



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-95106

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Monoclorhidrato de 8-Hidroxí-5-[(1R)-1-Hidroxí-2-[(1R)-2-(4-Metoxifenil)-1-Metiletí]Amino]Etí] - 2ClH). Quinolínica en forma cristalina y el proceso para su preparación.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/47, C07D 207/48
215/26, 215/60

71. SOLICITANTE Chiesi farmaceutici S.P.A.

DOMICILIO Parma Italia

74. APODERADO Dilia Maria Rodriguez D'Alencar

22. BOGOTÁ, D. C., sept. 21/06.

55

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 24-10-06

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. Dirección: Vía Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia Nacionalidad o domicilio: Parma, Italia Lugar de constitución: Italia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. PIVETTI, Fausto; 2. PIGHI, Roberto Dirección: Todos los anteriores, Vía Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores Italianos		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003144 Fecha: Marzo 24, 2005 Publicación Internacional No. WO2005/089760 A1 Fecha: Sept. 29, 2005			
6) Título (54) MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETIL]AMINO]ETIL-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACION			
7) Clasificación Internacional: A61K 31/47, C07D 207/48, 215/26, 215/60			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Europea	Marzo 24, 2004	04007045.0
9) Comprobante de pago N°. 06-63,684 Fecha: Agosto 22, 2006			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página			

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-085108- -00000-0000
Pag: 2008-08-21 16:24:08 Dep 8020 NUECREACIONES
Tta. 11 PATENTE/VI
Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 57

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800100070

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 05,084
FECHA : AGOSTO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	OPORTE	CUENTA	No. PASE	FECHA PAGO	Gr. PASE
KE WEST Y CA. LOGISTICO/COMERCIO	CANCEL PASE	150-00110 6	57270347	10/09/2008	5,732,000.00	

***** CONCEPTO *****

CANT. RECIBIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50.000 00 COLONES	1. TRAMITES AL CANCEL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

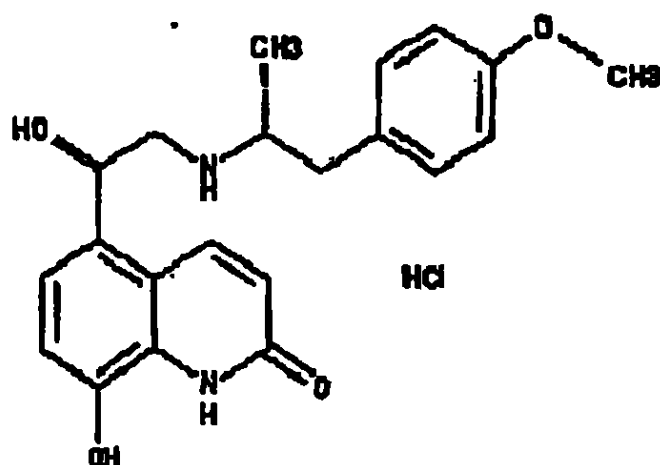
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros:

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten signature]
C.C. 41.654.862 de Bogotá TP 20824 CSJ

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
29 September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/089760 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 207A01, 215C06, 215A09

A61K 31/47

(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, DO, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TD, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/003144

(22) International Filing Date: 24 March 2005 (24.03.2005)

(23) Filing Language:

English

(24) Publication Language:

English

(30) Priority Dates
04009043.0

24 March 2004 (24.03.2004) EP

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

(71) Applicant (for all designated States except US): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT/IT); Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors and

(73) Inventor/Applicants (for US only): FIVETTI, Fausto (IT/IT); Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT); PICCHI, Roberto (IT/IT); Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

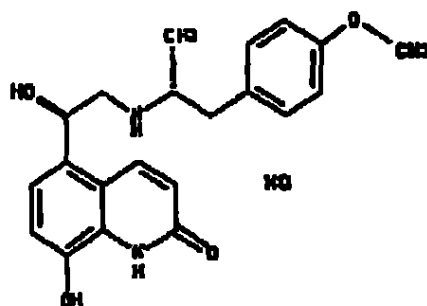
(74) Agents: MINOJA, Fabrizio et al.; Minojati & C. Minoja S.r.l., Via Pina, 63, I-20129 Milano (IT).

Published:

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

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

(54) Title: 8-HYDROXY-5-((1-HYDROXY-2-((1R)-2-(4-METHOXYPHENYL)-1-METHYLETHYL) AMINO) ETHYL)-2-(1H)-QUINOLINONE MONOHYDROCHLORIDE IN CRYSTALLINE FORM AND THE PROCESS FOR ITS PREPARATION

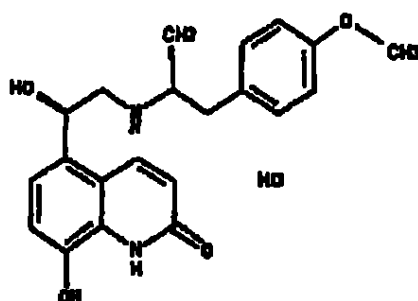


(1)

(57) Abstract: The invention relates to 8-hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-((1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl ethyl) amino) ethyl)-2-(1H)-quinolinone monohydrochloride of formula (I) in crystalline form, provided with suitable characteristics in order to be used for the preparation of pharmaceutical compositions for inhalation in combination with suitable carriers or vehicles and the process for its preparation.

8-HYDROXY-5-[(1R)-1-HYDROXY-2-[[[(1R)-2-(4-METHOXYPHENYL)-1-METHYLETHYLAMINO]ETHYL]-2(1H)-QUINOLINONE
MONOHYDROCHLORIDE IN CRYSTALLINE FORM AND THE
PROCESS FOR ITS PREPARATION

The present invention relates to 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of formula (I):



5

(I)

in crystalline form. The invention also relates to the process for the isolation by crystallisation of the compound (I) and to its use for the preparation of pharmaceutical compositions for inhalation in combination with suitable carriers or vehicles.

10

Background of the invention

8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride is known from the European patent n. EP 0 147 719 as a bronchodilator provided with a potent beta-2-adrenoceptor stimulating action.

15

The compound, that has been also defined as 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[N-[(1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl] carbostyryl hydrochloride and referred to as TA 2005, has been further

CONFIRMATION COPY

developed by the applicant under the experimental code CHF 4226.

Prior art

The process for the preparation of TA 2005 is described in EP 0 147 719, example 4. In particular, the process for the isolation of the crude product is reported in step (3-a), wherein the insoluble materials obtained after the catalytic hydrogenation of 3.5 g of 8-benzyloxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-[N-((1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl)carboxtyril hydrochloride in tetrahydrofuran (100 ml) and water (10 ml) are collected by filtration and washed with an aqueous 10% ethanol solution. The filtrate and washings are combined, and the combined solution is concentrated under reduced pressure to remove solvent. The residue is crystallised with a mixture of ethanol, water and isopropyl ether, and crystalline precipitates are collected by filtration. 2.38 g of 8-hydroxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-[N-((1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl)carboxtyril hydrochloride are obtained as colorless crystals.

The yield was of 83% and the final product showed the following characteristics:

melting point: 170.0-171.5°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{25}$ -64.40° (c = 1.00, methanol)

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3300 (broad), 1640, 1610, 1600

Object of the invention

The invention relates to 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride in crystalline form having suitable characteristics for the preparation of pharmaceutical compositions for inhalation in combination with suitable carriers or vehicles.

The compound will be identified hereinafter for sake of brevity also with the code CHF 4226.

The compound of the invention is preferably administered by inhalation.

Formulations for inhalation wherein the active compound is in solid form include dry powder compositions to be delivered by a dry powder inhaler (DPI), aerosol compositions comprising a suspension of fine drug particles in a propellant gas to be delivered by a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) and aerosol composition in form of aqueous suspensions to be delivered by a nebulizer.

The efficacy of this route of administration can be limited by the problem encountered in making appropriate and consistent dosages available to the lungs.

One of the most important features is to ensure uniform distribution of the active compound in the formulation, particularly when it is highly potent and has to be given in low doses.

Moreover, the solid compound in the composition should be as pure as possible and endowed with the required chemical and physical stability.

In addition, in the compositions for inhalation, the active compound at the solid state should be present in the form of finely divided particles of a controlled particle size which does not exceed approximately a mass median diameter (MMD) of 10 μm , preferably 6 μm , more preferably 5 μm , in order to achieve maximum penetration into the lungs.

Said particles are conventionally prepared by techniques such as micronization or grinding.

Such techniques can produce particles which have regions of partially amorphous structure and are liable to change their structure when kept in various environmental conditions and/or processed for the preparation of pharmaceutical compositions.

Therefore, the particles of the active compound should be provided with

an adequate degree of crystallinity in order to be highly stable during the grinding or micronization process and sufficiently stable for the subsequent pharmaceutical use.

The aim of the present invention is thus to provide a stable crystalline
5 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride.

Another aim of the invention is to provide a process for the preparation of the compound with an adequate degree of crystallinity. The compound of the invention is chemically and physically stable and maintains the same
10 degree of crystallinity, also after having undergone micronization or grinding processes.

In the prior art, in order to obtain 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[N-((1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino]ethyl] carbostyryl hydrochloride, after collecting the crude product and washing with an aqueous 10%
15 ethanol solution, the filtrate and washings were combined and the combined solution was concentrated under reduced pressure to remove the solvent, the residue was crystallised with a mixture of ethanol, water and isopropyl ether, and crystalline precipitates were collected by filtration, but no teaching was given on how to perform the crystallisation process.

20 It has now been found that in said process of crystallisation, wherein the residue obtained after removing the solvent is dissolved by heating in an ethanol water mixture (95:5) and the solution is concentrated under reduced pressure to remove part of the solvent, the volume to which the solution is reduced is critical. It has indeed been found that the solution should be
25 concentrated to a volume equal to or higher than 1/3 of its initial volume. Moreover the isopropyl ether has to be added to the concentrated solution slowly, in not less than 5 minutes and at a temperature higher than 30°C.

The above specified conditions allow to obtain an homogeneous

solution wherein a uniform and regular crystalline growth takes place.

In fact it has been found that if the volume of the concentrate of the crude product is too small and in particular smaller than 1/3 of its initial volume and the addition of isopropyl ether is effected too fastly, for example
5 in less than 5 minutes, the highly concentrated crude compound rapidly precipitates, thick unfiltrable slurries are formed, the compound incorporates high levels of mother liquors consisting of solvents and impurities dissolved therein and it can be isolated very hardly. Moreover, when isolated and dried, it includes a significant amount of impurities.

10 Furthermore, a high percent amount of compound in amorphous state is present and, as highlighted before, particles of amorphous structure can cause a number of problems when included in inhalation formulations: in fact this kind of particles are extremely cohesive, tend to stick together and tend to absorb ambient moisture at their surfaces during the time.

15 So there is the need for a compound with an adequate degree of purity and an adequate degree of crystallinity.

The present invention provides CHF 4226 in a pure crystalline form and a process for preparation thereof.

In order to prepare the crystalline compound of the invention, crude
20 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride which has been obtained for example according to the method disclosed in EP 0 147 719 by crystallisation from a mixture of ethanol, water and isopropyl ether is recrystallized from a suitable solvent.

25 A suitable recrystallisation solvent is a protic solvent such as ethanol, isopropanol or their aqueous mixtures. The preferred solvent is an ethanol-water mixture.

The most suitable recrystallization solvent is an ethanol-water mixture

in a ratio from 97:3 to 95:5 v/v. Advantageously, after the dissolution of the crude compound in the above mentioned solvent and before the isolation of the final product, an intermediate step of distillation of the aqueous ethanolic solution under reduced pressure is carried out, to remove residual isopropyl ether from the mixture as well as to improve the yield.

Preferably the distillation process is continued until the solution is reduced to a volume comprised between $\frac{1}{2}$ and $\frac{1}{3}$ of the initial volume.

The recrystallisation process according to the invention allows an effective removal of the impurities up to levels equal to or lower than 0.5%, preferably 0.2%, even more preferably 0.1% in order to obtain the compound in a pure crystalline form provided with suitable characteristics to be used for the preparation of pharmaceutical compositions for inhalation in combination with suitable carriers or vehicles.

Detailed description of the invention

The method of EP 0 147 719, whose teaching is incorporated in full in the present application, involves the filtration and washing with aqueous ethanol of the suspension obtained after the catalytic hydrogenation of 8-benzyloxy-5-((1R)-1-hydroxy-2-[N-((1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methyl-ethyl)amino]ethyl)carboxytril hydrochloride to remove the catalyst. The solution is concentrated under reduced pressure to remove the solvent. According to the present invention the residue obtained after removing the solvent is dissolved by heating in an ethanol/water mixture in the preferred ratio of 95:5 and the solution so obtained is concentrated under reduced pressure, preferably comprised between 200 and 400 mbar, at a temperature comprised between 30°C and 55°C, preferably at a temperature from 45 to 50°C, to a volume comprised between $\frac{1}{2}$ and $\frac{1}{3}$ of the initial volume. Then diisopropyl ether is slowly added to the warm solution under stirring. The addition of diisopropyl ether is performed in at least 5 minutes, preferably

in more than 10 minutes and more preferably in an interval from 20 to 30 minutes.

The mixture is then cooled under stirring at a temperature between 0°C and 10°C for 1 to 2 hours and the solid is isolated and washed with ethanol.

5 The wet crude product is suspended in ethanol, heated under reflux at 75-78°C and slowly added with water until a clear solution is obtained. The solution is filtered and the filter is washed with ethanol. The warm solution is concentrated, under stirring, under reduced pressure, at a temperature not lower than 40°C, preferably comprised between 40 and 50°C, more preferably
10 comprised between 45 and 48°C, to a volume ranging from about 1/2 to about 1/3 of its starting volume. The product begins to crystallise from the solution giving rise to a suspension. The suspension is slowly cooled and kept at a temperature from about 0 to 10°C, preferably from about 0 to 5°C, for at least 1 hour and up to 20 hours or more, under stirring. The solid is recovered by
15 filtration, washed with ethanol and finally dried in a conventional manner, for example by air drying, drying under reduced pressure, or drying in the presence of a sterile inert gas to give the crystalline compound.

The 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride obtainable
20 using the method described above was investigated to determine: the melting point by Differential Scanning Calorimetry (DSC), the specific optical rotatory power $[\alpha]_D^{20}$, the enantiomeric purity by capillary zone electrophoresis and by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), the amount of total impurity by HPLC and the X-ray powder diffraction (XRD) pattern.

25 The 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of the present invention is characterized by:

a melting range of 180°-200°C (with decomposition), preferably of

185-195°C (with decomposition), more preferably of 190-195°C (with decomposition) determined by DSC at a scan rate of 10°C/min.;

a specific optical rotatory power $[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.00$, methanol) of -68.0° ;

an enantiomeric purity higher than 99.0%, preferably higher than 99.5%, determined by capillary zone electrophoresis and by HPLC;

impurity levels of less than 0.5%, preferably less than 0.2%, even more preferably less than 0.1%, determined by HPLC;

a X-ray powder diffraction pattern identical or substantially identical to that listed under the example below. Suitably the compound has *inter alia* one or more of the following characteristic XRD peaks: 12.2; 13.6; 16.3; 18.0; 18.2; 19.2; 21.4; 21.9; 22.8; 23.5; 24.2; 24.9; 26.6; 28.5; 29.4; 29.9; and 33.9 ± 0.2 degrees /2 theta;

a crystalline degree, expressed as weight % of the crystalline compound with respect to the total weight of the compound, of at least 90%, preferably of at least 93%, even more preferably of at least 95%, determined according to a microcalorimetric method developed in-house.

The following example illustrates the present invention.

EXAMPLE

Crystallization of 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[[[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride (CHF 4226 monohydrochloride)

In order to prepare a crystalline CHF 4226 according to the present invention, the residue which has been obtained, for example, after the catalytic hydrogenation of 8-benzyloxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[N-[(1R)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethyl] amino]ethyl] carbostyryl hydrochloride (100 g) as described in the step 3-a of Example 4 of EP 0 147 719 was dissolved in about 1300 ml of ethanol and 100 ml of water and concentrated in a rotary evaporator (T_{bath} = 55°C; vacuum = - 0.8 bar) until the residual

13
volume was about 600 ml. Isopropyl ether (560 ml) was dropped in the warm solution ($T = 45-50^{\circ}\text{C}$) in 30 min. The mixture was cooled at $5-10^{\circ}\text{C}$ and stirred for 60 minutes until the crystallization process is completed, then it was filtered in a Buckner filter washing the solid with 200 ml of ethanol.

5 The wet crude 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride (154.6 g; corresponding to 73 g if dried at 60°C under vacuum) was suspended in ethanol (580 ml) and the suspension was heated at 78°C under reflux; 25 ml of water were slowly dropped in, until a clear solution was obtained. The hot
10 solution was filtered in a Buckner filter, washing with 150 ml of ethanol. The filtered solution was concentrated under vacuum ($T_{\text{bath}} = 55-65^{\circ}\text{C}$; vacuum = 250-300 mbar; $T_{\text{solution}} = 45-48^{\circ}\text{C}$), distilling about 360 ml of solvent. Vacuum was disconnected and 390 ml of ethanol were added to the residual suspension, stirring at 45°C until an homogeneous suspension was obtained. The suspension
15 was cooled at a temperature lower than 5°C in 90 min., then it was kept at 5°C for 20 hours. The suspension was filtered in a Buckner filter, washing with 150 ml of ethanol. The solid was then dried under vacuum at 60°C for 24 hours. 58.4 g of 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride were obtained
20 (80.0% yield), having the following characteristics:

- melting range $190-194^{\circ}\text{C}$ (decomposition), determined by DSC at a scan rate of $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$;

- specific optical rotatory power $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 1.00$, methanol) = -68.0° ;

- enantiomeric purity higher than 99.5%, determined by capillary zone
25 electrophoresis;

- total impurities: less than 0.1%;

- the X-ray powder diffraction (XRD) pattern is shown in Figure 1 and is represented by the following major peaks:

Angle [$^{\circ}$ 2 θ]	Rel. Int. [%]
12.3	21.0
13.6	54.2
16.4	64.9
18.0	37.5
18.4	44.5
19.3	30.1
21.4	55.8
21.9	100.0
22.9	35.6
23.6	36.9
24.3	88.4
25.0	21.4
26.7	32.5
28.6	22.6
29.5	30.5
29.9	14.8
34.0	20.4

The crystalline degree of the compound has been determined according to a differential scanning calorimetry (DSC) method developed in-house based on the measurement of the heat of fusion.

5 Said method uses a scan rate of 130° C/min to evaluate the percentage of crystalline compound in a sample by determining the ratio between the ΔH (heat of fusion) of the sample with respect to the ΔH of a 100% crystalline reference standard, determined in the same range of temperature and in the same experimental conditions. The 100% crystalline reference standard was
10 prepared by suspending the compound in ethanol, then filtering to eliminate the residual amorphous compound dissolved in ethanol, and drying.

The method was applied to samples of the compound of the Example as such, and after grinding or micronization. All the samples showed a crystallinity degree higher than 90% which was maintained also after
15 subjecting the compound to processes of grinding and micronization.

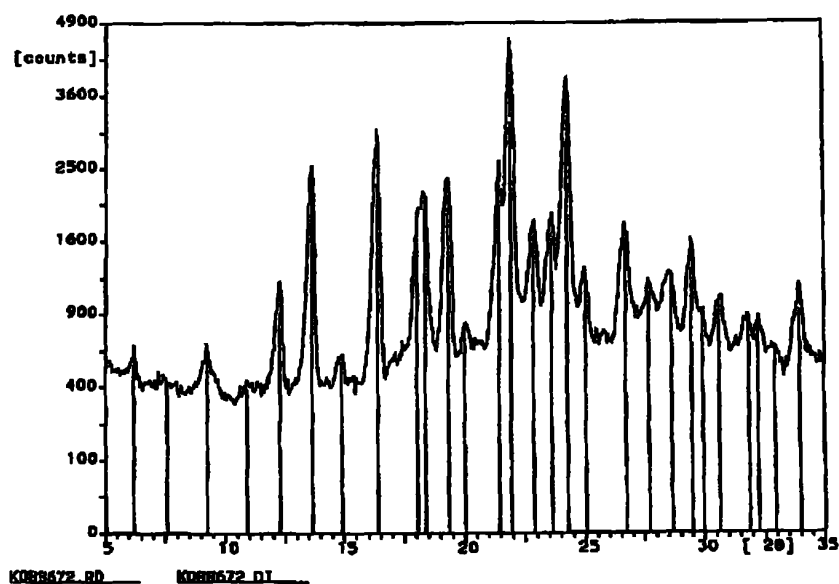
CLAIMS

1. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl ethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride characterized by a
5 melting range of 180-200°C determined by Differential Scanning Calorimetry and a X-ray powder diffraction pattern having *inter alia* one or more of the following characteristic peaks: 12.2; 13.6; 16.3; 18.0; 18.2; 19.2; 21.4; 21.9; 22.8; 23.5; 24.2; 24.9; 26.6; 28.5; 29.4; 29.9; and 33.9 ± 0.2 degrees /2 theta.
2. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl
10 ethyl]amino] ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of claim 1 characterized by a melting range of 185-195°C determined by Differential Scanning Calorimetry.
3. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl ethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of claims 1-2
15 having a crystalline degree expressed as weight % of the crystalline compound with respect to the total weight of the compound of at least 90%.
4. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl ethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of claims 1-3 having a crystalline degree expressed as weight % of the crystalline compound
20 with respect to the total weight of the compound of at least 93%.
5. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl ethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of claims 1-4 having a crystalline degree expressed as weight % of the crystalline compound with respect to the total weight of the compound of at least 95%.
- 25 6. A process for the preparation of a compound as claimed in claims 1-5 comprising crystallising or re-crystallising the compound from an aqueous ethanol solution added with diisopropyl ether wherein the aqueous ethanol solution is concentrated to a volume comprised between 1/2 and 1/3 of the

initial volume and the addition of the diisopropyl ether is performed in at least 5 minutes.

7. A process according to claim 6 further comprising the step of re-crystallization from a protic solvent comprising ethanol, isopropanol or their aqueous mixtures.

Fig. 1 X ray powder diffraction (XRD) pattern of the compound of Example 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A01K31/47 C07D207/48 C07D215/26 C07D215/60

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

B. FIELD OF SEARCH

Keywords or classification symbols (classification symbols indicated by classification symbols)
IPC 7 A01K C07D

Documents cited according to prior art search (documents cited in the abstract and documents not included in the field searched)

Examination was carried out using the International Search Report of data base and, where practical, search terms used

EPO-Internal, MPI Data, BEILSTEIN Data, CHIM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of its relevant passages	Relevant to claim no.
1	US 4 579 864 A (IMAKUNA ET AL) 1 April 1986 (1986-04-01) cited in the application	1-5
A	column 14, line 62 - column 15, line 40; claim 1; example 4	6,7
X	KIKUKAWA F ET AL: "TRACHEAL RELAXING EFFECTS AND BETA2-SELECTIVITY OF TA-2006, A NEWLY DEVELOPED BRONCHODILATING AGENT, IN ISOLATED GUINEA PIG TISSUES" JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, THE JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY, KYOTO, JP, vol. 57, no. 2, 1991, pages 175-185, IP0004045059 ISSN: 0021-5198 page 177, right-hand column, paragraph 3	1-8

-/-

☒ Further documents analyzed in the context of class C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of documents:

- * document designated as prior art of the international application
- * document designated as prior art of the international application
- * document which may have been designated as prior art of the international application by the applicant or the examiner or by the International Bureau of the International Patent Cooperation Treaty
- * document referred to in the international application or in the abstract
- * document published prior to the international filing date of the international application

- * International published application (international application or priority claim) and its related with the application for which is indicated the principle or the priority claim
- * document of particular importance: the document is considered as prior art of the international application in the event of a finding of novelty or inventive step
- * document of particular importance: the document is considered as prior art of the international application in the event of a finding of novelty or inventive step
- * document referred to in the international application or in the abstract

Date of the actual search or of the international search

30 June 2005

Date of mailing of the international search report

29/07/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 2955, München 2
D-85239 München
Tel. +49-89-291-340-340, Fax. +49-89-291-340-340
Fax. +49-89-291-340-340

Authorized officer

Hartinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/ 3144

C. Classification according to the International Patent Classification		
Category	Content of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant class no.
X	VUSS, MARIE FETER ET AL: "Atypical molecular pharmacology of a new long-acting .beta.2-adrenoceptor agonist, TA 2005" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, MOLECULAR PHARMACOLOGY SECTION, 227(4), 483-9 CODEN: EJPPET; ISSN: 0922-4106, 1992, XP002334109 page 405, left-hand column, paragraph 3	1-B
X	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HOSHINO, KENICHIRO ET AL: "Treatment of inflammatory diseases with drugs containing carbostyryl derivative" XP002334111 retrieved from STN Database accession no. 1997:769190 abstract -A JP 09 309830 A (NOVARTIS A. -G., SWITZ.) 2 December 1997 (1997-12-02)	1-B
A	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IZENOD, C. A. ET AL: "Steroselectivity at the .beta.2-adrenoceptor on macrophages is a major determinant of the anti-inflammatory effects of .beta.2-agonists" XP002334112 retrieved from STN Database accession no. 2000:627207 abstract & NAUWYN-SCHMIEDENER'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, 362(2), 184-189 CODEN: NSAPCC; ISSN: 0022-1298, 2000,	1-B
A	US 6 053 604 A (TROFAST ET AL) 29 February 2000 (2000-02-29) column 1, line 82 - column 2, paragraph 2; claims 16, 21	1-7
P, X	ROSSONI, GIUSEPPE ET AL: "Positive interaction of the .beta.2-agonist CHF 4228.01 with budesonide in the control of bronchoconstriction induced by acetaldehyde in the guinea-pigs" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 144(3), 422-429 CODEN: BJPCJH; ISSN: 0007-1188, 10 January 2005 (2005-01-10), XP002334110 page 424, left-hand column, paragraph 6	1-7

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003144

Cited Document(s) CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indicators, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim(s)
P, X	WO 2005/013945 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17 February 2005 (2005-02-17) page 3, paragraph 2 - paragraph 3	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Indicate the patent family members

Indicate the App. filing date

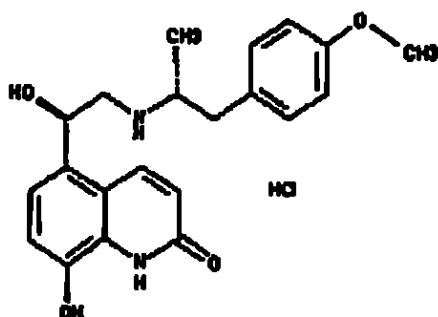
PCT/EP2005/003144

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4579854	A	01-04-1986	AT 44954 T 15-08-1989
		CA 1258859 A1 29-08-1989	
		CA 1269074 A2 05-09-1989	
		DE 3479119 D1 31-08-1989	
		EP 0147719 A2 10-07-1985	
		HK 8979C A 09-11-1990	
		JP 63054362 A 08-03-1988	
		JP 1765229 C 11-06-1993	
		JP 4046950 B 31-07-1992	
		JP 60208965 A 21-10-1985	
		SG 75290 G 23-11-1990	
		US RE33024 E 15-08-1989	
JP 9309830	A	02-12-1997	NONE
US 6030604	A	29-02-2000	US 6287540 B1 11-09-2001
		AT 200260 T 15-02-2005	
		AU 731192 B2 29-03-2001	
		AU 5785998 A 07-08-1998	
		BR 9811249 A 05-09-2000	
		CA 2277913 A1 23-07-1998	
		CZ 9902557 A3 13-10-1999	
		DE 69828386 D1 10-03-2005	
		DK 1007017 T3 02-05-2005	
		EE 9900295 A 15-02-2000	
		EP 1007017 A1 14-06-2000	
		ES 2235311 T3 01-07-2005	
		HU 0006714 A2 28-08-2000	
		ID 21865 A 05-08-1999	
		JP 2001508793 T 03-07-2001	
		NO 993539 A 20-09-1999	
		NZ 336594 A 26-01-2001	
		PL 334527 A1 28-02-2000	
		RU 2194497 C2 20-12-2002	
		WO 9831352 A1 23-07-1998	
		SE 95999 A3 18-01-2000	
		TR 9901690 T2 21-09-1999	
		TV 557217 B 11-10-2003	
		ZA 9800078 A 20-07-1998	
		US 5980949 A 09-11-1999	
		US 5983956 A 16-11-1999	
WO 2005013945	A	17-02-2005	WO 2005013945 A2 17-02-2005
			US 2005059643 A1 17-03-2006

22

MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETILAMINO]ETIL]-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACION

La presente invención se relaciona con el monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamino]etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I)



(I)

en su forma cristalina. La invención también esta relacionada con el proceso para el aislamiento mediante cristalización del compuesto (I) y su uso para la preparación de composiciones farmacéuticas para inhalación en combinación con vehículos apropiados.

Antecedentes de la invención.

El monoclórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamino]etil]-2(1H)-quinolinona, de la patente Europea n. EP 0 147 719, es un conocido broncodilatador dada su potente acción estimuladora sobre el receptor beta-2-adrenérgico.

El compuesto, que también ha sido definido como clórhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[N-[(1R)-2-(p-metoxifenil)-1-

metiletil)amino)etil]carboestirilo e identificado como TA 2005, ha sido posteriormente desarrollado por el solicitante bajo el código experimental CHF 4226.

Estado de la técnica

El proceso para la preparación de TA 2005 se describe en EP 0 147 719, Ejemplo 4. En particular, el proceso para el aislamiento del producto sin purificar se informa en el paso (3-a), donde los materiales insolubles obtenidos luego de la hidrogenación catalítica de 3,5g de clorhidrato de 8-benciloxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-[N-((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil]carboestirilo en tetrahidrofurano (100ml) y agua (10ml) se recogieron mediante filtración y se lavaron con solución acuosa de etanol al 10%. Se combinaron el filtrado y los lavados, y la solución combinada se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se cristalizó con una mezcla de etanol, agua e isopropil éter, y el precipitado cristalino se recogió mediante filtración. Se obtuvieron 2,38g de clorhidrato de 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-[N-((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil]carboestirilo, en forma de cristales incoloros.

El rendimiento fue del 83% y el producto final mostró las siguientes características:

punto de fusión : 170,0-171,5°C (descomposición)

$[\alpha]_D^{22}$ - 64,40° (c= 1,00, metanol)

IR ν_{max} (cm.⁻¹): 3300 (ancho), 1640, 1610, 1600.

Objeto de la invención

La invención se relaciona con el monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(((1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)-2(1H)-quinolinona en forma cristalina, que tiene las características apropiadas para la preparación de

composiciones farmacéuticas para inhalación, en combinación con vehículos apropiados.

El compuesto se identificará también de aquí en adelante con la abreviatura CHF 4226.

El compuesto de la invención se administra preferentemente mediante inhalación.

Las formulaciones para inhalación donde el compuesto activo esta en forma sólida incluyen composiciones de polvo seco que se administran mediante un inhalador de polvo seco (DPI), con composiciones del aerosol que incluyen una suspensión de finas partículas de droga en un gas propelente, que se administran por un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI), y composiciones de aerosol en forma de suspensiones acuosas que se administran mediante un nebulizador.

La eficacia de esta ruta de administración puede estar limitada por el problema de producir dosificaciones apropiadas y consistentes que sean aprovechables por los pulmones.

Uno de los detalles más importantes es asegurar una distribución uniforme del compuesto activo en la formulación, particularmente cuando este es altamente potente y debe ser dado en bajas dosis.

Más aún, el compuesto sólido en la composición debe ser tan puro como sea posible y dotado de la estabilidad química y física requeridas.

En las composiciones para inhalación, el compuesto activo debe estar en forma de partículas finamente divididas de un tamaño de partícula controlado que no exceda los aproximadamente 5µm, de manera de conseguir el máximo de penetración en los pulmones.

Dichas partículas se hacen convencionalmente mediante técnicas como la micronización o molienda.

Por lo tanto, el compuesto activo debe ser estable durante el proceso de micronización y las partículas deben poseer un grado de cristalinidad adecuado de manera de ser lo suficientemente estables para el uso farmacéutico.

El objetivo de la presente invención es entonces proveer monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona cristalino estable.

Otro objetivo de la invención es suministrar un proceso para la preparación del compuesto con un grado de cristalinidad adecuado.

Como se vio en los antecedentes, luego de recolectar el producto sin purificar y de los lavados con solución acuosa de etanol al 10%, se combinaron el filtrado y los lavados y la solución combinada se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente.

Ahora se ha descubierto que en el proceso de aislamiento del producto crudo, cuando la solución se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente, el volumen hasta el cual se reduce la solución es crítico. Además se ha encontrado que la solución se debe concentrar a un volumen igual o mayor que 1/3 de su volumen original. Más aún, el isopropil éter se debe agregar a la solución concentrada de manera lenta, en no menos de 5 minutos a una temperatura mayor de 30°C.

Las condiciones nombradas arriba permiten obtener una mezcla final de solvente homogénea y un crecimiento cristalino regular.

De hecho, se ha encontrado que si el volumen del concentrado de producto sin purificar es demasiado bajo, en particular menor que 1/3 del

volumen inicial, y que si el agregado de isopropil éter se efectúa demasiado rápidamente, por ejemplo en menos de 5 minutos, el compuesto sin purificar altamente concentrado precipita rápidamente, se forman suspensiones gruesas que no filtran, el producto incorpora altos niveles de aguas madres consistentes en solventes e impurezas y se hace difícil de aislar. Más aún, cuando se aísla y se seca, el mismo incluye una cantidad significativa de impurezas.

Además, el producto contiene una cantidad elevada de material amorfo y, como se resalta antes, las partículas de estructura amorfa pueden causar varios problemas si se incluyen en formulaciones de inhalación: de hecho este tipo de partículas son extremadamente cohesivas, tienden a aplastarse y tienden a absorber humedad ambiente en su superficie a medida que pasa el tiempo.

Por lo tanto, existe la necesidad de un producto en una forma cristalina sustancialmente pura.

La presente invención suministra CHF 4226 en forma cristalina y un proceso para su preparación.

Con el objetivo de preparar producto cristalino de la invención, monohidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamino]etil]-2(1H)-quinolinona que se ha obtenido por ejemplo de acuerdo al método descrito en EP 0 147 719, el mismo se disuelve en un solvente apropiado.

Un solvente apropiado es un solvente prótico, como el etanol, isopropanol y sus mezclas acuosas. El preferido es una mezcla etanol-agua.

La mezcla de solventes para recristalización más apropiada es una mezcla etanol-agua en una relación de entre 97:3 y 95:5 v/v. De manera ventajosa, se lleva a cabo un paso intermedio de destilación de la solución

etanólica bajo presión reducida para sacar isopropil éter residual de la mezcla así como para mejorar el rendimiento.

El proceso de recristalización de acuerdo a la invención permite obtener una eliminación efectiva de las impurezas hasta niveles iguales o menores a 0,5%, preferiblemente 0,2%, más preferiblemente 0,1% de manera de obtener el producto en forma cristalina pura, acompañado de características apropiadas para usarlo en preparaciones de composiciones farmacéuticas para inhalación en combinación con vehículos apropiados.

Descripción detallada de la invención

El método de EP 0 147 719 incluye la filtración de una suspensión acuosa de etanol obtenida luego de la hidrogenación catalítica de clorhidrato de 8-benciloxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(N-((1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)carboestirilo, para separar el catalizador y el lavado con etanol. De acuerdo a la presente invención, la solución obtenida luego de la filtración se concentra bajo presión reducida, preferiblemente comprendida entre 200 y 400 mbar y a una temperatura entre 30°C y 55°C, preferiblemente a 45-50°C, a un volumen comprendido entre ½ y 1/3 del volumen inicial. El diisopropil éter se agrega lentamente a la solución tibia con agitación. El agregado de diisopropil éter se lleva a cabo en al menos 5 minutos, preferiblemente en 20-30 minutos.

Luego se enfría la mezcla bajo agitación a una temperatura de entre 0°C y 10°C durante entre 1 y 2 horas, y el sólido se aísla y lava con etanol.

El producto sin purificar húmedo se suspende en etanol, se calienta bajo reflujo a 75-78°C, y se agrega agua lentamente hasta obtener una solución cristalina. La solución se filtra y el filtro se lava con etanol. La solución tibia se

concentra, bajo agitación, bajo presión reducida, a 45-50°C, hasta entre aproximadamente ¼ y 1/3 de su volumen original. El producto comienza a cristalizar desde la solución, dando origen a una suspensión. La suspensión se enfría lentamente y se mantiene a una temperatura entre 0 y 10°C, preferiblemente entre 0 y 5°C, durante entre al menos 1 hora y hasta 20 horas o más, bajo agitación. Se recupera el sólido mediante filtración, se lava con etanol y finalmente se seca de alguna manera convencional, por ejemplo mediante secado al aire, secado bajo presión reducida, o secado en presencia de un gas inerte estéril para obtener el compuesto cristalino.

Se estudió el monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona que se obtiene usando el método arriba descrito para determinar el punto de fusión mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), el ángulo de rotación específico $[\alpha]_D^{20}$, la pureza enantiomérica mediante electroforesis capilar zonal y mediante Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC), la cantidad de impurezas totales mediante HPLC y el patrón de difracción de rayos X (XRD).

El monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona de la presente invención se encuentra entonces caracterizado por:

un rango de fusión de 180-200°C (con descomposición) y preferiblemente 185-195°C (con descomposición), determinado mediante DSC a una velocidad de barrido de 10°C/min.

un ángulo de rotación específico $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1.00, metanol) de -68°;

una pureza enantiomérica mayor al 99%, preferiblemente mayor a 99,5%, determinada mediante electroforesis capilar zonal y mediante HPLC;

niveles de impureza menores al 0,5%, preferiblemente menores al 0,2%, aún más preferiblemente menores a 0,1%, determinados por HPLC;

un patrón de difracción de rayos X idéntico o sustancialmente idéntico al presentado a continuación del ejemplo que sigue. Apropiadamente el compuesto tiene entre otros uno o más de los siguientes picos XRD característicos : 12,2; 13,6; 16,3; 18,0; 18,2; 19,2; 21,4; 21,9; 22,8; 23,5; 24,2; 24,9; 26,6; 28,5; 29,4; 29,9; y $33,9 \pm 0,2$ grados /2 theta;

un grado cristalino del compuesto cristalino, expresado como porcentaje en peso con respecto al peso total del compuesto, de al menos 90%, preferiblemente al menos 93%, aún más preferiblemente al menos 95%, determinado de acuerdo a un método microcalorimétrico de desarrollo propio.

El ejemplo siguiente ilustra la presente invención.

EJEMPLO

**Cristalización de monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-
{[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino}etil]-2(1H)-quinolinona
(CHF 4226 monoclóhidrato)**

La suspensión obtenida luego de la hidrogenación catalítica del clóhidrato de 8-bencloxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[N-[(1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]carboestirilo (100g en 100ml de etanol y 100ml de agua) se filtró sobre un almohadilla de Celite y se lavó con etanol (300ml). La solución filtrada se concentró en una evaporador rotatorio (Temp. de baño = 55°C; vacío -0,8 bar) hasta que el volumen del residuo fue de aproximadamente 600ml. Se agregó isopropil éter (560ml) a la solución tibia (T= 45-50°C) durante 30 min. La suspensión se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 60 minutos, y luego se filtró en un filtro Buchner lavando el sólido con etanol (200ml).

Se suspendió el monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona sin purificar húmedo (154,6g; correspondiente a 73g si se seca a 60°C bajo vacío) en etanol (580ml) y la mezcla se calentó a 78°C bajo reflujo; se agregó agua lentamente (25ml) hasta que la mezcla estuvo cristalina. La solución caliente se filtró en un filtro Buchner, lavando con etanol (150ml). La solución filtrada se concentró bajo vacío (T baño = 55-65°C; vacío = 250-300 mbar; T solución = 45-48°C), destilando aproximadamente 380ml de solvente. Se desconectó el vacío y se agregó etanol (390ml) a la suspensión residual, se agitó a 45°C hasta que se resuspendió la capa de producto de las paredes del reactor. La suspensión se enfrió hasta una temperatura menor a 5°C en 90 minutos, y luego se la mantuvo a 5°C durante 20 horas. La suspensión se filtró en un filtro Buchner, lavando con etanol (150ml). El sólido se secó bajo vacío a 60°C durante 24 horas, consiguiéndose 58,4g (80% de rendimiento de recristalización del monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona).

El producto tuvo las siguientes características:

- rango de fusión de 190-194°C (descomposición), determinado por DSC a una velocidad de barrido de 10°C/min.;
- ángulo de rotación específico $[\alpha]_D^{20}$ (c = 1,00, metanol) = -68,0°;
- una pureza enantiomérica mayor al 99,5%, determinada por electroforesis capilar zonal;
- total de impurezas: menos del 0,1%;
- el patrón de difracción de rayos X (XRD) se muestra en la Figura 1 y está representado por los siguientes picos mayoritarios:

Ángulo [°/2θ]	Intens. Rel. [%]
12,3	21,0
13,6	54,2
16,4	64,9
18,0	37,5
18,4	44,5
19,3	50,1
21,4	55,8
21,9	100,0
22,9	35,6
23,6	36,9
24,3	88,4
25,0	21,4
26,7	32,5
28,6	22,6
29,5	30,5
29,9	14,8
34,0	20,4

Se determinó el grado de cristalinidad del compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo, de acuerdo con un método de calorimetría diferencial de barrido de desarrollo propio que usa el calor de fusión.

Dicho método es un método de DSC que hace un barrido a una velocidad de 130°C/min para evaluar el porcentaje de cristal en la muestra a

través de la relación entre el ΔH (calor de fusión) de la muestra y el ΔH de una muestra de referencia 100% cristalina, determinados en el mismo rango de temperatura y en las mismas condiciones experimentales. La muestra de referencia 100% cristalina se obtuvo por suspensión en etanol, seguida de filtración, para eliminar la mayor parte de la parte amorfa soluble en etanol, y secado.

El método se aplicó a diferentes muestras del compuesto del Ejemplo como tal, molido o micronizado. Todas las muestras analizadas mostraron un grado de cristalinidad mayor al 90% que se mantuvo aún después de subsiguientes procesos de molienda y micronización.

REIVINDICACIONES

1. **Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona** caracterizado porque tiene un rango de fusión de 180-200°C, determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial, y mediante un patrón de difracción de rayos X que tiene entre otros uno o más de los siguientes picos característicos : 12,2; 13,6; 16,3; 18,0; 18,2; 19,2; 21,4; 21,9; 22,8; 23,5; 24,2; 24,9; 26,6; 28,5; 29,4; 29,9; y $33,9 \pm 0,2$ grados /2 theta.
2. **Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona** de la reivindicación 1 caracterizado porque tiene un rango de fusión de 185-195°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial.
3. **Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona** de las reivindicaciones 1 - 2, caracterizado porque tiene un grado de cristalinidad expresado como % en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total del compuesto de al menos 90%.
4. **Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino)etil]-2(1H)-quinolinona** de las reivindicaciones 1 - 3, que tiene un grado de cristalinidad expresado como % en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total

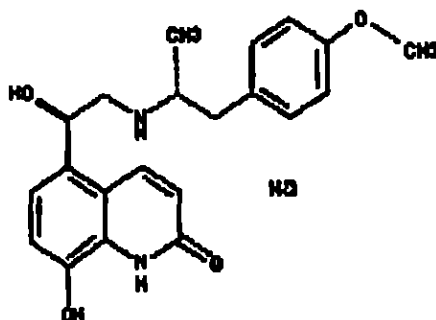
del compuesto de al menos 93%.

5. **Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de las reivindicaciones 1 - 4, que tiene un grado de cristalinidad expresado como % en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total del compuesto de al menos 95%.**
6. **Un proceso para la preparación de un compuesto como el reivindicado en las reivindicaciones 1-5, que comprende cristalizar o recrystalizar el compuesto de una solución acuosa de etanol, agregada con diisopropil éter donde la solución acuosa de etanol se concentra hasta un volumen comprendido entre 1/2 y 1/3 del volumen inicial, y donde la adición del diisopropil éter se lleva a cabo durante al menos 5 minutos.**
7. **Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende adicionalmente la etapa de recrystalización de un solvente prótico que comprende etanol, isopropanol o sus mezclas acuosas.**

MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETILAMINO)ETIL]-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACION

RESUMEN

Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletilamino)etil]-2(1H)-quinolinona de fórmula (I) en forma cristalina, provisto de características apropiadas para ser usado en la preparación de composiciones farmacéuticas para inhalación en combinación con vehículos apropiados.



(I)

Texto correspondiente a la Figura (I):

Fig. 1: patrón de difracción de rayos X (XRD) del compuesto del Ejemplo 1.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MINOJA, Fabrizio
Blanchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Pirio, 63
I-20129 Milan
ITALIE

**R. CEVUTO IL
RICEVUTO ON**

7 - MAR 2006

PCT

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY**

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

02.03.2006

Applicant's or agent's file reference

SCB 921 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCTEP2005003144

International filing date (day/month/year)

24.03.2005

Priority date (day/month/year)

24.03.2004

Applicant

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority



European Patent Office
D-80333 Munich
Tel. +49 89 2369-0 Tlx: 623666 eppo d
Fax: +49 89 2369-4485

Authorizing Officer

Ulrich, J

Tel. +49 89 7300-8048



Form PCT/IB/PA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCB 021 PCT	FOR FURTHER ACTION		Use Form PCT/PEA/11E
International application No. PCT/EP2005/03144	International filing date (day/month/year) 24.09.2005	Priority date (day/month/year) 24.09.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/17, C07C207/48, C07C215/28, C07C215/80			
Applicant CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. of ~~IL~~			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 36 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. The REPORT consists of a total of 8 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 2 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 907 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 computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 902 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting each 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 24.01.2006	Date of completion of this report 02.03.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-55868 MÜNCHEN Tel. +49 69 2200 - 0; Fax: 623625; e-mail: PISA +49 69 2200 - 4400	Authorized Officer Häringuer, B Telephone No. +49 69 2200-6269 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/003144

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 56.2 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

1-10 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 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/digs
- ☐ 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/digs
- ☐ 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."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International Application No.
PCT/EP2005/003144

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	5-6
	No: Claims	1-4
Inventive step (IS)	Yes: Claims	5-6
	No: Claims	1-4
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.8)

see separate sheet

Box No. VII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re item I:

1. The amended set of claims filed with the demand for international preliminary examination do not go beyond the disclosure in the international application as filed, because new claim 1 is the result of the combination of previous claim 1 with claim 3 dependent thereon.

Re item V:

1. The invention relates to TA 2005 in an alleged new form with a particular crystalline degree of at least 90% (claims 1-4) and a process for the preparation the same (claims 5-6). In his letter of 24.01.06, the applicant acknowledged that *"in fact, the experimental code TA 2005 is normally referred only to the form (R,R)", which is also the enantiomeric form of the compounds in the present claims.*

The relevant prior art has been indicated in the search report.

D1: US-A-4 579 854

D2: KIKKAWA et.al., JAPANESE J. PHARMACOL., 57, 1991, 175-185

D3: VOSS et.al., EUR. J. PHARMACOL., MOL. PHARMACOL., 227, 1992, 403-9

D4: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US: HOSHIKO, KENICHIRO ET AL: "Treatment of inflammatory diseases with drugs containing carbostyrl derivative" XP002334111 retrieved from STN Database accession no. 1997:769190

D5: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IZBOUD, C. A. ET AL: "Stereoselectivity at the .beta.2-adrenoceptor on macrophages is a major determinant of the anti-inflammatory effects of .beta.2-agonists" XP002334112 retrieved from STN Database accession no. 2000:627207

D6: US-A-6 030 604

2. Process claims 5-6

The subject-matter of claims 5 and 4 appears to have met all the requirements of Art. 33 PCT, because none of the documents discloses the present sequence of process steps. From the reading of the present application, it would appear that the technical

effect of reducing the volume of the TA 2005 solution prior to the addition of the diisopropyl ether above 30 °C is the increase of enantiomeric purity and crystallinity of TA 2005. Although D1 makes use of the same solvent system for recrystallizing TA 2005 (see example step 4(3-a)), no teaching as to the beneficial effect from the combination of the present process features can be derived from the prior art. Hence, the process as claimed solves in a not obvious manner the problem of providing a purification process of otherwise known TA 2005.

3. Product claims 1-4

Enantiomeric purity and the degree of crystallinity of TA 2005 are properties which are immediately linked by method used to synthesize and purify the compound. This becomes apparent to the person skilled in the art from the disclosed procedures in D1. Thus, the example 4 of D1 discloses the purification of TA 2005 by recrystallization from a mixture of ethanol, water and isopropyl ether. The terms "crystals", "crystallized" used in D1 together with the indication of the (R,R) form in the chemical name of the purification method leave no doubt that the product obtained in the prior art is a purified and crystalline form of TA 2005. The resultant 1R enantiomer has a melting range of 170-171.5 °C. The corresponding 1S enantiomer is recrystallized from a mixture of methanol and ether. The 1S form has a melting range of 166-167 °C, i.e. a range which is different from that of the 1R form. It is common general knowledge in the art that a mixture of products, each having a melting point which is different the other compound, will in general result in a melting range which is different from that of the individual compounds. The skilled person will therefore expect that a mixture of enantiomer of TA 2005 will also have a melting point (or melting range) which is different from that of the individual enantiomers.

It is noted that the presently claimed (R,R) form of crystalline TA 2005 has a melting range of 180-200 °C. This range differs from the narrower range explicitly disclosed in D1.

This authority is unable to acknowledge novelty of the presently claimed TA 2005 form on the mere basis of an differing melting range.

In his letter of 24.01.06, the applicant held that the present application "does not

concern the enantiomeric purity of the product per se, in that the object is an optically active compound in its form (R,R), but the enantiomer (R,R) in the solid state having distinctive characteristics described from page 7 lines 25 to page 8 line 16 of the application, in particular a crystalline degree of at least 90%".

This authority is of the opinion that all characteristics mentioned on pages 7 and 8 of the description relate to the level of purity of TA 2005, and based on common general knowledge, the purity of the product will influence both the value of the melting point and the crystallinity of the compound. In the light of the various enantiomers already made available to the public, it is clear that one factor, which may have an influence on the melting point of the product, is the enantiomeric purity.

In his letter of 24.01.06, the applicant alleged that "conventional purification methods do not allow to achieve this result", whereby the said result refers to the characteristics disclosed on pages 7 and 8 of the description.

This statement is silent about the purification methods and conditions used by the applicant. It is also not supported by factual evidence, for instance in the form of test protocols. As crystalline TA 2005 undisputably can be obtained with prior art methods, this authority cannot accept these allegation as a proof that all conventional purification methods (there are many more than just recrystallization) failed in the purification of TA 2005 so as to obtain crystals having the characteristics indicated in the present claims.

The difference in the level of purity, as derived from the distinct melting range of otherwise crystalline TA 2005 in D1, can therefore not be accepted as a novelty bringing feature. Since no evidence has been given in support of the alleged special case, D1 is considered to make available to the public the TA 2005 substance in all grades of purity. Since enantiomeric purity and crystallinity are linked, the presently claimed form of TA 2005 as defined by the melting range, XRD peaks and degree of crystallinity is not considered to have met the novelty requirement of Art. 33(2) PCT.

b) D2-D5 report that TA 2005 had been obtained from different sources. For analogous reasons to that given above, any of these reports are considered to take

away the novelty of the claimed compounds. In this respect it is noted that the lack of novelty may be implicit in the sense that, in carrying out the teaching of the prior art documents, the skilled person would inevitably arrive at a TA 2005 compound with all features of the claim, irrespective of whether the crystallinity has been expressly mentioned or not.

c) The document D5 teaches that 1R and 1S enantiomers largely differ as to the quantitative efficiency of the drugs. D6 teaches, that dry powder formulations for the treatment of respiratory disorders may be produced from micronized TA 2005 particles in a finely divided form. Based on this combined teaching, the skilled person would have tried to produce the more active form in the highest achievable degree of purity. Hence, TA 2005 with a higher level of purity and crystallinity is considered to have obvious properties, which cannot serve as the basis for inventive activity. Any novel claims drawn to pure and crystalline TA 2005 appear therefore to solve in an obvious manner the problem of providing a further form of TA 2005. In the absence of not obvious properties of the compounds, i.e. use related properties other than just a different parameter value expressing the crystal form, habit or purity, the product claims 1-4 do not meet the requirements of Art. 33(3) PCT.

Re Item VI:

1. The following documents have been published between the priority and filing date of the present application.

D7: ROSSONI, GIUSEPPE ET AL: "Positive interaction of the .beta.2-agonist CHF 4226.01 with budesonide in the control of bronchoconstriction induced by acetaldehyde in the guinea-pigs" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 144(3), 422-429 CODEN: BJPCBM; ISSN: 0007-1188, 10 January 2005 (2005-01-10), XP002334110

D8: WO 2005/013945 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17 February 2005 (2005-02-17)

2. The products CHF 4226 and TA 2005 disclosed therein do not form part of the state

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/003144

of the art as defined in the PCT. D7 and D8 have therefore not been considered further in this report.

Re item VII:

1. The process claim 6 lacks clarity in the meaning of Art. 6 PCT, because technical features, which have been presented in the description as a "critical feature" to achieve the allegedly novel form of TA 2005, are missing in the claim (see the ratio for ethanol/water and the temperature in the precipitation step).

CLAIMS

1. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl
ethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride characterized by a
5 melting range of 180-200°C determined by Differential Scanning Calorimetry, a
X-ray powder diffraction pattern having inter alia one or more of the following
characteristic peaks: 12.2; 13.6; 16.3; 18.0; 18.2; 19.2; 21.4; 21.9; 22.8; 23.3;
24.2; 24.9; 26.6; 28.5; 29.4; 29.9; and 33.9 ± 0.2 degrees /2 theta and a
crystalline degree expressed as weight % of the crystalline compound with
10 respect to the total weight of the compound of at least 90%.
2. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl
ethyl]amino] ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of claim 1
characterized by a melting range of 185-195°C determined by Differential
Scanning Calorimetry.
- 15 3. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl
ethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of claims 1 or 2
having a crystalline degree expressed as weight % of the crystalline compound
with respect to the total weight of the compound of at least 93%.
4. 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methyl
20 ethyl]amino]ethyl]-2(1H)-quinolinone monohydrochloride of any claims from 1
to 3 having a crystalline degree expressed as weight % of the crystalline
compound with respect to the total weight of the compound of at least 95%.
5. A process for the preparation of a compound as claimed in any claims
from 1 to 4 comprising crystallising or re-crystallising the compound from an
aqueous ethanol solution added with diisopropyl ether wherein the aqueous
25 ethanol solution is concentrated to a volume comprised between 1/2 and 1/3 of

the initial volume and the addition of the diisopropyl ether is performed in at least 5 minutes.

6. A process according to claim 5 further comprising the step of re-crystallization from a protic solvent comprising ethanol, isopropanol or their aqueous mixtures.



REIVINDICACIONES

1. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona] caracterizado porque tiene un rango de fusión de 180-200°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial, y mediante un patrón de difracción de rayos X que tiene entre otros uno o más de los siguientes picos característicos: 12,2; 13,6; 16,3; 18,0; 18,2; 19,2; 21,4; 21,9; 22,8; 23,5; 24,2; 24,8; 28,8; 28,5; 28,4; 28,9; y $33,9 \pm 0,2$ grados /2 theta y un grado cristallino expresado como % en peso del compuesto cristallino con respecto al peso total del compuesto de al menos 80%.
2. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona] de la reivindicación 1 caracterizado porque tiene un rango de fusión de 185-195°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial.
3. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona] de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene un grado de cristallinidad expresado como porcentaje en peso del compuesto cristallino con respecto al peso total del compuesto de al menos 93%.
4. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona] de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene un grado de cristallinidad expresado como % en peso del compuesto cristallino con respecto al peso total del

compuesto de al menos 95%.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende cristalizar o recrystallizar el compuesto de una solución acuosa de etanol agregada con diisopropil éter en donde la solución acuosa de etanol se concentra hasta un volumen comprendido entre 1/2 y 1/3 del volumen inicial, y la adición del diisopropil éter se lleva a cabo durante al menos 5 minutos.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende adicionalmente la etapa de recristalización de un solvente práctico que comprende etanol, isopropanol, u otras mezclas acuosas.

4
P. 62

50

FIRMADO: ILEGIBLE.

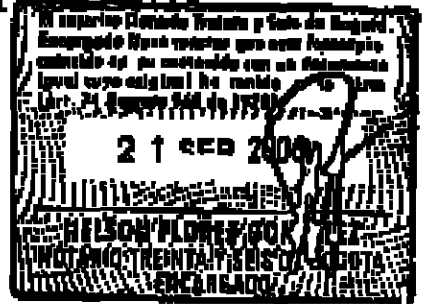
PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,
MEXICO Y VENEZUELA.

A los 31 días de Enero de 2000 el Notario que suscribe

LA FE que:

1. FAGLO CHIESI mayor de edad y domiciliado en Parma, via Palermo n. 26, firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Vicepresidente, administración de la persona jurídica

I



10

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via
Falerio n. 26, está legalmente constituida, que
tiene actualmente existencia legal y que el acto
para el cual se ha otorgado este poder está
comprendido entre los que constituyen su objeto
social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación
que ostenta, que ésta es legítima y que está
facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4
y 5 me constan porque he tenido a la vista los
documentos auténticos.

FIRMADO: GIULIO ALMANZI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPÚBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

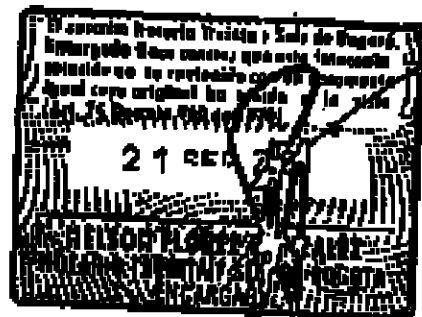
1. PAIS: ITALIA

EL PRESENTE ACTO PÚBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANZI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

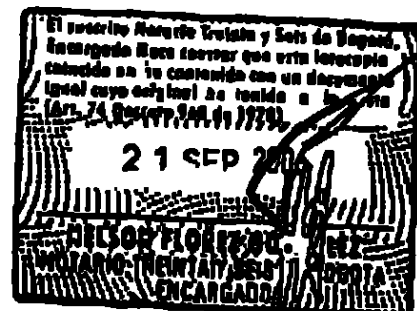
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO. 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTÁ BAJO EL NO. 028680 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

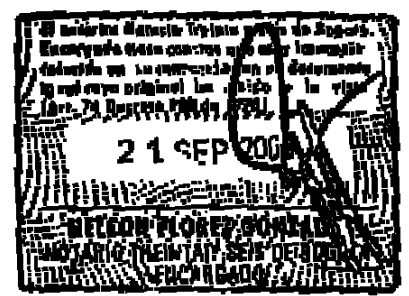
032682

CUPA FIENAL A PRESIDENTE EN EL
GOBIERNO DESEMPLEO
LAS FUNDACIONES INDICADAS

RD DE ASOMIE
PERSONALIDAD DEL DERTU

2000 MAR 21 15:58

JEFE DE OFICINA DE RELACIONES
SANTO DOMINGO D.R.



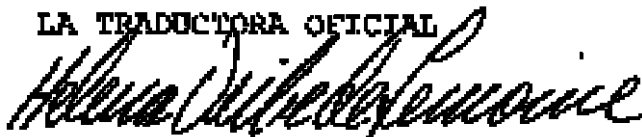
TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

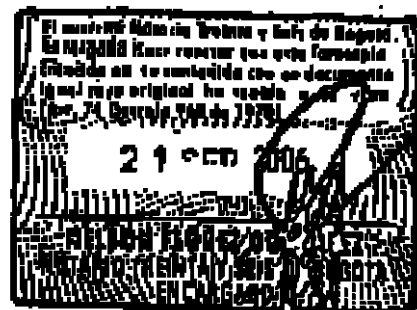
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICI S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNsul EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE
DE BOGOTÁ, BAJO EL NO. 028699 DEL 10 DE MARZO DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



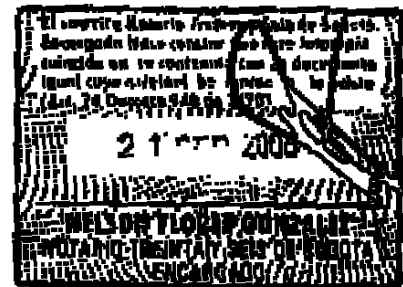
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

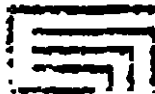
032683
Cuya Firma Aprobada en el
Documento Responde a
Las Funciones Indicadas

ED DE ASUME
CANTON SAN JUAN DEL TONTO

2008 MAR 24 P 06:58

JEFE DE CERRILLO Y CERRILLOS
SANTAFE DE BOGOTA S.C.





Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aéreo 92397
Sede de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una entidad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, PARMA, Italia

por el presente instrumento escrito (certificado) poder especial a favor de DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.454.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a las siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y emblemas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistír, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agenda oficiosa.
- 7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieran.

Dado y firmado en **PARMA, Italia**

a los 31 días del mes de **NOVIEMBRE** de **2000**

Delia Maria Rodriguez D'Aleman
C.C. 41.454.882
T.P. 20824 C.J.J.

Pericini
Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**

an organization existing under the laws of **Italy**

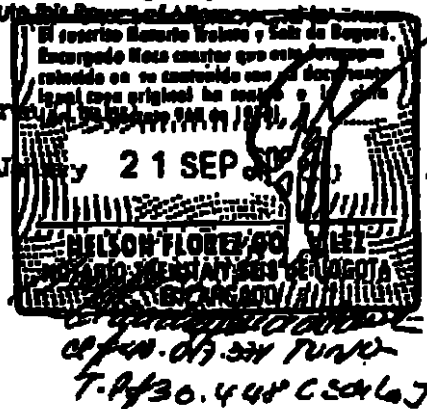
and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, Identification card No. 41.454.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, Identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, vegetal varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 6) To ratify or not the officious agency.
- 7) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with power to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney, and revoke such substitutions.

Granted and signed at **PARMA, Italy**
on this 31st day of **NOVEMBER** 21 SEP 2000



CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____, al Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia al mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Paraná, Via Palermo n. 26
set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President
of the juridical person Administradora

4. The mentioned juridical person with place of business in Paraná, Via Palermo n. 26

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purposes were exhibited to me.

Giulio Al...
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

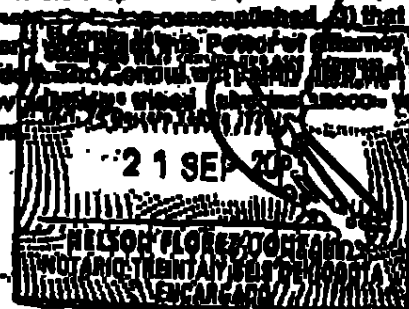
1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are within the scope of its corporate purposes, 3) that the person or persons who grant the power of attorney are empowered to do so, 4) that the documents exhibited for such purposes were exhibited to him.



54

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

APOSTILLE
(Convenzione dell'Aja del 05/10/61)

1. PAESE : ITALIA

Il presente atto pubblico, *Giulio Oliva*

2. F. *Natale*

3. *Giulio Oliva fu Giorgio nat. in*

Parma

6. e PAESE 6. II 15 FEB 2000

7. del 88/2000

8.
9.
Tribunale

10. firma

IL PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
GIORGIO GIOVANNI PAREBANCQ



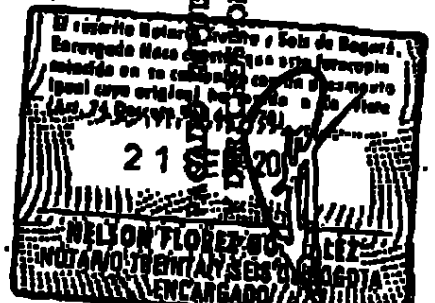
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN
MARZO 01 2000 N. 374

El suscrito *CONSUL GENAL* CERTIFICA
que *GIORGIO GIOVANNI PAREBANCQ* que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la forma de las funciones
de *PROCURADOR REPUBLICA*
EN PARMA

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

V. M. Z. del



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

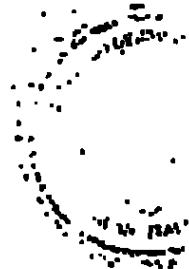
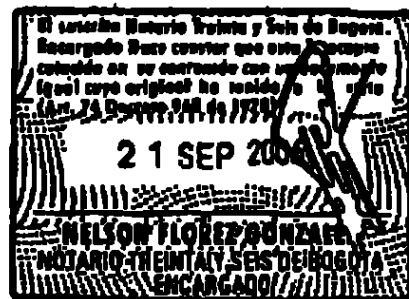
2000 MAR 19 P 12:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028688

CUYA FIRMA REFLEJA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 492

(Expedida de conformidad con el Artículo 480 del Código del Comercio de la República de Colombia).

El suscrito CONSUL GENERAL de la REPUBLICA DE COLOMBIA en MILAN, ITALIA, con base en los documentos exhibidos por el interesado y depositados en el archivo de esta sede, a saber:

Certificado N° VIS/47357/2000/CHI1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

CERTIFICA que la compañía: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.,
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de Italia y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el Señor PAOLO CHIESI

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO

de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANZI,
de la ciudad de PARMA (ITALIA)

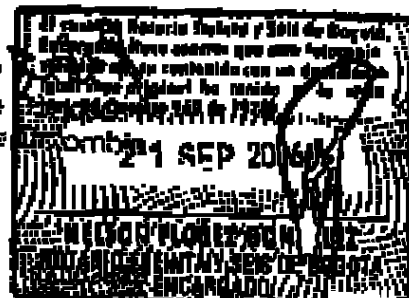
de este país.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

Se expide esta certificación a solicitud del interesado, en la ciudad de Milán, Italia, en fecha: 02 de marzo de
del año 200

DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00
DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7,00

Fernando Abate
Cónsul General de



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

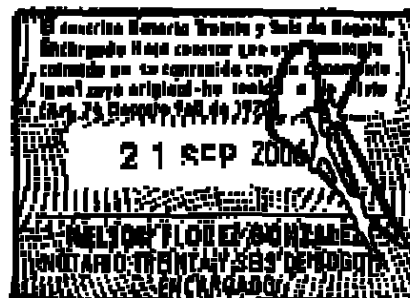
2006 MAR 19 15:00:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE DEFENSA D.F.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

028689

CUOTA ECONOMICA APORTE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-085106-00000-0000

Fe: 2006-05-21 16:24:06 Dep. 8720 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTE Y
EYE 379 FASERACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Fe: 05-27

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Descripción de la invención.		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:


21 mayo 2006



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-095108-00000-0000
Pcs. 2005-09-21 15:24:05 Dep. 2005 INUECREACIONES
Tel. 11 PATENTEYI
Eve. 379 FASE NACIONAL
Aq. 411 PRESENTACION Folio: 57

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

24-10-06

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2) SOLICITANTE
(71)

Nombre: CHIESI FARMACEUTICI
S.P.A.

Dirección: Vía Palermo, 26/A
43100 Parma, Italia

Nacionalidad o domicilio: Parma
Italia

Lugar de constitución: Italia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☒

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO Cual

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. PIVETTI, Fausto; 2. PIGHI, Roberto
Dirección: Todos los anteriores, Vía Palermo, 26/A, I-43100
Parma, Italia
Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores Italianos

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003144 Fecha: Marzo 24, 2005

Publicación Internacional No. WO2005/089760 A1 Fecha: Sept. 29, 2005

6) Título (54) MONOCLORHIDRATO DE 8-HIDROXI-5-[(1R)-1-HIDROXI-2-[(1R)-2-(4-METOXIFENIL)-1-METILETILAMINO)ETIL]-2(1H)-QUINOLINONA EN FORMA CRISTALINA Y EL PROCESO PARA SU PREPARACION

7) Clasificación Internacional: A61K 31/47, C07D 207/48, 215/26, 215/60

8) PRIORIDAD

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Europea

Marzo 24, 2004

04007045.0

9) Comprobante de pago N°. 06-63.684 Fecha: Agosto 22, 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

REIVINDICACIONES

1. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona caracterizado porque tiene un rango de fusión de 180-200°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial, y mediante un patrón de difracción de rayos X que tiene *entre otros* uno o más de los siguientes picos característicos: 12,2; 13,6; 16,3; 18,0; 18,2; 19,2; 21,4; 21,9; 22,8; 23,5; 24,2; 24,9; 26,6; 28,5; 29,4; 29,9; y $33,9 \pm 0,2$ grados /2 theta y un grado cristalino expresado como % en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total del compuesto de al menos 90%.
2. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de la reivindicación 1 caracterizado porque tiene un rango de fusión de 185-195°C determinado por Calorimetría de Exploración Diferencial.
3. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene un grado de cristalinidad expresado como porcentaje en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total del compuesto de al menos 93%.
4. Monoclorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene un grado de cristalinidad expresado como % en peso del compuesto cristalino con respecto al peso total del

61

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A

gib

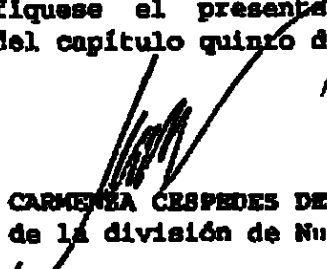
REFERENCIA	Radicación No.	6 95106
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/003144
	Fecha inicio Fase nacional	24/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13878

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 5i bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se lo comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 DIC. 2006
a alvarado