

06-99258



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-99258

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

~~FORMAS CRISTALINAS DE 5,11-DIHTDRO-11-ETIL-5-METIL-8-(2~~

~~((1-OXIDO-4-QUINOLINILOOXI)ETIL)-6H-DIPIRIDO~~

~~(3,2-b:2',3',e) (1,4)DIAZEPIN-6-ONA~~

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/551 // A61P31/18.

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 deUsaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

02/10/2006.

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-099258- -00000-0000

Fec: 2006-10-02 17:09:37 Dep. 2020 NUECREACIONESⁿ

Tm. 11 PATENTERYII

Ene: 378 FASENACIONAL

EXAMINER

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 02 - Nov - 06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
República Federal de Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Carl A. BUSACCA**
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield
Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América

3. **Richard VARSOLONA**
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield
Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América

5. **Jon LORENZ**
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield
Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América

2. **Michael CERRETA**
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield
Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América

4. **John SMOLIGA**
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield
Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América

6. **Jana VITOUS**
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield
Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/009655

Publicación Internacional No. WO 2005/097796 A3

Fecha: 23 de marzo de 2005

Fecha: 20 de octubre de 2005

6

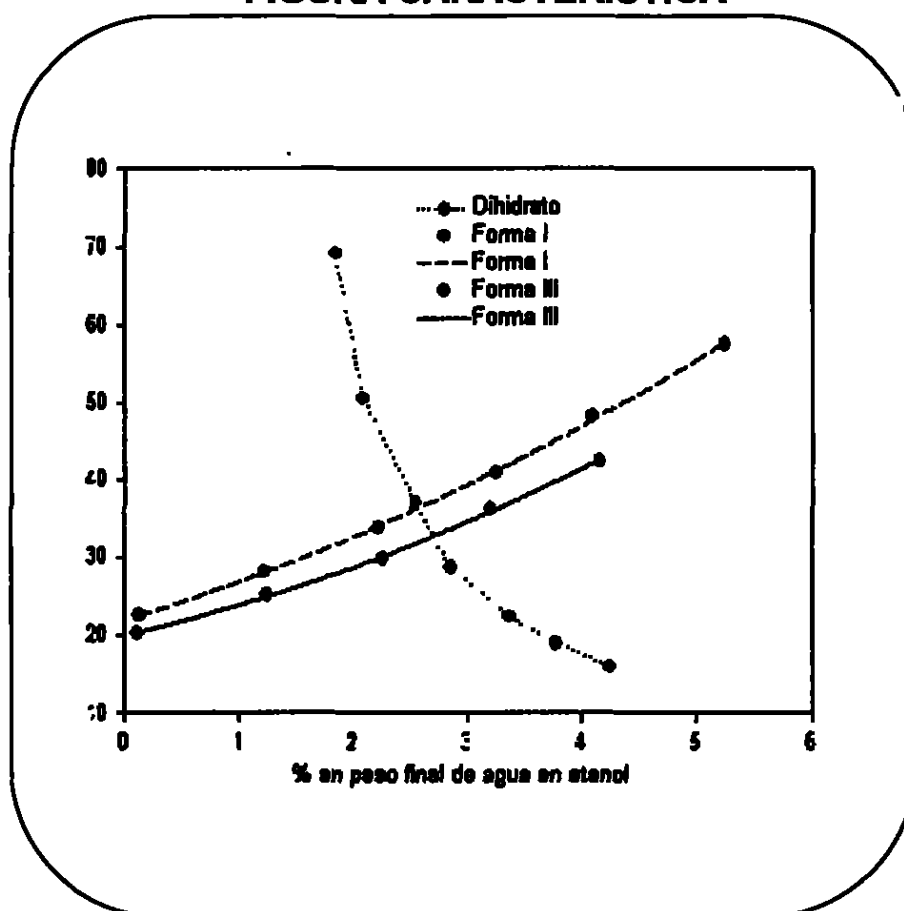
Título (54)

**FORMAS CRISTALINAS DE 5,11-DIHIDRO-11-ETIL-5-METIL-8-{2-[(1-OXIDO-4-
QUIN. LINIL)OXI}ETIL}-6H-DIPIRIDO[3,2-b:2',3'-e] [1,4] DIAZEPIN-6-ONA**

7 Clasificación Internacional (51) <u>CO7D 471/14</u> <u>A61K31/551 // A61P31/18</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>US</u>	<u>2 de abril de 2004</u>	<u>60/559,354</u>
9 Comprobante de pago No.: _____ Fecha: _____			
10 Anexos:			
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.			
☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.			
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.			
☒ Poderes, si fuere el caso.			
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.			
☐ Declaraciones.			
☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)			
☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☒ Arte final 12x12			
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/097796 A3
2. ☒ Extracto de publicación.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ———, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

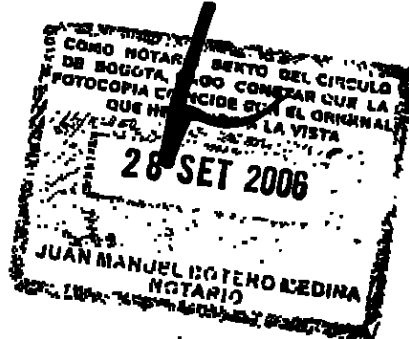
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$ 8.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOGOTÁ 21/06/06 10:02 AM



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]

SECRETARÍA DE
DOCUMENTACIÓN
Y ASISTENCIA

JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

28 SET 2006

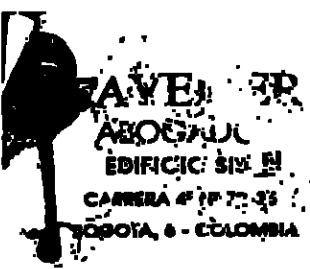
COMO NOTARIO JENY DEL CÍRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 SET 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDA
NOTARIO

COPIA
1-045133-020

Resolución No. 57 de 1997



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/ domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, transact and ratify acts done by representatives without my (our) intervention.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa. Dr. Dieter Laudien Signature
ppa. Dr. Gerhard Huber Firma

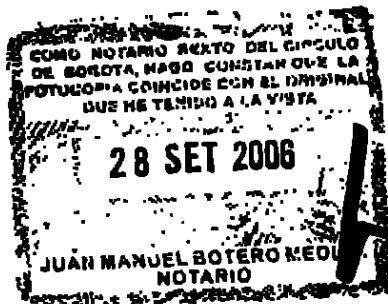
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
28 SET 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate on the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

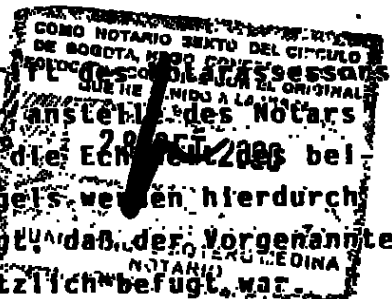
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



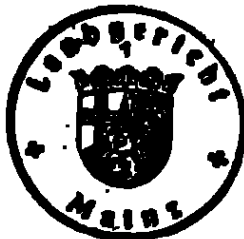
- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschriften der Prokuristen
Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit der
gedruckten Dienst - ~~scheine~~ - ~~siegel~~ werden hierdurch
bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte
zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5,00,-)
JV KOstO. v. 28.7.1987
BGBl. I S. 881
DM 11,00,-
Mainz, den 11. DEZ 1995


Amtsleiter



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hans Paul Tillenberg)

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

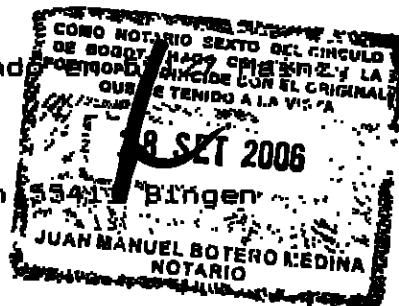
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y obla roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

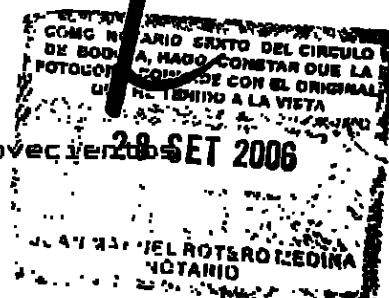
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



MANUCION
Resolución No. 114
Ministerio

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 15 del 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA V. MONTAÑA
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
Fdo. Luz Arriaga V. Montaño
NOTARIO
COMO NOTARIO SEY... DEL CIRCULO...
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA...
FOTOCOPIA COINCIDE... QUE LA...
QUE HE TENIDO... LA VISTA...
28 SET 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C.

COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

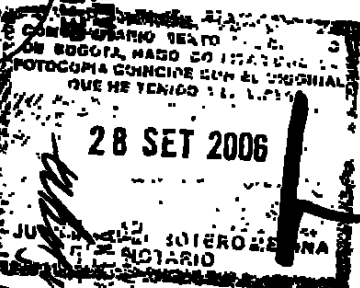
09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

09 ENE 10 A 11:33
OFICINA DE LAS NOTARIAS
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
SIGNIFICADO
LAS EDUCACION

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFAX (57) (1) 21 1050
TELEX: 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

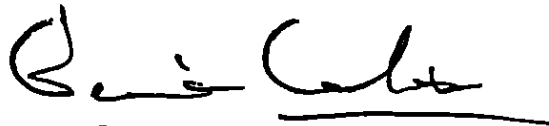
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

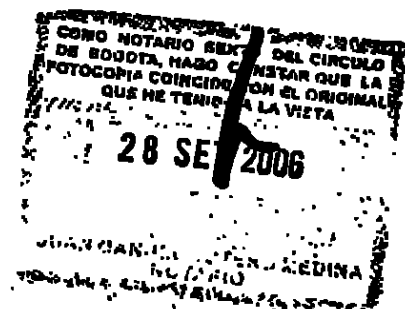
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante M. PABLO KIENDEZ BARRALAS S.

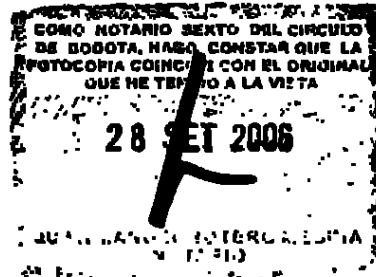
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(os) exhibió(aron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firmó esta Diligencia.



[Handwritten signature]
1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097796 A3

(51) International Patent Classification: C07D 471/14,
A61K 31/551, A61P 31/18

(21) International Application Number:
PCT/US2005/009655

(22) International Filing Date: 23 March 2005 (23.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/559,354 2 April 2004 (02.04.2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUSACCA,
Carl A. [US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368,
Ridgefield, CT 06877-0368 (US). CERRETA, Michael
[US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridge-
field, CT 06877-0368 (US). VARSOLONA, Richard
[US/US]; 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridge-
field, CT 06877-0368 (US). SMOLIGA, John [US/US];

900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT
06877-0368 (US). LORENZ, Jon [US/US]; 900 Ridge-
bury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368
(US). VITOUS, Jana [SE/US]; 900 Ridgebury Road, P.O.
Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

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

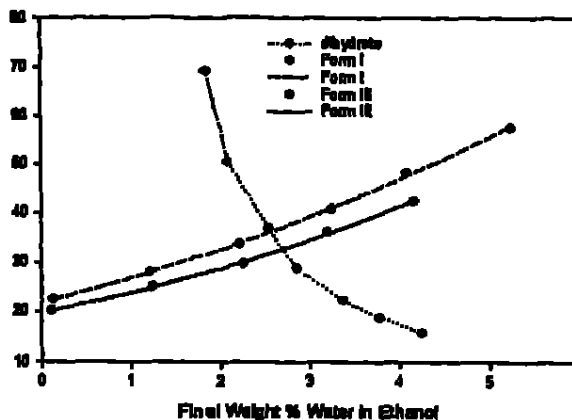
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF 5,11-DIHYDRO-11-ETHYL-5-METHYL-3-[2-((1-OXIDO-4-QUINO-
LINYLOXY)ETHYL)-6H-DIPYRIDO[3,2-b:2',3'-e][1,4]DIAZEPIN-6-ONE

Relative composition of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-3-[2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one Form I, Form II and Form III is related to a function of water content at 25 degrees C



Phase Diagram of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-3-[2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one.

(57) Abstract: Dihydrate and anhydrous crystalline forms of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-3-[2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one.

WO 2005/097796 A3



Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
5 January 2006

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

CRYSTALLINE FORMS OF
5,11-DIHYDRO-11-ETHYL-5-METHYL-8-{2-[(1-OXIDO-4-QUINOLINYL)OXY]ETHYL}-6H-DIPYRIDO[3,2-b:2',3'-e] [1,4]DIAZEPIN-6-ONE

5 CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

Benefit of Provisional Application 60/559,354 filed on April 2, 2004 is hereby claimed.

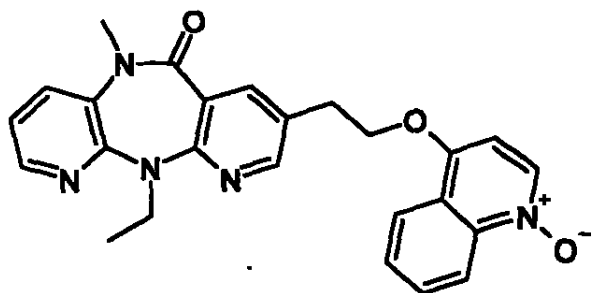
BACKGROUND OF THE INVENTION

1. TECHNICAL FIELD

- 10** The present invention relates to dihydrate and anhydrous crystalline forms of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one.

2. BACKGROUND INFORMATION

- 15** 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one is a non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. Its chemical structure is as depicted below.



- 20** The synthesis of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one, its use for the treatment of HIV infection, and pharmaceutical compositions comprising this substance and suitable for this use are described in U.S. Patent 6,420,359 and the corresponding WO0196338.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

We have discovered that when 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one is made in the manner described in U.S. Patent 6,420,359 and the corresponding WO0196338 the
5 resulting material is a poorly crystalline trihydrate. We have further discovered that the trihydrate is not the most desirable form of this drug substance to be used in the development of a drug product.

A first aspect of the present invention comprises the discovery of a dihydrate crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-
10 dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one. This dihydrate crystalline form is thermodynamically or kinetically favored at temperatures and humidity's that are most likely to be encountered upon storage of drug substance or drug product and thus pharmaceutically preferred to the trihydrate that is provided by the prior art. The invention also comprises methods for making this dihydrate crystalline form.

15 We have further discovered that under proper conditions several anhydrous polymorphs of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one may be formed. One of these, which we designate as anhydrous Form III (AF III), has demonstrated phase stability at some tested ambient
20 conditions, which indicates that it is pharmaceutically acceptable, and biological testing has shown that it leads to higher plasma levels than are attainable using other crystalline forms of the drug. Thus, the invention further includes anhydrous Form III of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one and methods for its manufacture.

25

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is an XRPD Pattern of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate.

- 5 Figure 2 is a DSC Thermal Curve of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate.

Figure 3 is an XRPD Pattern of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III.

10

Figure 4 is a DSC Thermal Curve of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Anhydrous Form III.

- 15 Figure 5 is a Phase Diagram of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20

1. Identification by Characteristic X-ray Powder Diffraction Patterns

As noted previously, the invention comprises two novel crystalline forms of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one, the dihydrate and anhydrous Form III. These may be identified and distinguished from each other and from other crystalline forms that are not part of the invention by means of their characteristic X-ray Powder Diffraction (XRPD) patterns.

25

The dihydrate crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one that is in accordance with the invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that

30

comprises a peak at 23.4 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

Preferably, the dihydrate in accordance with the invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 23.4 and 24.9 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

More preferably, the dihydrate in accordance with the invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 23.4, 24.9 and 17.3, degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

Still more preferably, the dihydrate in accordance with the invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 23.4, 24.9, 17.3, 24.3, 12.1, 18.5 and 17.6 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

More specifically, the dihydrate in accordance with the invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern, made using CuK α radiation, which is substantially the same as that shown in Figure 1.

The anhydrous Form III crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-(2-((1-oxido-4-quinolinyl)oxy)ethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-c] [1,4]diazepin-6-one that is in accordance with the invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that comprises a peak at 11.6 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

Preferably, the anhydrous Form III crystalline form in accordance with the invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 11.6,

22.5 and 8.3 degrees 2θ (± 0.2 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK_α radiation.

More preferably, the anhydrous Form III crystalline form in accordance with the invention
5 is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 11.6, 22.5, 8.3, 12.0, 12.4 and 5.8 degrees 2θ (± 0.2 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK_α radiation.

Still more preferably, the anhydrous Form III crystalline form in accordance with the
10 invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern that comprises peaks at 11.6, 22.5, 8.3, 12.0, 12.4, 5.8, and 20.8 degrees 2θ (± 0.2 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK_α radiation.

More specifically, the anhydrous Form III crystalline form in accordance with the
15 invention is characterized by having an X-ray powder diffraction pattern, made using CuK_α radiation, which is substantially the same as that shown in Figure 3.

In order to allow for experimental error, the above described 2θ values should be considered accurate to ± 0.2 degrees 2θ . That is to say, when assessing whether a given
20 sample of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one is the dihydrate or anhydrous Form III crystalline form in accordance with the invention, a 2θ value which is experimentally observed for the sample should be considered identical with a characteristic value described above if it falls within ± 0.2 degrees 2θ of the characteristic value.

25

The crystalline forms in accordance with the invention are preferably employed as drug active substances in substantially pure form, that is to say, essentially free of other crystalline forms 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one. Nevertheless, the invention also embraces
30 the dihydrate crystalline form or the anhydrous Form III crystalline form in admixture with another crystalline form or forms. Should the drug active substance be a mixture of

crystalline forms, it is preferred that the substance comprise at least 50% of either the dihydrate or anhydrous form III crystalline form described herein.

2. Synthesis

- 5 The invention further provides processes for the synthesis of the dihydrate and anhydrous Form III of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one.

(A) General Synthetic Methods According to the Invention

- 10 (i) General Synthetic Method for the production of the dihydrate crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one

15 In most general terms, the dihydrate crystalline form is prepared by recrystallizing 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one in crude form, prepared by any synthetic method (including but not limited to that described in U.S. Patent 6,420,359 or the corresponding WO0196338), from water. This is accomplished by suspending 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one in a mixture of water and a solvent which is both water-
20 miscible and a liquid near ambient temperature. Suitable solvents include the lower alkylnitriles (for example acetonitrile and propionitrile), lower alkyl alcohols (C1-C7, for example methanol, ethanol, and isopropanol), cyclic and acyclic ethers including polyethers (for example tetrahydrofuran, dioxane and diglyme), amides (for example dimethylformamide, N-methylpyrrolidinone and dimethylacetamide), sulfoxides (for example
25 DMSO), sulfones (for example sulfolane), lower alkylketones (for example acetone), and lower alkyl nitroalkanes (for example nitromethane). The suspension is heated until a clear solution that is saturated or nearly saturated is obtained. The amount of water must be at least that required to

form a stoichiometric dihydrate with the amount of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one used, and less than about 90% of the overall solvent mixture. If a solution is not obtained, additional volumes of solvent are then added at elevated temperature until a clear solution is formed. The solution is then allowed to cool slowly to a lower temperature, until a crystalline precipitate is first observed. The slurry is then held at that temperature until precipitation has essentially ceased. The precipitate is then removed from solution, for example by filtration. The solid is then dried until all surface solvents have been removed, providing 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate.

(ii) General Synthetic Method for the production of Anhydrous Form III of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one

5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate or trihydrate (produced by any method) is dried to remove H₂O. This drying can be performed by any means, such as drying in an oven at 23°C or higher temperature and at atmospheric pressure or under vacuum. It may be dried by vigorous passage of a dry, inert gas over the solid for extended periods, or it may be chemically dried, for example by distillation to remove water with any solvent which can form an azeotropic mixture with water.

Exemplary solvents are lower alkylnitriles (such as acetonitrile), lower alkylalcohols (such as ethanol and isopropanol) and ethers (such as dioxane and THF). Drying is performed until analysis shows that <1 % water remains. This dry solid is then dissolved in an anhydrous solvent in which

6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one is soluble (such as, for example, ethanol), at elevated temperature, such that a solution which is saturated or nearly saturated with 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one is obtained. This solution is then allowed to cool slowly to a lower temperature, until a crystalline precipitate is first observed, or optionally seed crystals of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Anhydrous Form III (if available) may be added to the original solution. The slurry is then held at this temperature until precipitation is pronounced, then either filtered or cooled further and then filtered. The solid is then dried until all surface solvents have been removed, providing 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Anhydrous Form III.

(B) Examples of Specific Syntheses According to the Invention

Specific syntheses of the two crystalline forms of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one that are in accordance with the invention are described in the following examples.

Example 1: Preparation of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate.

29.1 Kg of crude 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-((1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl)}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one as a wet cake was charged to an inerted 400L reactor. The reactor was again inerted, then 105 Kg MeCN and 8.3 Kg 0.002M HCl were charged, and the mixture heated to 70°C in the dark and held there for 30 minutes. The

solution was then cooled to 22°C over 1 hour, held one hour, and the slurry thus obtained was centrifuged, washing the cake with 35 Kg of 8:1 MeCN:H₂O. The recrystallized 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one wet cake (18.55 Kg) was then packed out and again returned to the reactor. The reactor was inerted, then 12.6 Kg H₂O and 77.7 Kg EtOH (SDA-2B) were charged, and the mixture heated to 70°C in the dark. Once in solution, the mixture was transferred hot into a second reactor through an in line polishing filter, using 22.1 Kg of 8:1 EtOH:H₂O to aid the transfer and wash out the first reactor. About 22L of solvent was then removed by atmospheric pressure distillation. To the resulting solution was then added 300g of 6N HCl to protonate the impurity (~2%) of ether 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one. The solution was then cooled to 50°C over 1 hour and seeded with 100g of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate. The mixture was then linearly cooled to 22°C over 8 hours. The slurry thus obtained was then centrifuged, washing the cake with 15 Kg of 8:1 EtOH:H₂O. The solid was dried in the centrifuge until KF water analysis reached 7.5% to give 14.45 Kg of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate (67% overall yield from intermediate ether 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Cl) as a colorless solid with HPLC purity of 99.1%. M.p. 199°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ: 8.69 (d, J= 7.0Hz, 1H,), 8.62 (d, J= 8.7Hz, 1H), 8.39 (d, J= 2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J= 8.4Hz, 1H), 8.18 (dd, J= 4.7, 1.6Hz, 1H), 7.8 (dd, J= 5.4, 5.4Hz, 1H), 7.70 (dd, J= 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J= 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J= 7.9, 4.7Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.0Hz, 1H), 4.42 (dd, J= 6.2, 6.2Hz, 2H), 4.18 (q, J= 6.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.22 (dd, J= 6.2, 6.2Hz, 2H), 1.24 (t, J= 7.0Hz, 3H). ¹³C NMR (125MHz, d₆-DMSO)δ: 166.25 (C6), 157.68 (C15), 153.95

(C12), 151.31 (C21), 151.13 (C9), 144.02 (C2), 141.21 (C7), 140.47 (C30), 135.36 (C23), 131.70 (C4), 131.11 (C13), 130.58 (C26), 128.86 (C8), 128.02 (C27), 122.28 (C28), 122.07 (C29), 120.24 (C3 + C14), 119.24 (C25), 101.92 (C22), 68.87 (C20), 40.36 (C17), 36.71 (C16), 30.59 (C19), 13.40 (C18). Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}N_5O_3$: C, 62.88; H, 5.70; N, 14.67. Found C, 62.86; H, 5.72; N, 14.54.

Example 2: Preparation of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Anhydrous Form III.

22.5 Kg of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate was dried in a vacuum oven (40°C/44 mm) to constant weight, requiring about 60 hours, and furnishing 20.4 Kg (98% recovery) of anhydrous 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one. This solid was then charged into an inerted 200 L reactor protected from light. 82 liters anhydrous ethanol was then added, and the resultant slurry heated to reflux. Additional anhydrous ethanol (10L) was then added to give a clear solution. This solution was then linearly cooled to 67°C over one hour, and then seeded with 205g 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III added subsurface as a slurry in 2 liters absolute ethanol. The batch was then cooled linearly to 35°C over 4 hours, and then cooled linearly to 30°C over 12 hours. The batch was then cooled to 10°C over one hour, giving a slurry. This mixture was then vacuum distilled (30°C/400 mm), collecting 32 liters of ethanol. The resultant slurry was then cooled to 10°C over one hour, and then filtered, washing the cake with 6 liters ethanol. The solid was then dried (42°C/51 mm) for 20 hours to

give 19.2 Kg (94%) of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III as an off-white solid.

5 Example 3: Manufacture of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate.

10 An inerted 400L reactor was charged with 11.2 Kg of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one HCl (24.0 mol, 1 eq.) and 9.9 Kg Na₃PO₄ (60.0 mol, 2.5 eq.), and the reactor was reinerted. 3.75 Kg MeOH and 53.7 Kg CH₂Cl₂ were then charged, followed by 125 Kg H₂O. The mixture was agitated at 100 rpm for 15 minutes at 22°C, then 34.5Kg 32% peracetic acid/HOAc (146 mol, 6.1 eq.) was charged over 10 minutes. The resulting mixture was
15 agitated well in the dark for 2.5 hours at 22°C, and then cooled to 5°C. To this cold mixture was then slowly added 91.9 Kg 2M Na₂S₂O₃ over 45 minutes, maintaining the internal temperature below 15°C. The mixture was then stirred at 22°C for 1 hour, and then the organic solvents were removed by distillation at 45°C/50mm, collecting 31L of distillate. The contents
20 were then stirred 4 hours at 22°C and the resultant slurry was centrifuged, and the resultant cake was washed with 75 Kg H₂O. The resulting wet cake (15.5 Kg) was then packed out and returned to the reactor. An additional 13.6 Kg of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one wet
25 cake from a different batch was then charged into the reactor, for a total of 29.1 Kg wet cake.

The reactor was inerted, then 105 Kg MeCN and 8.3 Kg 0.002M HCl were charged into the reactor, and the mixture was heated to 70°C in the dark and held there for 30 minutes. The solution was then cooled to 22°C over 1

hour, held at this temperature for one hour, and the slurry thus obtained was centrifuged, washing the cake with 35 Kg of 8:1 MeCN:H₂O. The recrystallized 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one wet cake (18.55 Kg) was then packed out and again returned to the reactor. The reactor was inerted, then 12.6 Kg H₂O and 77.7 Kg EtOH (SDA-2B) were charged, and the mixture heated to 70°C in the dark. Once in solution, the mixture was transferred hot into a second reactor through an in line polishing filter, using 22.1 Kg of 8:1 EtOH:H₂O to aid the transfer and wash out the first reactor. About 22L of solvent was then removed by atmospheric pressure distillation. To the resulting solution was then added 300g of 6N HCl to protonate the impurity (~2%) of ether 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one. The solution was then cooled to 50°C over 1 hour and seeded with 100g of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one.2 H₂O. The mixture was then linearly cooled to 22°C over 8 hours. The slurry thus obtained was then centrifuged, washing the cake with 15 Kg of 8:1 EtOH:H₂O. The solid was dried in the centrifuge until KF water analysis reached 7.5% to give 14.45 Kg of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate (67% overall yield from 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Cl) as a colorless solid with HPLC purity of 99.1%. M.p. 199°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ: 8.69 (d, J= 7.0Hz, 1H,), 8.62 (d, J= 8.7Hz, 1H), 8.39 (d, J= 2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J= 8.4Hz, 1H), 8.18 (dd, J= 4.7, 1.6Hz, 1H), 7.8 (dd, J= 5.4, 5.4Hz, 1H), 7.70 (dd, J= 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J= 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J= 7.9, 4.7Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.0Hz, 1H), 4.42 (dd, J= 6.2, 6.2Hz, 2H), 4.18 (q, J= 6.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.22 (dd, J= 6.2, 6.2Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.0Hz, 3H). ¹³C NMR (125MHz, d6-DMSO) δ: 166.25 (C6), 157.68 (C15), 153.95 (C12), 151.31

(C21), 151.13 (C9), 144.02 (C2), 141.21 (C7), 140.47 (C30), 135.36 (C23), 131.70 (C4), 131.11 (C13), 130.58 (C26), 128.86 (C8), 128.02 (C27), 122.28 (C28), 122.07 (C29), 120.24 (C3 + C14), 119.24 (C25), 101.92 (C22), 68.87 (C20), 40.36 (C17), 36.71 (C16), 30.59 (C19), 13.40 (C18).

5 Anal. Calcd for $C_{23}H_{27}N_5O_5$: C, 62.88; H, 5.70; N, 14.67. Found C, 62.86; H, 5.72; N, 14.54.

Example 4: Laboratory Synthesis of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e]

10 **[1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III.** 2.05g of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate was dried in a vacuum oven at 85°C to constant weight. The resulting solid was then recrystallized from 8 mL absolute ethanol at 70°C, and allowed to cool slowly to ambient temperature
15 over 18h. The resulting slurry was then filtered and washed with a small amount of absolute ethanol, air-dried briefly, then dried under a nitrogen sweep to constant weight, 1.67g (88%). XRPD showed the sample to be 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III.

20

Example 5: Manufacture of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III.

23 22 Kg of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate (46.1 mol, 1 eq.) was placed in a tray drier and dried at 40mm vacuum and 60°C until KF water analysis showed H₂O content < 0.2% (48 hours). The solid (19.5 Kg) was then charged to an inerted 200L reactor,

which was then reinerted. 80L absolute ethanol (SDA-2B) was then charged, and the mixture was agitated at 100 rpm as the temperature was raised to 82°C. Withdrawal of a reactor aliquot showed a clear solution. The mixture was then cooled to 72°C and seeded subsurface with 200g 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III as an ethanol slurry. The reactor contents were then linearly cooled to ambient temperature over 18h, then cooled further to 14°C and held at this temperature for one hour, then filtered. The resultant cake was then dried to constant weight in a vacuum oven at 60°C for 24h to give 19.2 Kg 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III (95%) as an off-white solid. Analysis of the material by XRPD and comparison to an authentic standard showed it to be the 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one anhydrous Form III polymorph. The HPLC purity was found to be 99.2%. M.p. 198.2°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.69 (d, J= 7.0Hz, 1H,), 8.62 (d, J= 8.7Hz, 1H), 8.39 (d, J= 2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J= 8.4Hz, 1H), 8.18 (dd, J= 4.7, 1.6Hz, 1H), 7.8 (dd, J= 5.4, 5.4Hz, 1H), 7.70 (dd, J= 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J= 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J= 7.9, 4.7Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.0Hz, 1H), 4.42 (dd, J= 6.2, 6.2Hz, 2H), 4.18 (q, J= 6.9 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.22 (dd, J= 6.2, 6.2Hz, 2H), 1.24 (t, J= 7.0Hz, 3H). ¹³C NMR (125MHz, d₆-DMSO)δ: 166.25 (C6), 157.68 (C15), 153.95 (C12), 151.31 (C21), 151.13 (C9), 144.02 (C2), 141.21 (C7), 140.47 (C30), 135.36 (C23), 131.70 (C4), 131.11 (C13), 130.58 (C26), 128.86 (C8), 128.02 (C27), 122.28 (C28), 122.07 (C29), 120.24 (C3 + C14), 119.24 (C25), 101.92 (C22), 68.87 (C20), 40.36 (C17), 36.71 (C16), 30.59 (C19), 13.40 (C18). Anal. Calcd for C₂₅H₂₃N₅O₃: C, 62.92; H, 5.30; N, 15.77. Found C, 62.76; H, 4.97; N, 15.72.

3. X-ray Powder Diffraction Methodology

Any high quality X-Ray powder diffractometer may employed for the purpose of distinguishing between various crystalline forms of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one.

5

Exemplary XRPD patterns of the dihydrate and anhydrous Form III crystalline forms in accordance with the invention were produced using a Bruker AXS X-Ray Powder Diffractometer, Model D8 Advance. The instrument is equipped with a long fine focus x-ray tube. The tube power was set to 40kV and 40mA. The instrument was operated in
10 parafocusing mode using a 1.0mm divergence slit, 1.0mm antiscatter slit, 0.2mm detector slit, 0.6mm monochromator slit, graphite monochromator and a NaI scintillation detector. Step scans were run from 2 to 35°2 θ , at 0.05° per step, 4 sec per step. A reference quartz standard was used to check instrument alignment. Samples were prepared for analysis by filling a zero background silicon holder. The resulting XRPD patterns are reproduced in
15 Figures 1 and 3.

4. Additional Methods for Characterization

The crystalline forms in accordance with the invention may, optionally, be further characterized by differential scanning calorimetry (DSC). DSC thermal curves for the
20 dihydrate and anhydrous Form III crystalline forms in accordance with the invention are shown in Figures 2 and 4, respectively.

A further means of characterization is thermomicroscopy. The dihydrate exhibits the following thermal events when observed by thermomicroscopy (heating rate = 10°C/min)
25 using a polarized light microscope:

1. Crystal clouding and evolution of volatiles indicative of dehydration in the range of ~75-112°C, resulting in a dehydrated phase.
2. Melting of the dehydrated phase in the range of ~155-162°C.
3. Re-crystallization in the range of ~162-188°C.
- 30 4. Final melt in the range of ~195-203°C.

Moreover, it may be confirmed that the dihydrate is a stoichiometric dihydrate by thermogravimetry/Fourier transform infrared spectrographic analysis (TGA/FTIR) or similar techniques.

- 5 5. Thermodynamic Preferences for Dihydrate and Anhydrous Form III
- Solubility experiments were used to determine the unique phase diagram shown in Figure 5 for the various forms of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one. The phase diagram indicates that anhydrous Form III is thermodynamically preferred over anhydrous Form I at 25°C. Additionally, anhydrous Form III is thermodynamically favored over the dihydrate and anhydrous Form I at 25°C when in contact with ethanol solutions containing < ~2.7 ± 0.5 wt% water. Conversely, the dihydrate is thermodynamically preferred over anhydrous Form I and Form III when in contact with ethanol solutions containing > ~2.7 wt% water and saturated with 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one.
- 10 15

6. Utility

- The dihydrate and anhydrous Form III of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one that are in accordance with the invention may be used to treat HIV infection in humans, in the manner described in U.S. Patent 6,420,359 and the corresponding WO0196338. The compound, in either of these two crystalline forms, may be incorporated into pharmaceutical formulations and administered in accordance with the dosing regimens described in U.S. Patent 6,420,359 and the corresponding WO0196338.
- 20

What is claimed is:

1. The crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate having an X-ray powder diffraction pattern that comprises a peak at 23.4 degrees 2θ (± 0.2 degrees 2θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK_α radiation.
2. The crystalline substance of claim 1 wherein the X-ray powder diffraction pattern of said substance further comprises a peak at 24.9 degrees 2θ (± 0.2 degrees 2θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK_α radiation.
3. The crystalline substance of claim 1 or 2 wherein the X-ray powder diffraction pattern of said substance further comprises a peak at 17.3 degrees 2θ (± 0.2 degrees 2θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK_α radiation.
4. The crystalline substance of claim 1, 2 or 3 wherein the X-ray powder diffraction pattern of said substance comprises peaks at 24.3, 12.1, 18.5 and 17.6 degrees 2θ (± 0.2 degrees 2θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK_α radiation.
5. The crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate having an X-ray powder diffraction pattern, made using CuK_α radiation, which is substantially the same as that shown in Figure 1.
6. 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one wherein at least 50% of said substance is present in the form of the crystalline dihydrate in accordance with claim 1, 2, 3, 4, or 5.
7. A pharmaceutical formulation comprising the crystalline substance of claim 1, 2, 3, 4 or 5, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

8. The crystalline Form III of anhydrous 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one having an X-ray powder diffraction pattern that comprises a peak at 11.6 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ), wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

5

9. The crystalline substance of claim 8 wherein the X-ray powder diffraction pattern of said substance further comprises peaks at 22.5 and 8.3 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ) and said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

10

10. The crystalline substance of claim 8 or 9 wherein the X-ray powder diffraction pattern of said substance further comprises peaks at 12.0, 12.4 and 5.8 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

15

11. The substance of claim 8, 9 or 10 wherein the X-ray powder diffraction pattern of said substance comprises a peak at 20.8 degrees 2 θ ($\pm$ 0.2 degrees 2 θ) and wherein said X-ray powder diffraction pattern is made using CuK α radiation.

20

12. The crystalline Form III of anhydrous 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one having an X-ray powder diffraction pattern, made using CuK α radiation, which is substantially the same as that shown in Figure 3.

25

13. 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one wherein at least 50% of said substance is present as the crystalline anhydrous Form III in accordance with claim 8, 9, 10, 11 or 12.

30

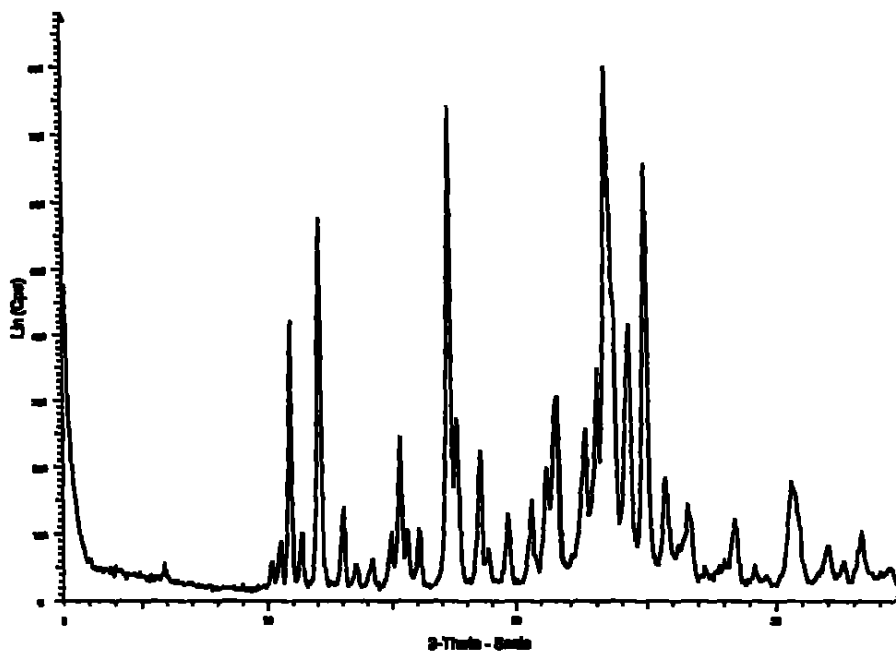
14. A pharmaceutical formulation comprising the crystalline substance of claim 8, 9, 10, 11 or 12, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

15. A method for making the crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate in accordance with claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6, said method comprising the following steps:

- 5 (a) dissolving 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one in a mixture of H₂O and a water-miscible solvent, to form a saturated or nearly saturated solution, with the proviso that the amount of H₂O must be at least the quantity required to form a stoichiometric dihydrate;
- (b) cooling the solution to precipitate 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate out of
10 solution;
- (c) removing the precipitate from the solution; and
- (d) drying the solid until all surface solvents have been removed.

15 16. A method for making the anhydrous Form III crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one in accordance with claim 8, 9, 10, 11 or 12, which method comprises the following steps:

- (a) drying 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-
20 dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate or trihydrate to remove water and produce an anhydrous material;
- (b) dissolving the anhydrous solid in an anhydrous solvent, to produce a saturated or nearly saturated solution;
- (c) cooling the solution to precipitate out anhydrous Form III crystalline form of 5,11-
25 dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one;
- (d) separating the precipitate from the solution; and
- (e) drying the solid until all surface solvents have been removed.



5 Figure 1. XRPD Pattern of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-(2-((1-oxido-4-quinolinyl)oxy)ethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one dihydrate. Data collected using Cu K α radiation.

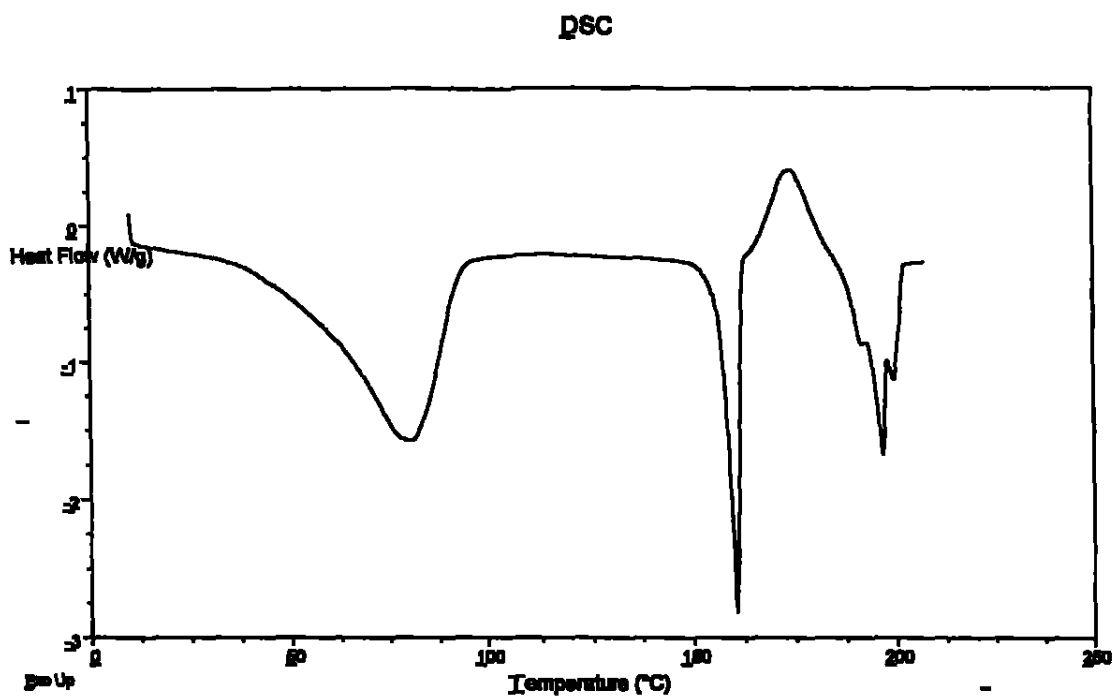
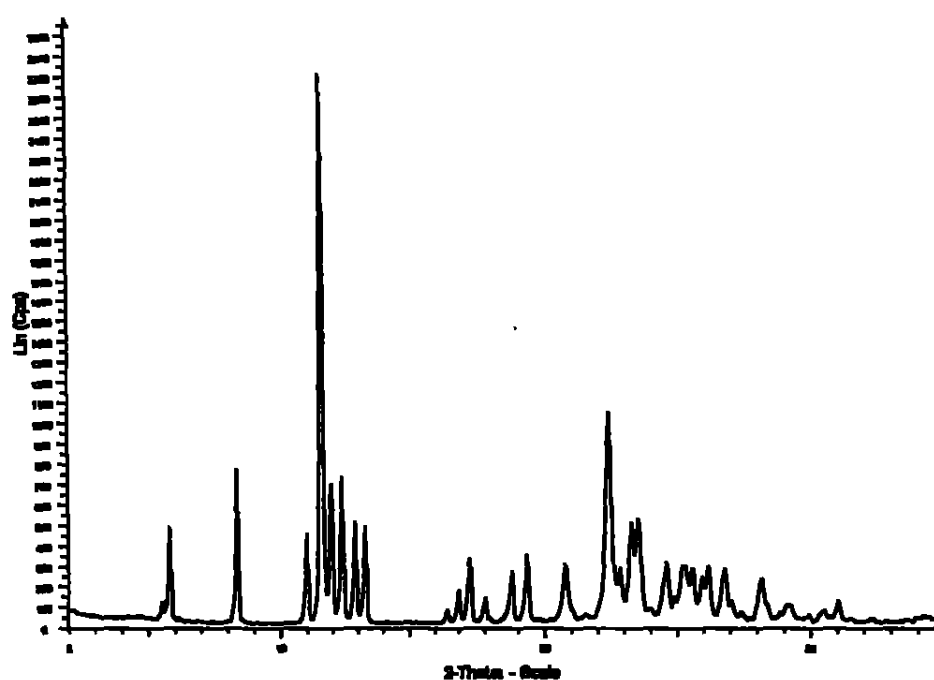


Figure 2. DSC Thermal Curve of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one dihydrate.



5 Figure 3. XRPD Pattern of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Anhydrous Form III. Data collected using Cu K α radiation.

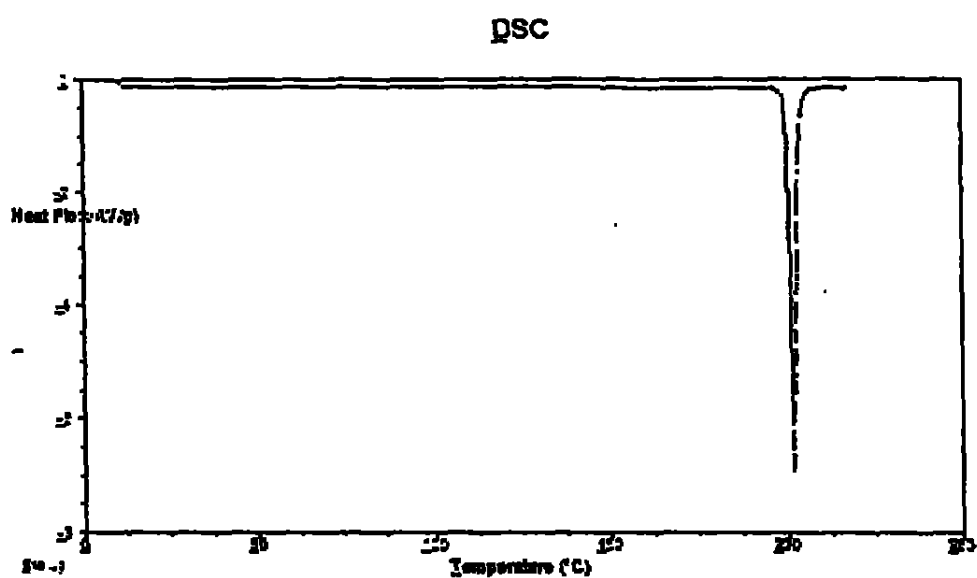


Figure 4. DSC Thermal Curve of 5,11-Dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyl)oxy]ethyl}-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-one Anhydrous Form III.

Selection composition of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one Form I, Form III and Dihydrate in ethanol as a function of water content at 25 degree C

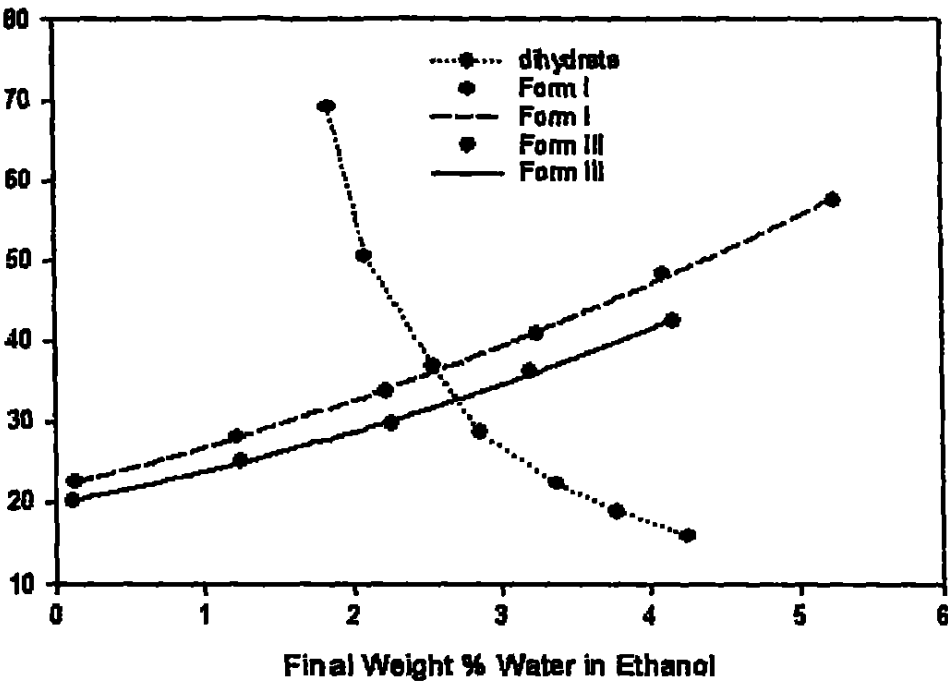


Figure 5. Phase Diagram of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinyloxy)ethyl]-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one.

FORMAS CRISTALINAS DE
5,11-DIHI-DRO-11-ETIL-5-METIL-8-{2-[(1-OXIDO-4-QUINOLINIL)OXI]ETIL}-6H-
DIPIRIDO[3,2-b:2',3'-e] [1,4]DIAZEPIN-6-ONA

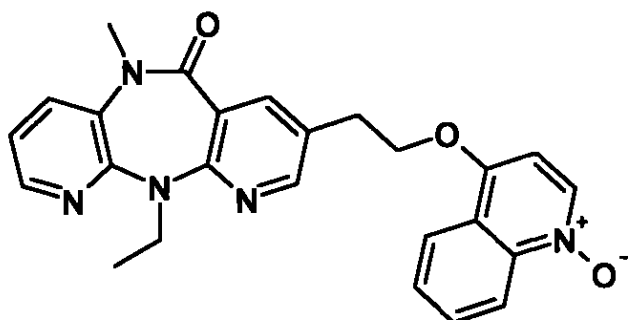
5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a formas cristalinas dihidrato y anhidras de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona.

2. INFORMACIÓN ANTECEDENTE

- 10 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona es un inhibidor transcriptasa inversa del HIV-1 no nucleósido. Su estructura química se representa más adelante.



- 15 La síntesis de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona, su uso para el tratamiento de la infección por HIV, y las composiciones farmacéuticas que comprenden esta sustancia, y adecuadas para este uso, se describen en la patente de EE.UU. 6.420.359 y en la correspondiente WO 0196338.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

- 20 Los autores de la invención han descubierto que cuando la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona se elabora de la manera descrita en la patente de EE.UU. 6.420.359 el material resultante es un trihidrato de escasa cristalinidad. Los autores de la invención han descubierto que el trihidrato no es la forma más deseable de usar esta sustancia fármaco en el desarrollo de un producto fármaco.
- 25 Un primer aspecto de la presente invención comprende el descubrimiento de una forma cristalina dihidratada de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-oxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona. Esta forma cristalina dihidrato se ve favorecida termodinámica o cinéticamente a temperaturas y de la humedad que puedan encontrarse con más probabilidad en el almacenamiento de la sustancia fármaco o del producto fármaco y, por eso, far-

macéuticamente preferidas al trihidrato que es proporcionado por la técnica anterior. La invención comprende también métodos para fabricar esta forma cristalina dihidrato.

Los autores de la invención han descubierto además que bajo las condiciones apropiadas pueden
5 formarse varios polimorfos anhidros de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. Uno de éstos, que puede designarse como Forma III anhidra (AF III), ha demostrado estabilidad de fase en algunas condiciones ambientales ensayadas, lo que indica que es farmacéuticamente aceptable, y las pruebas biológicas han demostrado que llevan a niveles de plasma superiores que pueden lograrse usando otras formas
10 cristalinas del fármaco. Así, la invención incluye además la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona y métodos para su fabricación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 La Figura 1 es un modelo de XRPD (en inglés, Difracción de Polvo por Rayos X) de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato.

La Figura 2 es una Curva Térmica de DSC (en inglés, Calorimetría de Barrido Diferencial) de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e]
20 [1,4]diazepin-6-ona dihidratado.

La Figura 3 es un Modelo de XRPD de la Forma III anhidra de 5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.
25

La Figura 4 es una Curva Térmica de DSC de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato.

La Figura 5 es un Diagrama de Fase de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.
30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

1. Identificación por los Modelos Característicos de Difracción del Polvo por Rayos X

Como se ha señalado anteriormente, la invención comprende dos nuevas formas cristalinas de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e]
35 [1,4]diazepin-6-ona, las Formas III dihidrato y la anhidra. Éstas pueden ser identificadas y distinguidas entre sí y de las otras formas cristalinas que no son parte de la invención por medio de sus característicos modelos de Difracción del Polvo por Rayos X (XRPD).

La forma cristalina dihidrato de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona que está de acuerdo con la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende un
5 pico a 23,4 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en donde dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación Kα del Cu.

Preferiblemente, el trihidrato de acuerdo con la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende picos a 23,4 y 24,9 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en
10 donde dicho modelo de difracción por rayos X se hace usando la radiación Kα del Cu.

Más preferiblemente, el dihidrato según la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende picos a 23,4, 24,9 y 17,3, grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en donde dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación Kα del Cu.

15 Aún más preferiblemente, el dihidrato según la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende picos a 23,4, 24,9, 17,3, 24,3, 12,1, 18,5 y 17,6 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en donde dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación Kα del Cu.

20 Más específicamente, el dihidrato según la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X, elaborado usando la radiación Kα del Cu, que es sustancialmente igual a la que se muestra en la Figura 1.

25 La forma cristalina de la Forma III anhidra de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona que está de acuerdo con la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende un pico a 11,6 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en la que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se elabora usando la radiación Kα del Cu.

30 Preferiblemente, la forma cristalina de la Forma III anhidra según la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende picos a 11,6, 22,5 y 8,3 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en los que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación Kα del Cu.

35 Más preferiblemente, la forma cristalina Form III anhidra según la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende picos a 11,6, 22,5, 8,3, 12,0, 12,4 y 5,8 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en los que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación Kα del Cu.

40

Todavía más preferiblemente, la forma cristalina Forma III anhidra según la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende picos a 11,6, 22,5, 8,3, 12,0, 12,4, 5,8, y 20,8 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en los que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.

5 Más específicamente, la forma cristalina de la Forma III anhidra según la invención se caracteriza por tener un modelo de difracción de polvo por rayos X, hecho usando la radiación K_α del Cu, que es sustancialmente igual a la que se muestra en la Figura 3.

10 Para dejar un margen al error experimental, los valores 2θ anteriormente descritos deberían ser considerados seguros para ± 0,2 grados 2θ. Es decir, cuando se valora si una muestra dada de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona es la forma cristalina dihidrato o la Forma III anhidra según la invención, un valor 2θ que se observe experimentalmente para la muestra debería considerarse idéntico a un valor

15 característico descrito anteriormente si cae dentro de ± 0,2 grados 2θ del valor característico.

Las formas cristalinas según la invención se emplean preferiblemente como principios activos de los fármacos en forma sustancialmente pura, es decir, esencialmente libres de otras formas cristalinas 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e]

20 [1,4]diazepin-6-ona. Sin embargo, la invención también incluye la forma cristalina dihidrato o la forma cristalina Forma III anhidra en mezcla con otra forma o formas cristalinas. Si la sustancia activa del fármaco fuera una mezcla de formas cristalinas, sería preferible que la sustancia comprendiera al menos el 50% de las formas cristalinas dihidrato o de la forma III anhidra descrita anteriormente.

25

2. Síntesis

La invención proporciona además procedimientos para la síntesis del dihidrato y de la Forma III anhidra de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.

30 (A) Métodos generales de síntesis según la invención

(i) Método general de síntesis para la producción de la forma cristalina dihidrato de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona

En la mayoría de términos generales, la forma cristalina dihidrato se prepara re-

35 cristalizando en el seno de agua la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en forma bruta, preparada por cualquier método de síntesis (incluido pero no limitado al descrito en la patente de EE.UU. 6.420.359 o en la correspondiente WO 0196338). Esto se re-

aliza poniendo en suspensión la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en una mezcla de agua y un disolvente que sea miscible tanto en agua como en un líquido casi a temperatura ambiente. Disolventes adecuados incluyen los alquilo(inferior)-nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo y propionitrilo), alcoholes de alquilo inferiores (C1-C7, por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol), éteres cíclicos y acíclicos que incluyen poliéteres [por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y diglyme (acrónimo de dimetil éter del dietilenglicol)], amidas (por ejemplo dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y dimetilacetamida), sulfóxidos (por ejemplo DMSO), sulfonas (por ejemplo sulfolana), alquilo(inferior)-cetonas (por ejemplo acetona) y alquilo(inferior)-nitroalcanos (por ejemplo nitrometano). La suspensión se calienta hasta que se obtiene una solución transparente que está saturada o casi saturada. La cantidad de agua debe ser al menos la cantidad requerida para formar un dihidrato estequiométrico con la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona usada, y menos que aproximadamente el 90% de la mezcla disolvente total. Si no se obtiene una solución, entonces se añaden volúmenes adicionales de disolvente a elevada temperatura hasta que se forma una solución transparente. La solución se deja enfriar después lentamente hasta una temperatura inferior, hasta que se observa un precipitado cristalino. La suspensión se mantiene entonces a esa temperatura hasta que la precipitación ha cesado esencialmente. El precipitado se separa entonces de la solución, por ejemplo por filtración. El sólido se seca luego hasta que todos los disolventes de la superficie se han separado, proporcionando la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato.

(ii) Método general de síntesis para la producción de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona

5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato o trihidrato (producido por cualquier método) se seca para eliminar el H₂O. Este secado puede realizarse por cualquier medio, como el secado en una estufa a 23°C u otra temperatura superior y a presión atmosférica o con la aplicación de vacío. Puede secarse mediante el paso enérgico de un gas seco e inerte sobre el sólido durante períodos prolongados, o puede secarse químicamente, por ejemplo por destilación, para separar el agua con cualquier disolvente que pueda formar una mezcla azeotrópica con agua. Disolventes ejemplares son alquilo(inferior)-nitrilos (como acetonitrilo), alcoholes de

alquilo(inferior) (como etanol e isopropanol) y éteres (como dioxano y THF). El secado se realiza hasta que el análisis muestra que queda <1 % de agua. Este sólido seco se disuelve después en un disolvente anhidro que 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona es soluble en (como, por ejemplo, etanol), a elevada temperatura, tal que se obtiene una solución que está saturada o casi saturada en 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. Esta solución se deja luego enfriar lentamente a una temperatura inferior, hasta que primero se observa un precipitado cristalino u opcionalmente pueden añadirse a la solución original cristales semilleros de la Forma III anhidra (si está disponible) de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. La suspensión se mantiene entonces a esta temperatura hasta que la precipitación es elevada, después se filtra o se enfría adicionalmente y después se filtra. El sólido se seca después hasta que todos los disolventes se han separado, proporcionando la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.

(B) Ejemplos de síntesis específicas según la invención

Síntesis específica de las dos formas cristalinas de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona que están de acuerdo con la invención se describen en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato.

29,1 Kg de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en bruto en forma de torta húmeda se cargó en un reactor inerte de 400 l. El reactor se volvió inerte de nuevo, luego se cargaron 105 Kg de MeCN y 8,3 Kg de HCl 0,002 M, y la mezcla se calentó a 70°C en la oscuridad y se mantuvo allí durante 30 minutos. La solución se recogió luego a 22°C durante 1 hora, se mantuvo una hora, y la suspensión así obtenida se centrifugó, lavando la torta con 35 Kg de MeCN:H₂O 8:1. Luego se empaquetó la torta húmeda recristalizada de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona (18,55 Kg) y, de nuevo, se devolvió al reactor. El reactor era inerte, luego se cargaron 12,6 Kg de H₂O y 77,7 Kg de EtOH (SDA-2B), y la mezcla se calentó a 70°C en la oscuridad. Una vez en solución, la mezcla se transfirió caliente en un segundo reactor a través de un filtro de limpieza en línea, usando 22,1 Kg de EtOH:H₂O 8:1 para ayudar en

la transferencia y lavado del primer reactor. Luego, se separaron aproximadamente 22 l de disolvente por destilación a presión atmosférica. A la solución resultante se añadieron, luego, 300 g de HCl 6 N para protonar la impureza (~2%) del éter 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. La solución se enfrió después a 50°C durante más de 1 hora y se sembró con 100 g de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato. La mezcla se enfrió linealmente a 22°C durante 8 horas. La suspensión así obtenida se centrifugó luego, lavando la torta con 15 Kg de EtOH:H₂O 8:1. El sólido se secó en centrífuga hasta que el análisis de agua mediante KF (reactivos de Karl-Fischer) alcanzó 7,5% para dar 14,45 Kg de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrate (rendimiento total de 67% a partir del intermedio Cl-éter 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en forma de un sólido incoloro con una pureza según HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) del 99,1%. P.F. de 199°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,69 (d, J= 7,0 Hz, 1H,), 8,62 (d, J= 8,7Hz, 1H), 8,39 (d, J= 2,4Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,8 (dd, J= 5,4, 5,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J= 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J= 6,2, 6,2 Hz, 2H), 4,18 (q, J= 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,22 (dd, J= 6,2, 6,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO)δ: 166,25 (C6), 157,68 (C15), 153,95 (C12), 151,31 (C21), 151,13 (C9), 144,02 (C2), 141,21 (C7), 140,47 (C30), 135,36 (C23), 131,70 (C4), 131,11 (C13), 130,58 (C26), 128,86 (C8), 128,02 (C27), 122,28 (C28), 122,07 (C29), 120,24 (C3 + C14), 119,24 (C25), 101,92 (C22), 68,87 (C20), 40,36 (C17), 36,71 (C16), 30,59 (C19), 13,40 (C18). Análisis. Calculado para C₂₅H₂₇N₅O₅: C, 62,88; H, 5,70; N, 14,67. Encontrado C, 62,86; H, 5,72; N, 14,54.

Ejemplo 2: Preparación de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.

22,5 Kg de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato se secó en una estufa con vacío (40°C/44 mm) hasta peso constante, necesitando aproximadamente 60 horas, y dando 20,4 Kg (recuperación del 98%) de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona anhidro. Este sólido se cargó después en un reactor inerte de 200 l protegido de la luz. Luego, se añadieron 82 litros de etanol anhidro, y la solución resultante se cal-

entó a reflujo. Luego, se añadió etanol anhidro adicional (10 l) para dar una solución transparente. Esta solución se enfrió, entonces, linealmente hasta 67°C durante una hora y luego se sembró con 205 g de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona añadida bajo la superficie en forma de una suspensión en 2 litros de etanol absoluto. El lote se enfrió luego linealmente a 35°C durante 4 horas, después se enfrió linealmente a 30°C durante 12 horas. El lote se enfrió luego a 10°C durante una hora, dando una suspensión. Esta mezcla se destiló al vacío (30°C/400 mm), recogiendo 32 litros de etanol. La suspensión resultante se enfrió luego a 10°C durante una hora, después se filtró, lavando la torta con 6 litros de etanol. El sólido se secó luego (42°C/51 mm) durante 20 horas para dar 19,2 Kg (94%) de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en forma de un sólido blancuzco.

Ejemplo 3: Fabricación de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato.

Un reactor inerte de 400 l se cargó con hidrocloruro de 11,2 Kg of 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona (24,0 mol, 1 eq.) y 9,9 Kg Na₃PO₄ (60,0 mol, 2,5 eq.), y el reactor volvió a ser inerte. Luego, se cambiaron 3,75 Kg de MeOH y 53,7 Kg de CH₂Cl₂, seguido de 125 Kg de H₂O. La mezcla se agitó a 100 rpm durante 15 minutos a 22°C, luego se cargaron 34,5 Kg de ácido peracético al 32%/HOAc (146 mol, 6,1 eq.) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó bien en la oscuridad durante 2,5 horas a 22°C, después se enfrió a 5°C. A esta mezcla fría se añadieron lentamente 91,9 Kg de Na₂S₂O₃ 2M durante 45 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 15°C. La mezcla se agitó luego a 22°C durante 1 hora, después los disolventes orgánicos se separaron por destilación a 45°C/50 mm, recogiendo 31 l de destilado. Los contenidos se agitaron luego 4 horas a 22°C y la suspensión resultante centrifugada y la torta se lavaron con 75 Kg de H₂O. La torta húmeda resultante (15,5 Kg) se empaquetó luego y se devolvió al reactor. Luego, se cargaron 13,6 Kg adicionales de torta húmeda de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona a partir de un lote diferente, para un total de 29,1 Kg de torta húmeda.

El reactor era inerte, entonces se cargaron 105 Kg de MeCN y 8,3 Kg de HCL 0,002 M, y la mezcla se calentó a 70°C en la oscuridad y se mantuvo allí durante 30 minutos. La solución se recogió luego a 22°C durante 1 hora, se mantuvo una hora, y la suspensión así obtenida se centrifugó, lavando la torta con 35 Kg de

MeCN:H₂O 8:1. Luego se empaquetó la torta húmeda recristalizada de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona (18,55 Kg) y, de nuevo, se devolvió al reactor. El reactor era inerte, luego se cargaron 12,6 Kg de H₂O y 77,7 Kg de EtOH (SDA-2B), y la mezcla se calentó a 70°C en la oscuridad. Una vez en solución, la mezcla se transfirió caliente en un segundo reactor a través de un filtro de limpieza en línea, usando 22,1 Kg de EtOH:H₂O 8:1 para ayudar en la transferencia y lavado del primer reactor. Luego, se separaron aproximadamente 22 l de disolvente por destilación a presión atmosférica. A la solución resultante se añadieron, luego, 300 g de HCl 6 N para protonar la impureza (~2%) del éter 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. La solución se recogió luego a 50°C durante 1 hora y se sembró con 100 g de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona·2 H₂O. La mezcla se enfrió linealmente a 22°C durante 8 horas. La suspensión así obtenida se centrifugó luego, lavando la torta con 15 Kg de EtOH:H₂O 8:1. El sólido se secó en la centrifuga hasta que un análisis de agua mediante KF alcanzó 7,5% para dar 14,45 Kg de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato (rendimiento total de 67% a partir de cloruro de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona) en forma de un sólido incoloro con pureza de 99,1% mediante HPLC. P.F. de 199°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 8,69 (d, J= 7,0 Hz, 1H,), 8,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,8 (dd, J= 5,4, 5,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J= 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J= 6,2, 6,2 Hz, 2H), 4,18 (q, J= 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,22 (dd, J= 6,2, 6,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J= 7,0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO)δ: 166,25 (C6), 157,68 (C15), 153,95 (C12), 151,31 (C21), 151,13 (C9), 144,02 (C2), 141,21 (C7), 140,47 (C30), 135,36 (C23), 131,70 (C4), 131,11 (C13), 130,58 (C26), 128,86 (C8), 128,02 (C27), 122,28 (C28), 122,07 (C29), 120,24 (C3 + C14), 119,24 (C25), 101,92 (C22), 68,87 (C20), 40,36 (C17), 36,71 (C16), 30,59 (C19), 13,40 (C18). Análisis. Calculado para C₂₅H₂₇N₅O₅: C, 62,88; H, 5,70; N, 14,67. Encontrado C, 62,86; H, 5,72; N, 14,54.

Ejemplo 4: Síntesis de laboratorio de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. En una estufa con vacío se secaron a 85°C hasta peso constante 2,05g de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato. El sólido resultante se re-

cristalizó luego en el seno de 8 ml de etanol absoluto a 70°C, y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión resultante se filtró luego y se lavó con una pequeña cantidad de etanol absoluto, se secó al aire brevemente y luego se secó bajo un barrido de nitrógeno hasta peso constante, 1,67g (88%). El XRPD mostró que la muestra era la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona.

Ejemplo 5: Fabricación de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona.

En un secador de bandeja se colocaron 22 Kg de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona dihidrato (46,1 mol, 1 eq.) y se secaron a 40 mm en vacío y 60°C hasta que el análisis de agua por KF mostró un contenido de agua de < 0,2% (48 horas). El sólido (19,5 Kg) se cargó luego en un reactor inerte de 200 l, que se volvió luego a dejar inerte. Luego, se cargaron 80 l de etanol absoluto (SDA-2B), y la mezcla se agitó a 100 rpm a medida que la temperatura se elevaba hasta 82°C. La retirada de una alícuota del reactor mostró una solución transparente. La mezcla se enfrió luego a 72°C y se sembró bajo la superficie con 200 g de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona en forma de una suspensión de etanol. Los contenidos del reactor se enfriaron luego linealmente a temperatura ambiente durante 18 h, después se enfrió adicionalmente a 14°C y se mantuvo a esta temperatura durante una hora, luego se filtró. La torta resultante se secó luego hasta peso constante en una estufa de vacío a 60°C durante 24h para dar 19,2 Kg de Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona (95%) en forma de un sólido blancuzco. Análisis del material por XRPD y comparación con un patrón auténtico mostró que era el polimorfo de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona. Por HPLC se encontró que la pureza era del 99,2%. P.F. 198,2°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,69 (d, J= 7,0 Hz, 1H,), 8,62 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,8 (dd, J= 5,4, 5,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J= 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J= 6,2, 6,2 Hz, 2H), 4,18 (q, J= 6,9 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,22 (dd, J= 6,2, 6,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO)δ: 166,25 (C6), 157,68 (C15), 153,95 (C12), 151,31 (C21),

151,13 (C9), 144,02 (C2), 141,21 (C7), 140,47 (C30), 135,36 (C23), 131,70 (C4),
 131,11 (C13), 130,58 (C26), 128,86 (C8), 128,02 (C27), 122,28 (C28), 122,07
 (C29), 120,24 (C3 + C14), 119,24 (C25), 101,92 (C22), 68,87 (C20), 40,36 (C17),
 36,71 (C16), 30,59 (C19), 13,40 (C18). Análisis. Calculado para $C_{25}H_{23}N_5O_3$: C,
 5 62,92; H, 5,30; N, 15,77. Encontrado C, 62,76; H, 4,97; N, 15,72.

3. Metodología de la Difracción del Polvo por rayos X

Cualquier difractómetro de polvo por rayos X de alta calidad puede emplearse con el propósito de
 diferenciar entre varias formas cristalinas de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-
 10 quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.

Patrones ejemplares de XRPD de las formas cristalinas dihidrato y la Forma III anhidra de acuerdo
 con la invención se produjeron usando un Difractómetro de Polvo por Rayos X Bruker AXS,
 Modelo D8 Advance. El instrumento está equipado con un tubo largo de rayos X de foco fino. La
 15 potencia del tubo se estableció en 40 kV y 40 mA. El instrumento se hizo funcionar en modo para-
 focalización usando una ranura divergente de 1,0 mm, una ranura antidispersión de 1,0 mm, una
 ranura detectora de 0,2 mm, una ranura monocromedidora de 0,6 mm, monocromador de grafito y
 un detector de escintilación de NaI. Las exploraciones de las operaciones se ejecutaron desde 2 a
 35°2 θ , a 0,05° por operación, 4 segundos por operación. Para comprobar la alineación del instru-
 20 mento se usó un patrón de referencia de cuarzo. Las muestras se prepararon para análisis rellenando
 un soporte de silicio de fondo cero. Los patrones de XRPD se reproducen en las Figuras 1 y 3.

4. Métodos adicionales de caracterización

Las formas cristalinas de acuerdo con la invención pueden caracterizarse, opcionalmente, por calo-
 25 rimetría de barrido diferencial (DSC). Las curvas térmicas DSC para las formas cristalinas di-
 hidrato y la Forma III anhidra de acuerdo con la invención se muestran en las Figuras 2 y 4, respec-
 tivamente.

Un medio adicional de caracterización es la termomicroscopía. El dihidrato exhibe las siguientes
 30 consecuencias térmicas cuando se observa por termomicroscopía (velocidad de calentamiento =
 10°C/min) usando un microscopio de luz polarizada:

1. Cristal nebuloso y desprendimiento de sustancias volátiles indicativo de deshidra-
 tación en el intervalo de ~75-112°C, dando como resultado una fase deshidratada.
2. Fusión de la fase deshidratada en el intervalo de ~155-162°C.
- 35 3. Recristalización en el intervalo de ~162-188°C.
4. Fusión final en el intervalo de ~195-203°C.

Además, puede confirmarse que el dihidrato es un dihidrato estequiométrico mediante termogravimetría/análisis espectrográfico con infrarrojos por transformada de Fourier (TGA/FTIR) o técnicas similares.

5 5. Preferencias termodinámicas para el dihidrato y la Forma III anhidra

Se usaron experimentos de solubilidad para determinar el diagrama de fase única mostrado en la Figura 5 para las diversas formas de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. El diagrama de fases indica que, termodinámicamente, se prefiere la Forma III anhidra frente a la Forma I anhidra a 25°C.

10 Además, la Forma III anhidra se ve favorecida termodinámicamente frente al dihidrato y a la Forma I anhidra a 25°C cuando se ponen en contacto con soluciones de etanol que contienen $< \sim 2,7 \pm 0,5$ % en peso de agua. A la inversa, el dihidrato se prefiere termodinámicamente frente a las Formas I y Forma III anhidras cuando se ponen en contacto con soluciones de etanol que contienen $> \sim 2,7$ % en peso de agua y están saturadas con 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.

15 6. Utilidad

El dihidrato y la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona que están de acuerdo con la invención pueden ser usadas para tratar la infección de HIV en seres humanos, de la manera descrita en la patente de EE.UU. 6.420.359. El compuesto, en cualquiera de estas formas cristalinas, puede ser incorporado en formulaciones farmacéuticas y administrado de acuerdo con los regímenes de dosificación descritos en la patente de EE.UU. 6.420.359.

REIVINDICACIONES

1. La forma cristalina de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato que tiene un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende un pico a 23,4 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en donde dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
5
2. La sustancia cristalina de la reivindicación 1 en la que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende además un pico a 24,9 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en donde dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
10
3. La sustancia cristalina de la reivindicación 1 ó 2, en la que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende un pico a 17,3 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en la que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
- 15 4. La sustancia cristalina de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en las que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende picos a 24,3, 12,1, 18,5 y 17,6 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en las que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
- 20 5. La forma cristalina de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidratado que tiene un modelo de difracción de polvo por rayos X, hecho usando la radiación K_α del Cu, que es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.
- 25 6. 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en donde al menos 50% de dicha sustancia está presente en forma del dihidrato cristalino según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, ó 5.
7. Una formulación farmacéutica que comprende la sustancia cristalina de las reivindicaciones
30 1, 2, 3, 4 ó 5, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
8. La Forma III cristalina de la 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona anhidra que tiene un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende un pico a 11,6 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en
35 donde dicho modelo de difracción por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
9. La sustancia cristalina de la reivindicación 8, en la que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende además picos a 22,5 y 8,3 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
40

10. La sustancia cristalina de las reivindicaciones 8 ó 9, en las que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende además picos a 12,0, 12,4 y 5,8 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) y en las que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
- 5
11. La sustancia de las reivindicaciones 8, 9 ó 10, en las que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende un pico a 20,8 grados 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) y en las que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.
- 10
12. La Forma III cristalina de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona anhidra que tiene un modelo de difracción de polvo por rayos X, hecho usando la radiación K_α del Cu, que es sustancialmente igual a la que se muestra en la Figura 3.
- 15
13. 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en la que al menos el 50% de dicha sustancia está presente como la Forma III cristalina anhidra según las reivindicaciones 8, 9, 10, 11 ó 12.
14. Una formulación farmacéutica que comprende la sustancia cristalina de las reivindicaciones
- 20
- 8, 9, 10, 11 ó 12, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15
15. Un método de fabricar la forma cristalina de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:
- 25
- (a) disolver 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en una mezcla de H_2O y de un disolvente miscible en agua, para formar una solución saturada o casi saturada, con la condición de que la cantidad de H_2O debe ser al menos la cantidad requerida para formar un dihidrato estequiométrico;
- (b) enfriar la solución para precipitar el 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato fuera de la solución;
- 30
- (c) separar el precipitado de la solución; y
- (d) secar el sólido hasta que todos los disolventes de la superficie han sido eliminados.
16. Un método para fabricar la forma cristalina Form III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-
- 35
- metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona según las reivindicaciones 8, 9, 10, 11 ó 12, cuyo método comprende las siguientes etapas:
- (a) secar 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato o trihidrato para separar el agua y producir un material anhidro;
- (b) disolver el sólido anhidro en un disolvente anhidro, para producir una solución saturada o casi
- 40
- saturada;

- (c) enfriar la solución para precipitar la forma cristalina Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona;
- (d) separar el precipitado de la solución; y
- (e) secar el sólido hasta que todos los disolventes de la superficie han sido eliminados.

RESUMEN

Formas cristalinas dihidrato y anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.

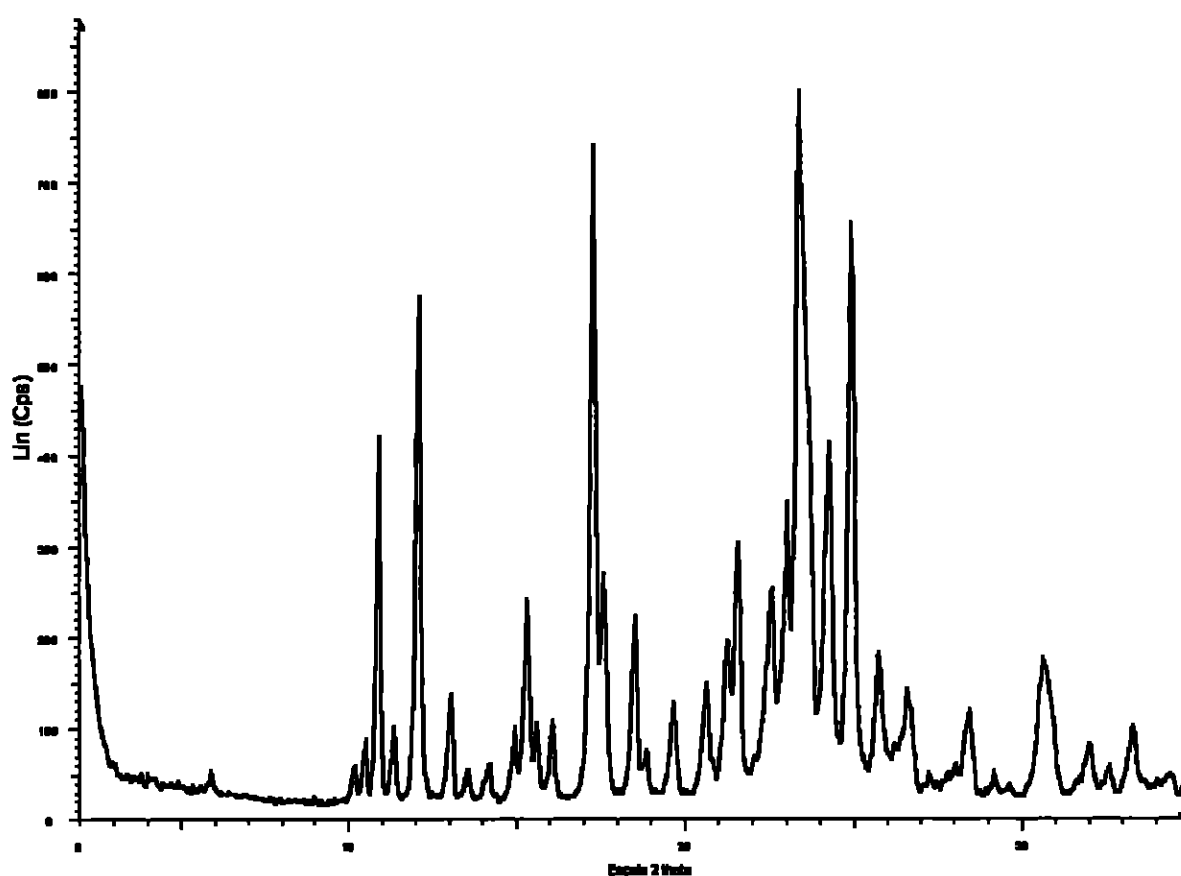


Figura 1. Modelos de XRPD de 5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato. Los datos se obtuvieron usando la radiación $\text{K}\alpha$ del Cu.

DSC

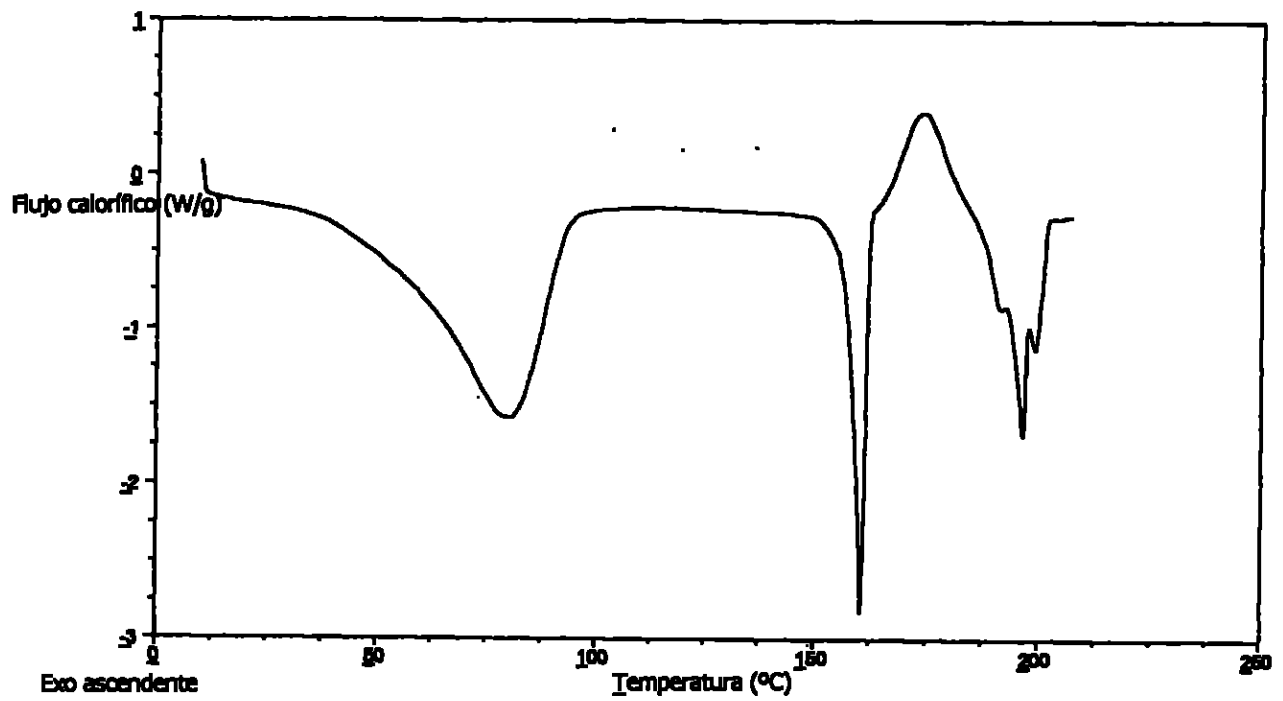
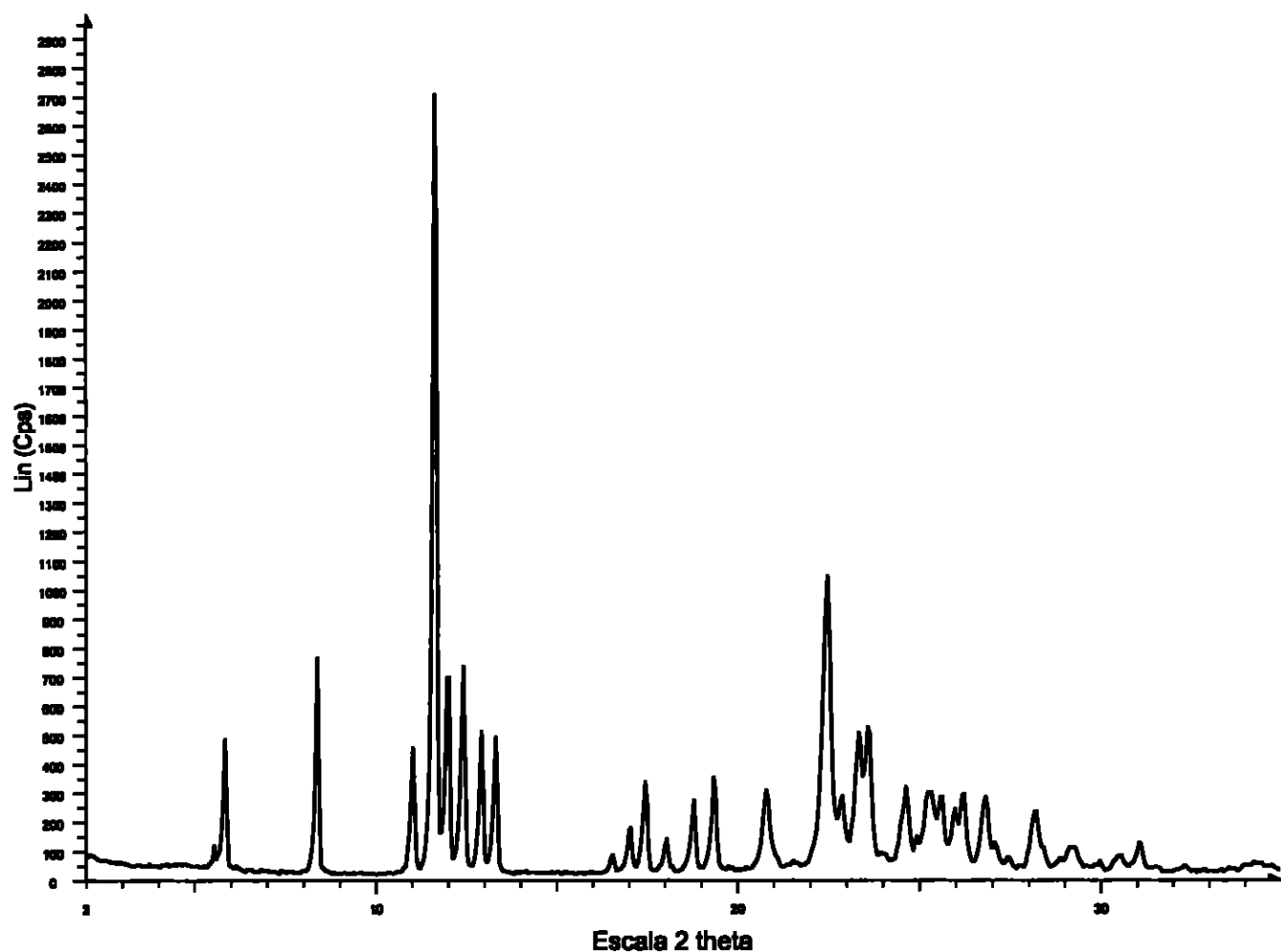


Figura 2. Curva Térmica por DSC de 5,11-Dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato.



5 Figura 3. La Forma III anhidra del Modelo de XRPD de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. Los datos se obtuvieron usando radiación α del Cu.

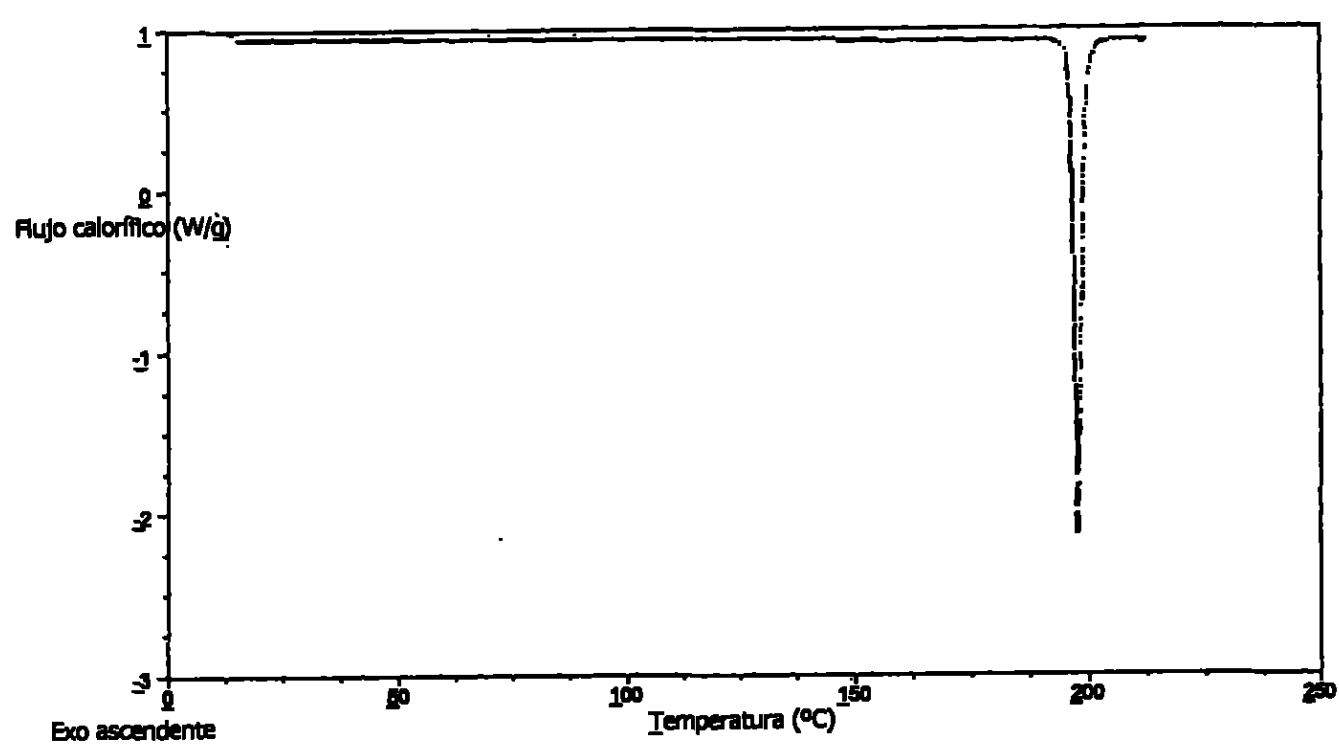
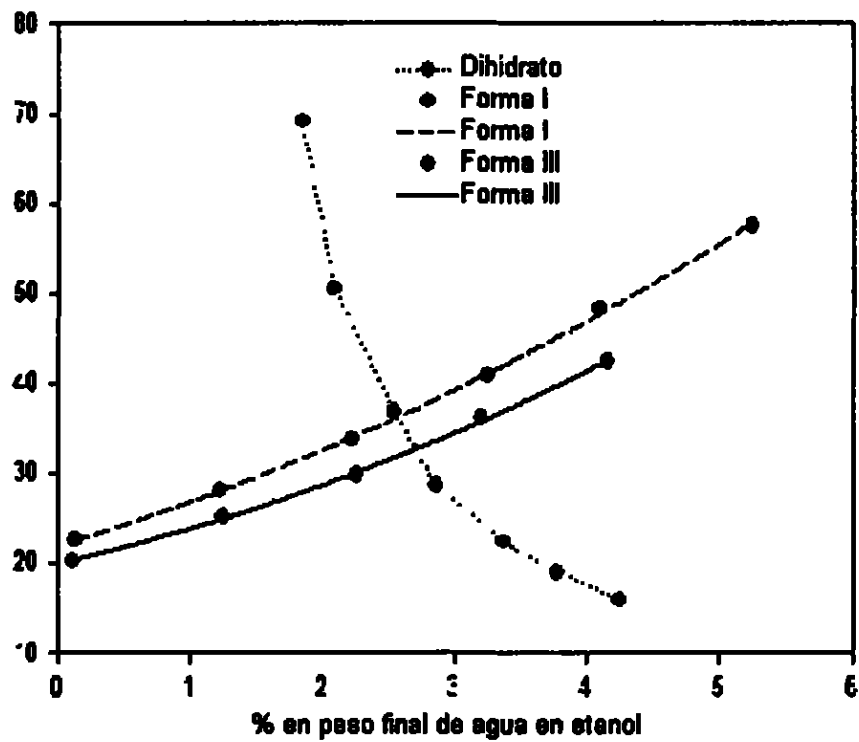


Figura 4. Curva Térmica de la Forma III anhidra de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona.

Forma I, Forma III y Dihidrato de composición en solución de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b;2',3'-c][1,4]diazepin-6-ona como una función del contenido de agua a 25 grados Centígrados



5

Figura 5. Diagrama de Fase de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-((1-óxido-4-quinolinil)oxi)etil}-6H-dipirido[3,2-b;2',3'-c][1,4]diazepin-6-ona.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/009655

59

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/14 A61K31/551 A61P31/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/96338 A (BOEHRINGER INGELHEIM LTD; SIMONEAU, BRUNO) 20 December 2001 (2001-12-20) cited in the application Claims 1-7, 10-16, 19-20; Formula (I); example X, compound 21	1-16
A	BRITAIN ET AL: "Polymorphism in Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1999, pages 235-238; XP002278123 p. 236, paragraph 2 -/-	1-16

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 2005

Date of mailing of the international search report

13. 10. 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Kirsch, C

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category #	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 164, paragraph 1; page 165, paragraph 2; page 165, last paragraph to page 166, first paragraph	1-16

Box II: Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III: Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7, 15

Crystalline form of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-(2-(1-oxido-4-quinolyl)oxy)ethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one dihydrate, method for its preparation and use as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infections

2. claims: 8-14,16

Crystalline form III of 5,11-dihydro-11-ethyl-5-methyl-8-(2-(1-oxido-4-quinolyl)oxy)ethyl)-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-one, method for its preparation and use as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infections

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/009655

63

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0196338	A	20-12-2001	AU 7037001 A	24-12-2001
			BG 107348 A	30-06-2004
			BR 0102377 A	19-02-2002
			CA 2411766 A1	20-12-2001
			CN 1436189 A	13-08-2003
			CZ 20024114 A3	16-04-2003
			EA 5598 B1	28-04-2005
			EE 200200690 A	15-06-2004
			EP 1294720 A1	26-03-2003
			HK 1057558 A1	08-04-2005
			HR 20021003 A2	28-02-2005
			HU 0301105 A2	28-08-2003
			JP 2004502787 T	29-01-2004
			MX PA02012205 A	10-09-2003
			NO 20025844 A	05-12-2002
			NZ 523549 A	27-08-2004
			PL 360370 A1	06-09-2004
			SK 17722002 A3	03-06-2003

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-04258 (22) Fecha de solicitud: 02-10-06 (30) Prioridad (31) 60/559,354 (32) 02/04/2004 (33) US		(51) Int Cl: C07D 471/014 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) CARL A. BUSACCA Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02/11/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 23/03/2005 No. de solicitud PCT/US2005/009855		(87) Publicación internacional Fecha: 20/10/2005 N° publicación: WO 2005/097796 A3	
(54) Título: FORMAS CRISTALINAS DE 5,11-DIHI-DRO-11-ETIL-5-METIL-8-{2-[(1-OXIDO-4-QUINOLINIL)OXI]ETIL}-6H-DIPIRIDO[3,2-b:2',3'-e] [1,4] DIAZEPIN-6 ONA			

Reivindicación(es):

1. La forma cristalina de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidrato que tiene un modelo de difracción de polvo por rayos X que comprende un pico a 23,4 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ), en donde dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.

2. La sustancia cristalina de la reivindicación 1 en la que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende además un pico a 24,9 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en donde dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.

3. La sustancia cristalina de la reivindicación 1 ó 2, en la que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende un pico a 17,3 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en la que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.

4. La sustancia cristalina de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en las que el modelo de difracción de polvo por rayos X de dicha sustancia comprende picos a 24,3, 12,1, 18,5 y 17,6 grados 2θ (± 0,2 grados 2θ) y en las que dicho modelo de difracción de polvo por rayos X se hace usando la radiación K_α del Cu.

5. La forma cristalina de 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona dihidratado que tiene un modelo de difracción de polvo por rayos X, hecho usando la radiación K_α del Cu, que es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.

6. 5,11-dihidro-11-etil-5-metil-8-{2-[(1-óxido-4-quinolinil)oxi]etil}-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona en donde al menos 50% de dicha sustancia está presente en forma del dihidrato cristalino según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, ó 5.

7. Una formulación farmacéutica que comprende la sustancia cristalina de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.



F RMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



65

Expediente No		06099258	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final.			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-099258-00000-0000
Fec: 2006-10-02 17:09:37 Dep. 8020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Ere: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 73,835
: SEPTIEMBRE 25 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872311	25/09/2006	44,980,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

06 09255-841-050-9

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha Octubre 02 de 2006.

Carraera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	06 99258
	Solicitud internacional	PCT/US2005/009655
	Fecha inicio fase nacional	02/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13594

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 NOV. 2006 salvado