de la reivindicación 46, que comprende además administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en: NSAIDs, inhibidores de COXIB, anti-depresivos, anti-convulsivos, anticuerpos anti-TNF α y antagonistas TNF α .

49. El método de la reivindicación 48 en el cual:

a) dicho NSAID está seleccionado del grupo que consiste en: piroxicam, cetoprofen, naproxen, indometacina, e ibuprofeno.

b) dicho inhibidor de COXIB está seleccionado del grupo que consiste en: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y melotican.

c) dicho anti-depresivo está seleccionado del grupo que consiste en: amitriptilina y nortriptilina.

d) dicho anti-convulsivo está seleccionado del grupo que consiste en gabapentina, carbamazepina, pregabalina, y lamotrigina.

e) dicho anticuerpo anti-TNF α está seleccionado del grupo que consiste en: infliximab y adalimumab, y

f) dicho antagonista de TNF α está seleccionado del grupo que consiste en: etanercept, inhibidores de p38 quinasa, y proteínas de fusión del receptor TNF.

50. El método de la reivindicación 48 en el cual dicho dolor es un dolor agudo, dolor neuropático, dolor inflamatorio agudo, o dolor crónico.

51. El método de la reivindicación 32 que comprende además administrar a dicho paciente por lo menos un medicamento seleccionado del grupo que consiste en:

a) fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad;

~~b) fármacos anti-inflamatorios no esteroideos;~~

c) inhibidores selectivos de COX-2;

d) inhibidores de COX-1;

e) inmunosupresores;

f) esteroides;

g) modificadores de la respuesta biológica; y

h) otros agentes anti-inflamatorios o terapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades intermediadas por quimiocinas.

52. El método de la reivindicación 32 donde dicha enfermedad o afección es una enfermedad pulmonar que comprende además administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto, seleccionado del grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de 5-lipooxigenasa, agonistas adrenoceptores β_2 , antagonistas muscarínicos de M1,

186

antagonistas muscarínicos de M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB4, antagonistas de cisteinil leucotrieno, broncodilatadores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, agonistas de adenosina A2, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas GABA-b, agonistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, y anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de moléculas de adhesión, y hormonas del crecimiento.

53. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad o afección es esclerosis múltiple que comprende además administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acetato de glatiramero, glucocorticoides, ~~metotrexato, azetioquina, mitoxantrona, inhibidores de quimiocina, agentes~~ selectivos de CB2, metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferon, acetato de glatiramero, y prednisona.

54. El método de la reivindicación 51 en el cual dicha enfermedad o afección es dolor.

55. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad o afección es artritis reumatoidea.

56. El método de la reivindicación 55 que comprende además administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX, inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- α , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de

787

quimiocina, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos apropiados para el tratamiento de artritis reumatoidea.

57. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad afección es apoplejía o lesiones por reperfusión cardíaca que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en trombolíticos, agentes antiplaquetarios, antagonistas, anticoagulantes, tenecteplasa, TPA, alteplasa, abciximab, eptifibatida, y heparina.

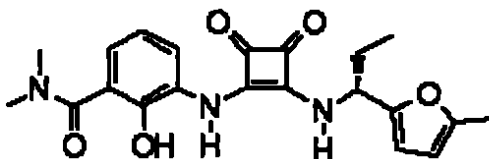
58. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad afección es psoriasis que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores inmunosupresores, esteroides y compuestos anti-TNF- α .

59. El método de la reivindicación 32 en el cual dicha enfermedad o afección es artritis.

p.:SCHERING CORPORATION

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a cuatro polimorfos cristalinos distintos de un monohidrato del Compuesto A que tiene la siguiente estructura química:



Compuesto A

Estas cuatro formas polimórficas denominadas aquí *Forma I, II, III y IV* son activas como ligandos receptores CXC-quimiocina. La invención está además dirigida a las formulaciones, métodos de tratamiento y procedimientos de síntesis de estas formas polimórficas.

189

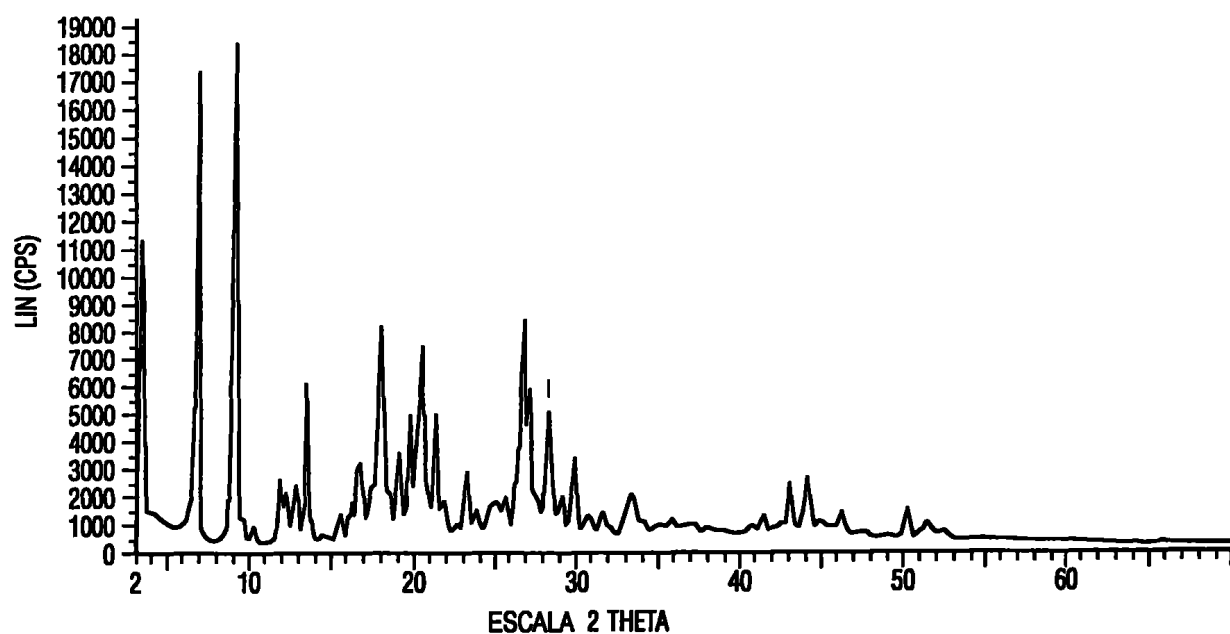


FIG 1

[Handwritten signature]

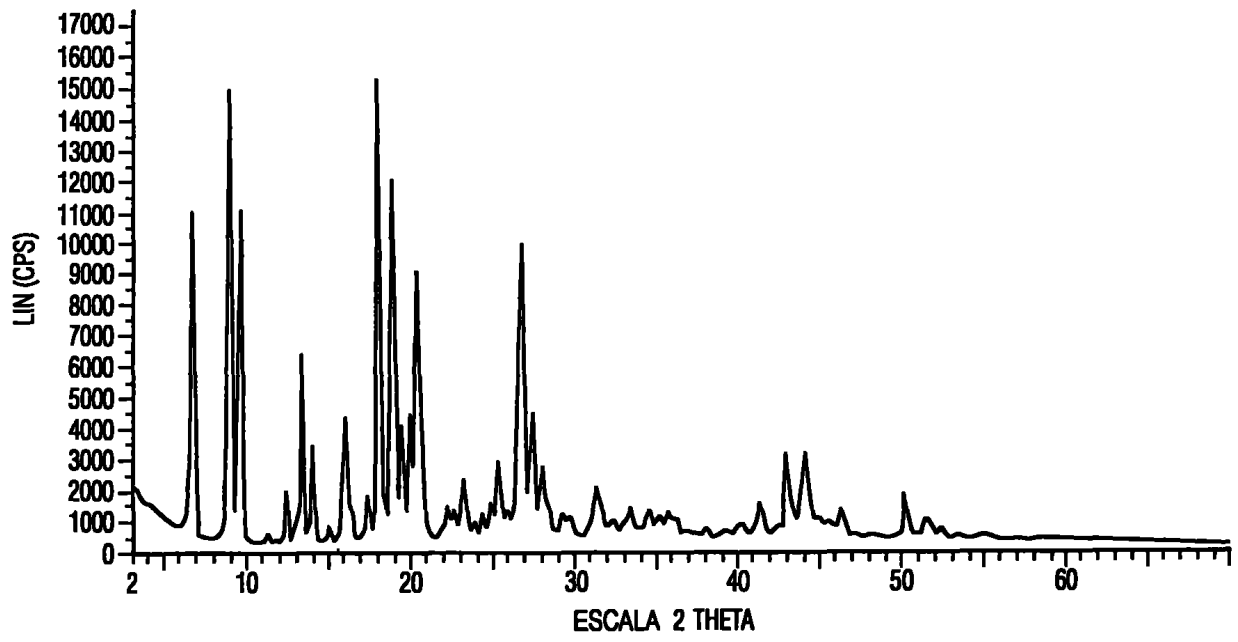


FIG 2

[Handwritten signature]

(9)

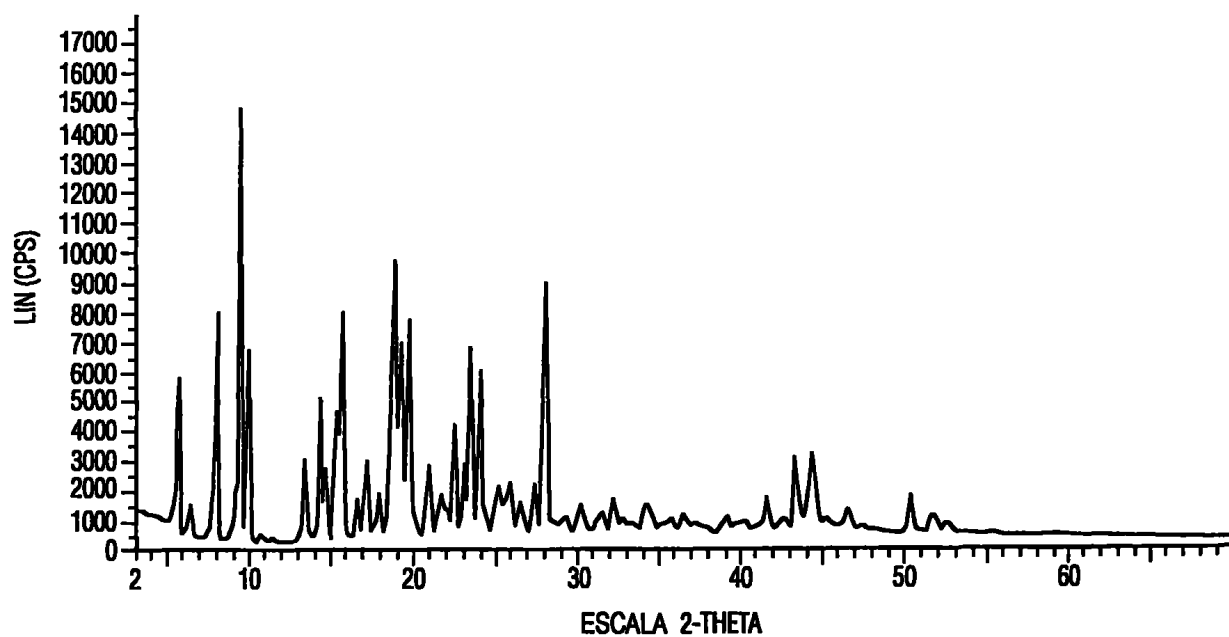


FIG 3

10

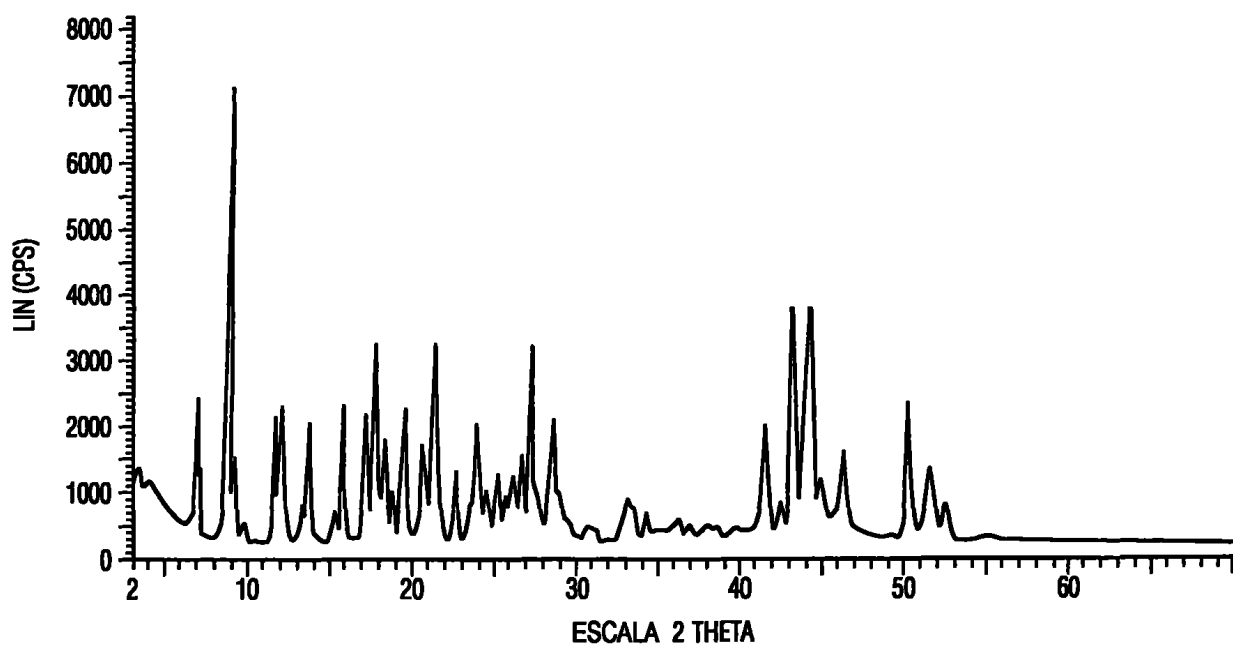


FIG 4

193

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: OC06159
Solicitud Internacional No.: PCT/US2005/003414
Fecha de presentación internacional: 28.01.2005
Fecha de prioridad: 30.01.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 307/52, A61K 31/341, A61P 29/00, A61P 35/00.
Solicitante: SCHERING CORPORATION

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

1948

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☒ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 19.08.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 15.05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen 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: Stroeter, T
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

195

1. Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 43 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 59 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas

19/6

- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 32-59

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 32-59 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

197

- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. 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 1 - 59
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1 - 59
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1 - 31
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VII Ciertos defectos en la Solicitud Internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional han sido anotados:

ver hoja separada.

Punto III

Ninguna formulación de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación Industrial

Las reivindicaciones 32-59 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Punto V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación Industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

1. Reivindicaciones de materia

La presente solicitud está relacionada a cuatro polimorfos cristalinos diferentes (Formas I a IV) del monohidrato de un cierto receptor CXC conocido ligando quimocina (aquí llamado "compuesto A"). Las reivindicaciones son: dichos polimorfos (reivindicaciones 1-17 y 31), procesos por su reparación (reivindicaciones 18-29), composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos (reivindicación 30) y métodos de tratamiento (reivindicaciones 32-59).

2. Documentos de artículos anteriores

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02/083624 A
D2: WO 03/080053 A
D3: CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN DE, vol. 198, 1998, páginas 163-208

D1 y D2 revelan "el compuesto A", D3 da información de fondo sobre la función del polimorfismo en la producción de compuestos farmacéuticos.

3. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

Desde que ninguna forma (cristalina) hidratada del "compuesto A" sea conocida en el arte previo, las reivindicaciones 1-59 son novedosas.

4. Nivel inventivo (Artículo 33 (3) del PCT)

1991

En la ausencia de cualquier soporte de datos experimentales un efecto ventajoso de los compuestos de las presentes reivindicaciones, el presente solicitud da una solución al problema de cómo proveer polimorfos más allá del "compuesto A" el cual es conocido por ser un ligando receptor CXC de quimocina en donde éste es útil en el tratamiento de varias enfermedades. Una persona versada, sin embargo, ha de esperar que cualquier polimorfo novedoso que posea la misma actividad farmacológica como la del conocido "compuesto A" y así su provisión no puede ser considerado inventivo solo en las bases de su archivo farmacológico.

Por lo tanto, para que el problema sea resuelto debe ser reformulado como el suministro de una forma cristalina de "compuesto A" con propiedades inesperadas sobre la forma anhidrica divulgada en el arte previo anteriormente de D1, i.e. "compuesto A", e.g. mejores propiedades de almacenamiento etc. Ninguna prueba comparativa la cual debería soportar el involucrimiento de un nivel inventivo han sido suministrada es por eso que la presente no aparenta si tal problema ha sido resuelto o no. Así, las presentes reivindicaciones 1-59 no son inventivas.

5. Uso Industrial (Artículo 33(4) del PCT)

La materia de las presentes reivindicaciones 1 a 31 se encuentran de acuerdo con los requerimientos del Artículo 33(4) del PCT.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 32-59 sobre la pregunta si son industrialmente aplicables o no, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce la materia de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico como industrialmente aplicable, pero puede permitir, no obstante, las reivindicaciones de primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Punto VII

Ciertos defectos en solicitud internacional

Las reivindicaciones 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14 y 17 están relacionadas a la materia cayendo bajo el alcance de reivindicación independiente 1 y han de ser formuladas como reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, cf. Regla 6.4 del PCT y las guías del PCT C-III, 3.5

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

200

Applicant's or agent's file reference OC06159	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/US2005/003414	International filing date (day/month/year) 28.01.2005	Priority date (day/month/year) 30.01.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D307/52 A61K31/341 A61P29/00 A61P35/00		
Applicant SCHERING CORPORATION		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19.08.2005	Date of completion of this report 15.05.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Stroeter, T Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2005/003414

201

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

43

as originally filed

Claims, Numbers

1-59

as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
- * If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

202

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 32-59

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 32-59 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos.

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

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

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

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2005/003414

203

Box No. 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	1-59
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-59
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 32-59 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

1 Claimed subject-matter

The present application is drawn to four different crystalline polymorphs (Forms I to IV) of the monohydrate of a certain known CXC chemokine receptor ligand (herein named "compound A"). Claimed are: said polymorphs (claims 1-17 and 31), processes for their preparation-(claims 18-29), pharmaceutical compositions comprising such compounds (claim 30) and methods of treatment (claims 32-59).

2 Prior art documents

Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/083624 A

D2: WO 03/080053 A

D3: CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208

D1 and D2 reveal "compound A", D3 gives background information on the role of polymorphism in the production of pharmaceutical compounds.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application no.

PCT/US2005/003414

3 Novelty (Article 33(2) PCT)

Since no (crystalline) hydrate forms of "compound A" are known from the prior art, claims 1-59 are novel.

4 Inventive step (Article 33(3) PCT)

In the absence of any experimental data supporting an advantageous effect of the presently claimed compounds, the present application gives a solution to the problem of how to provide further polymorphs of "compound A" which is known to be CXC chemokine receptor ligand and as such is useful in the treatment of various diseases. The skilled man, however, would have expected any novel polymorph to possess the same pharmacological activity as the known "compound A" and thus its provision cannot be considered inventive on the basis of its pharmacological profile alone.

Therefore, the problem to be solved may actually be reformulated as the provision of a crystalline form of "compound A" with unexpected properties over the anhydrous form disclosed in closest prior art D1, i.e. "compound A", e.g. better storage properties etc. No comparative tests which would support the involvement of an inventive step have been provided so that it is at present not apparent whether such a problem has been solved or not. Thus, the present claims 1-59 are not inventive.

5 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The subject-matter of the present claims 1 to 31 is in accordance with the requirements of Article 33(4) PCT.

For the assessment of the present claims 32-59 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/US2005/003414

known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Claims 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14 and 17 are drawn to subject-matter falling under the scope of independent claim 1 and should have been formulated as claims dependent on claim 1, cf. Rule 6.4 PCT and the PCT-Guidelines C-III, 3.5.

207

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Julio 25 de 2006

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

208

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 208

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	06 72748
	Solicitud internacional	US2005/003414
	Fecha inicio fase nacional	30/08/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1306
	Folios	1

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,

LES SET. 2006

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

adpai