



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**08-19889**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO(4,5-R) INDOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/5025 // A61P9/104

71. SOLICITANTE SANOFI AVENTIS U.S. LLC

DOMICILIO BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., 26/02/2008

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019889- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 17:07:56 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**Nombre: **SANOFI - AVENTIS U.S. LLC**  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes del Estado de Nueva Jersey,  
Estados Unidos de América.Dirección: 55 Corporate Drive,  
Bridgewater,  
New Jersey 08807,  
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Bridgewater,  
New Jersey,  
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**  
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35  
Teléfono: 347 36 11  
Fax: 211 86 50  
E-mail: clientes@cavelier.com  
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐  
Cual \_\_\_\_\_  
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**1. **John D. HIGGINS**  
2015 Mallard Circle,  
Phoenixville,  
Pennsylvania 19460,  
Estados Unidos de América2. **William L ROCCO**  
111 Pennsylvania Avenue,  
Reading,  
Pennsylvania 19606,  
Estados Unidos de América

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US2006/033254Fecha: 24 de agosto de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/027525 A1Fecha: 8 de marzo de 2007

6

**Título (54)****NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-B] INDOL**

7

**Clasificación Internacional (51)** C07D 487/004A61K31/5025 // A61P9/04

8

**Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29 de agosto de 2005

(31) Número de Solicitud

60/712,153

9

**Comprobante de pago No.:** 08-11,289**Fecha:** 11 de febrero de 2008

2

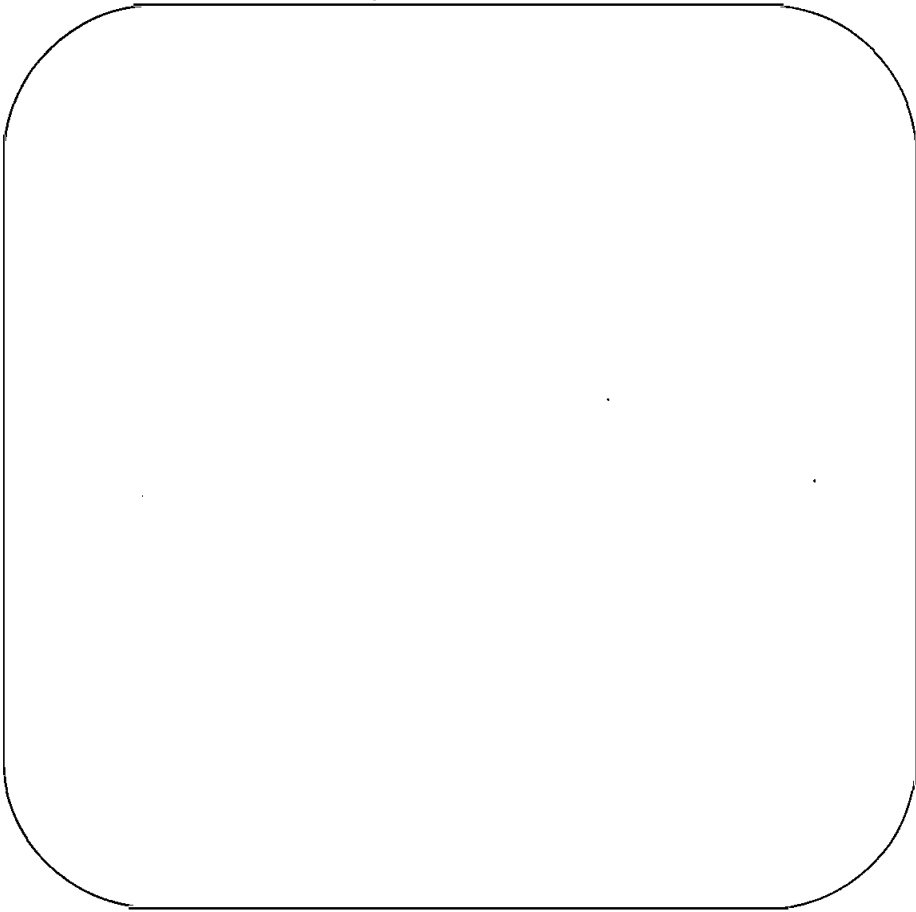
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo.
- ☐ 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

3

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/027525 A1

Descripción:

Páginas 14 en el idioma original

Páginas 15 en español

Reivindicaciones: Número (s) 25

Figuras: Número (s) 9

2. ☒ **Forma PCT//SA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA  
FASE INTERNACIONAL**

76180  
5011

APOSTILLE

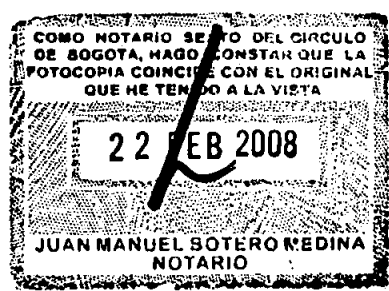
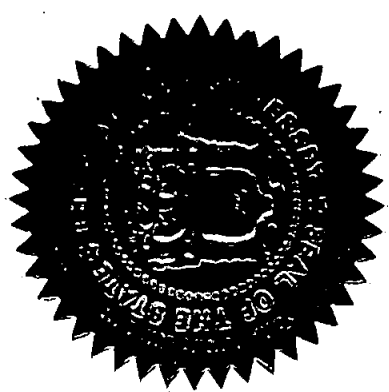
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF DECEMBER 2007
7. BY: Michellene Davis, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A312859
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

*Michellene Davis*



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/l (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

domiciliado (s) en/of  
55 Corporate Drive,  
Bridgewater,  
New Jersey 08807,  
Estados Unidos de América

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, 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,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, 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 Officer in Colombia, or Consul abroad; and in case of impediment, with the certificate respectively. 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 or 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

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, nombres de dominio, 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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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, domain names, 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, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 29th day of October 2007

en/in Bridgewater, New Jersey USA

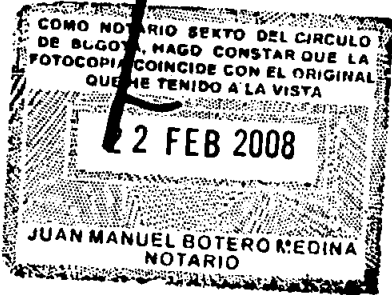
por/by

*Andrea Q. Ryan*

Andrea Q. Ryan, Attorney-in-Fact

Firma

Signature



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de \_\_\_\_\_  
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de \_\_\_\_\_  
de la compañía \_\_\_\_\_,  
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de \_\_\_\_\_,  
que la dirección de dicha compañía es \_\_\_\_\_  
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.  
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.  
Dado y firmado en \_\_\_\_\_  
El \_\_\_\_\_

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of \_\_\_\_\_  
Andrea Q. Ryan  
is authentic, that the signatory currently acts in the position of \_\_\_\_\_  
Attorney-in-Fact  
of the company SANOFI-AVENTIS U.S. LLC  
a company currently existing and organized under the laws of \_\_\_\_\_  
of the State of Delaware, United States of America,  
that the address is 55 Corporate Drive,  
Bridgewater,  
New Jersey 08807,  
Estados Unidos de América  
and that the signatory has the power to grant this document.  
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.  
Given and signed in Bridgewater, New Jersey USA  
On October 30, 2007\_

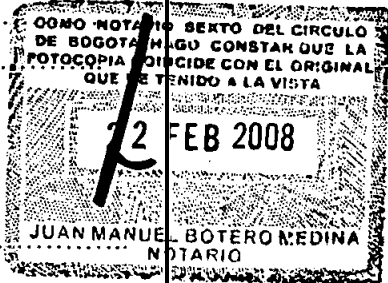
  
El Notario Público - The Notary Public  
(Firma-sello) Tina M. Wisbeski  
Notary Public of New Jersey  
My Commission Expires August 5, 2009

APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: \_\_\_\_\_  
This public document
- 2. has been signed by \_\_\_\_\_
- 3. acting in the capacity of \_\_\_\_\_
- 4. bears the seal/stamp of \_\_\_\_\_

Certified

- 5. at \_\_\_\_\_
- 6. the \_\_\_\_\_
- 7. by \_\_\_\_\_
- 8. No. \_\_\_\_\_
- 9. Seal/stamp \_\_\_\_\_
- 10. Signature \_\_\_\_\_



8

## CERTIFICATE OF CORPORATE NAME AND ADDRESS

I/We, the undersigned,

do hereby certify:

- I. That **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** is a corporation which was duly incorporated and is presently existing under the laws of Delaware, U.S.A and whose principal office is located at 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, U.S.A. (the "Corporation");
- II. That "SANOFI-AVENTIS U.S.P. LLC" as shown on WO 2006/110607 is a typographical error of the corporation;
- III. That the Corporation has changed its address from "300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807, U.S.A." to "55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, U.S.A." on January 1, 2007; and
- IV. That Andrea Q. Ryan is a lawful representative(s) of the Corporation and he/she is duly authorized to make the documents relating to patents, utility models, designs and trademarks, including this Certificate, Power of Attorney and other documents concerning the recordation of certain rights and changes thereof, on behalf of the Corporation.

IN WITNESS WHEREOF,

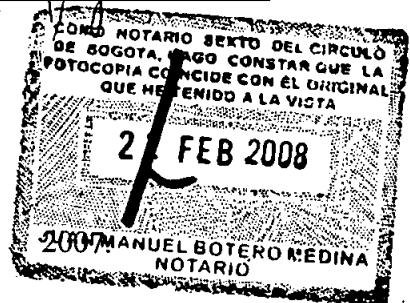
I/we have set my/our hand(s) hereto this 30th day of October 2007.

Company Name: Sanofi-Aventis U.S. LLC

Representative's Signature: Andrea Q. Ryan

Typed Name: Andrea Q. Ryan

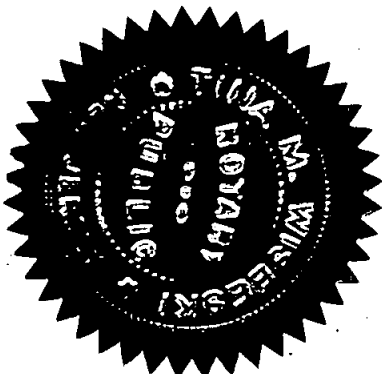
Title: Attorney-in-Fact



Subscribed and sworn to before me this 30<sup>th</sup> day of October

By: Tina M. Wisbeski

TINA M. WISBESKI  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY  
MY COMMISSION EXPIRES AUG. 5, 2009



9

**TRADUCCIÓN OFICIAL No. 06A/01.08** preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen las legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español por el cual **SANOFI-AENTIS U.S. LLC**, sociedad domiciliada en 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América, otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y DANIEL PEÑA**.

Dado y firmado el 29 de octubre de 2007

En Bridgewater, New Jersey, E.U.A.

Por: [Firma ilegible]

Andrea Q. Ryan, Apoderado

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL –SOCIEDAD–** en inglés y español referente a la existencia legal de **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** y a la capacidad legal de Andrea Q. Ryan para firmar el documento anterior.

Dado en Bridgewater, New Jersey, E.U.A.

El 30 de octubre de 2007

[Firma ilegible], Notario Público

Tina M. Wisbeski

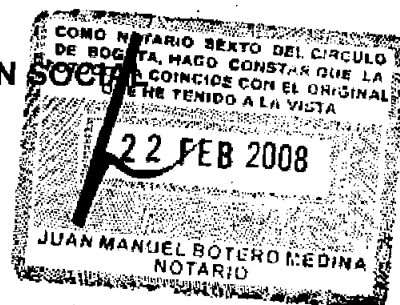
Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 5 de agosto de 2009

**CERTIFICADO DE RAZÓN Y DIRECCIÓN SOCIAL**

Yo/Nosotros el/los suscrito(s)

por el presente certifico/certificamos:



1. Que **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** es una sociedad debidamente constituida y existe actualmente bajo las leyes de Delaware, E.U.A. y su oficina principal está ubicada en 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América (la "Sociedad");

- 10
- II. Que "SANOFI-AVENTIS U.S.P. LLC", como aparece en WO 2006/110607, es un error tipográfico de la sociedad;
  - III. Que la dirección de la Sociedad cambió de "300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807, E.U.A., por "55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807" el 1 de enero de 2007; y
  - IV. Que Andrea Q. Ryan es un representante legítimo de la sociedad y que está debidamente autorizado para hacer documentos relacionados con patentes, modelos de utilidad, diseños y marcas, incluyendo este Certificado, Poderes y otros documentos referentes a la inscripción de ciertos derechos y cambios ocurridos en los mismos, en nombre de la Sociedad.

EN FE DE LO CUAL,

He(mós) firmado hoy 30 de octubre de 2007

Nombre de la compañía: Sanofi-Aventis U.S. LLC

Firma del representante: [Firmado] Andrea Ryan

Nombre en imprenta: Andrea Q. Ryan

Cargo: Apoderado

Suscrito ante mí hoy 30 de octubre de 2007.

Por: [Firma ilegible], Notario Público

Tina M. Wisbeski

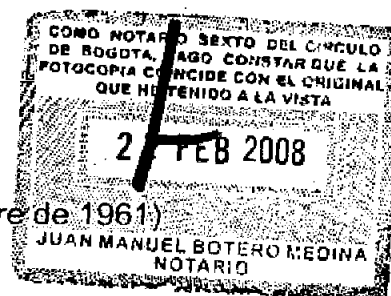
Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 5 de agosto de 2009

**APOSTILLA**

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

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:  
TINA M WISBESKI
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE:  
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE



19

TINA M WISBESKI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 27 DE DICIEMBRE DE 2007
7. POR Michellene Davis, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A312859
9. SELLO: SELLO DEL (ILEGIBLE), ESTADO DE NEW JERSEY
10. FIRMA (FIRMA ILEGIBLE)

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

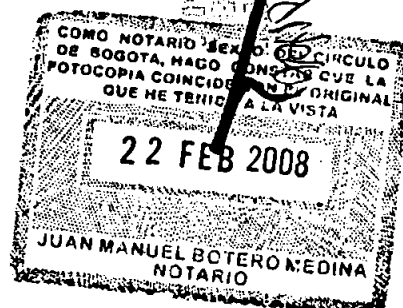
COLO 16180-841-001-3

ENE 24/08

MMA\MMA\ID-117341\WPC16180

*Maria E. Martelo*  
TRADUCCION No.: 064701.08  
MARIA ELVIRA MARTELO  
Traductora e Interprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
2008 ENE 25 A 10 45  
JEFE DE LEYALDAD  
BOGOTA D.C.



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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/027525 A1**

(51) International Patent Classification:  
C07D 487/04 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)  
A61K 31/5025 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2006/033254

(22) International Filing Date: 24 August 2006 (24.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/712,153 29 August 2005 (29.08.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS U.S. LLC [US/US]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROCCO, William, L. [US/US]; 111 Pennsylvania Avenue, Reading, PA 19606 (US). HIGGINS, John, D. [US/US]; 2015 Mallard Circle, Phoenixville, PA 19460 (US).

(74) Agents: BENDER, Kelly et al.; Sanofi-Aventis U.S. LLC, Route 202-206 P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, LV, 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).

**Declarations under Rule 4.17:**

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

**Published:**

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

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

(54) Title: NOVEL CRYSTALLINE FORM OF A PYRIDAZINO [4, 5-B] INDOLE DERIVATIVE

(57) Abstract: Disclosed are a novel crystalline form of 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide, processes of preparing said crystalline form of 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide, compositions comprising said form in admixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients, and uses for the same.

WO 2007/027525 A1

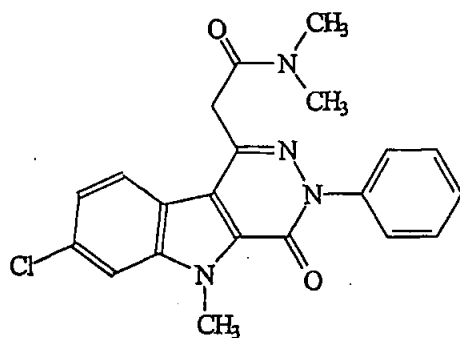
## NOVEL CRYSTALLINE FORM OF A PYRIDAZINO[4,5-B]INDOLE DERIVATIVE

5 The present invention relates to a novel crystalline form, hereinafter referred to as crystalline Form II, of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide.

This invention also relates to processes for the preparation of such crystalline form, and to methods of use thereof for the prevention and treatment of diseases related to peripheral-type benzodiazepine receptors.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide, which has the structure of Formula (A):



(A),

15 possesses a high affinity for the peripheral-type benzodiazepine receptors. The preparation, physical properties and beneficial pharmacological properties of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide are described in, for example, U.S. Patent No. 6,262,045 and, in particular, U.S. Patent No. 6,395,729, both of which are incorporated by reference in their entirety. The processes described in these

20 patents result in the isolation of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in one defined crystalline form, herein designated as Form I.

25 The limited solubility of crystalline Form I of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in both aqueous solutions (generally less than 0.01 mg/ml) and non-aqueous formulation solvents (generally less than 3 mg/ml) presents difficulties in the administration and storage of formulations containing this

compound. Preliminary studies carried out with standard formulations have led to limited absorption of the drug. Therefore, there is a need for new solid forms of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide and new methods of their preparation.

5

### **SUMMARY OF THE INVENTION**

We have discovered that the compound of Formula (A) can exist in the form of two crystalline polymorphs each having distinctly different physical properties. The two crystalline polymorphic forms described in this specification are hereinafter referred to as Form I and Form II.

10

Accordingly, the present invention relates to a crystalline polymorph Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide, represented by Formula (A) and to compositions comprising crystalline Form II. This invention also relates to processes for preparing crystalline Form II and to methods of use thereof.

15

### **BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

Figure 1 is an overlay of three Fourier Transform Infrared (FTIR) spectra of crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide of the present invention.

20

Figure 2 is a Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrum comparing crystalline Form I and crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide.

25

Figure 3 is an overlay of Differential Scanning Calorimetry thermograms of crystalline Form I and crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide of this invention.

30

Figure 4 is an X-ray powder diffractogram of crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide of the present invention.

Figure 5 is an X-ray powder diffractogram of crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide of the present invention.

Figure 6 is an overlay of X-ray powder diffractograms of crystalline Form I and crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide of the present invention.

5 Figure 7 is an overlay of X-ray powder diffractograms of crystalline Form I and crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide of the present invention.

10 Figure 8 shows dissolution testing results comparing the solubility/dissolution rates of crystalline Form I and crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in aqueous 0.25% sodium lauryl sulfate/0.01 M pH 7 phosphate buffer.

15 Figure 9 is an overlay of Fourier Transform-Infrared (FT-IR) spectra of crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide of the present invention under unstressed and stressed conditions.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

##### Definitions and Abbreviations

20 As used above, and throughout the description of the invention, the following abbreviations, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

|      |                                        |
|------|----------------------------------------|
| Å    | Angstrom                               |
| HPLC | high performance liquid chromatography |
| NMP  | N-methyl-2-pyrrolidinone               |
| RPM  | revolutions per minute                 |

25 As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated shall be understood to have the following meanings.

30 "Form I," as used herein, is meant to describe a crystalline form of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide that may be characterized using distinguishing data as described herein. Exemplary data is found in Figures 2, 3, and/or 6.

16  
"Form II," as used herein, is meant to describe a crystalline form of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide that may be characterized using distinguishing data as described herein. Exemplary data is found in Figures 1, 2, 3, 4, 5 and/or 6.

5       The ability of a substance to exist in more than one crystal form is defined as polymorphism; the different crystal forms of a particular substance are referred to as "polymorphs." In general, polymorphism is affected by the ability of a molecule of a substance to change its conformation or to form different intermolecular or intra-molecular interactions, particularly hydrogen bonds, which is reflected in different atom arrangements in  
10 the crystal lattices of different polymorphs. In contrast, the overall external form of a substance is known as "morphology," which refers to the external shape of the crystal and the planes present, without reference to the internal structure. Crystals can display different morphology based on different conditions, such as, for example, growth rate, stirring, and the presence of impurities.

15       The different polymorphs of a substance may possess different energies of the crystal lattice and, thus, in solid state they may show different physical properties such as form, density, melting point, color, stability, solubility, dissolution rate, et cetera which may, in turn, affect the stability, dissolution rate and/or bioavailability of a given polymorph and its suitability for use as a pharmaceutical and in pharmaceutical compositions.

20       Crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide has advantages over Form I. For example, Form II has greater solubility and higher dissolution rates than those of crystalline Form I. It is generally known that polymorphic forms having greater solubility and dissolution rates are usually less physically stable than those having lesser solubility and dissolution rates. However,  
25 crystalline Form II has surprising physical stability. For example, Form II does not convert into any other form under normal storage conditions (room temperature) or under the following stress conditions: 75% relative humidity at 50°C for two months in an open vial. The stability of Form II under these conditions was confirmed by Fourier Transform IR spectroscopy data.

30       Thus, the present invention provides a novel crystalline form of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide, which provides greater solubility than previously known crystalline Form I.

17

In a preferred aspect, the invention provides crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide as herein defined substantially free of any other polymorph.

In a further preferred aspect, the crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide as herein defined is

5 substantially free of impurities.

By "substantially free," it is meant that the crystalline Form II contains less than 10%, preferably less than 5%, and more preferably less than 2%, of any other polymorph or impurity or impurities.

Processes for the preparation of crystalline Form II are a further object of the present invention.

10

Crystalline Form II may be prepared by crystallization of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide under suitable conditions.

Crystalline Form II may be prepared substantially free from crystalline Form I by

15 controlling crystallization conditions.

In general, crystalline Form II may be obtained by heating 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in a lower alcohol, for example methanol or ethanol, at a concentration of about 1 mg/ml to about 4 mg/ml and at a temperature sufficient to effect dissolution, for example about 45°C to about 60 °C, filtering

20 any insolubles, cooling the filtrate, then evaporating the solvent with a stream of inert gas, such as nitrogen, to form a solid.

Alternatively, crystalline Form II is obtained via crystallization of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide by dissolving the compound in dichloromethane at a concentration of about 30 mg/ml to about 50 mg/ml,

25 adding the solution to ethanol, and concentrating the solution, reducing the volume by about 10% to about 40% with a stream of an inert gas, such as nitrogen gas, to cause precipitation of a solid.

In addition, crystalline Form II is obtained by dissolving 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in dichloromethane at a

30 concentration of about 20 mg/ml to about 50 mg/ml, adding the solution to hexanes to cause a precipitation of a solid, and isolating the solid such as by filtration.

Crystalline Form II may also be obtained utilizing other conventional techniques known to those skilled in the art for the preparation of crystalline forms, such as crystallization from a supercritical fluid, for example supercritical carbon dioxide.

The present invention is also directed to a pharmaceutical composition comprising  
5 crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-  
pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in combination with one or more pharmaceutically  
acceptable excipients. Preferred pharmaceutical compositions of the invention comprise  
crystalline Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-  
pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide substantially free of crystalline Form I in combination  
10 with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

In another embodiment, the present invention relates to dosage forms comprising the  
pharmaceutical compositions described herein. Dosage forms include, but are not limited to,  
those selected from the group consisting of pills, capsules, caplets, tablets, granules,  
suspensions, ointments, lotions, suppositories, and pastes. Each dosage should contain the  
15 quantity of drug substance calculated to produce the desired therapeutic effect. Typically, the  
pharmaceutical compositions will be administered in dosage units containing from about 2 mg  
to about 2000 mg of the drug substance by weight of the composition, with a range of about  
10 mg to about 1000 mg being preferred.

The pharmaceutical compositions of the present invention preferably contain a  
20 therapeutically effective amount of the crystalline drug substance. The term "therapeutically  
effective amount," as used herein, refers to an amount of the drug substance present in the  
composition being administered that is sufficient to prevent development of, or alleviate to  
some extent, one or more of the symptoms of the disease being treated. Likewise, a  
therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition refers to an amount of such  
25 composition that is sufficient to prevent development of or alleviate to some extent one or  
more of the symptoms of the disease being treated. In determining the effective amount or  
dose, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not  
limited to: the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disease  
involved; the degree of involvement or the severity of the disease; the response of the  
30 individual patient; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the  
preparation administered; the dose regimen selected; the use of concomitant medication; and  
other relevant circumstances.

19

The pharmaceutical compositions according to the present invention contain one or more pharmaceutically acceptable excipients generally used in the art. Such excipients may include one or more fillers; diluents, for example microcrystalline cellulose, lactose, mannitol, pregelatinized starch and the like; disintegrants, for example, sodium starch glycolate, crospovidone, croscarmellose sodium and the like; lubricants, for example, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate and the like; sweeteners, for example, sucrose, saccharin and the like; flavoring agents, for example, peppermint, methyl salicylate, orange flavoring and the like; colorants; preservatives; buffers; and other excipients depending on the route of administration and the dosage form used.

It will also be apparent to those skilled in the art that the pharmaceutical compositions of the present invention can be administered with other therapeutic and/or prophylactic agents and/or medicaments that are not medically incompatible therewith.

All components of the present compositions must be pharmaceutically acceptable. As used herein, a "pharmaceutically acceptable" component is one that is suitable for use with humans and/or other animals without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation and allergic response) commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

The compositions of the present invention are generally administered to patients, which include, but are not limited to, mammals, for example, humans, by conventional routes known in the art. For example, the compositions can be administered to patients orally, in the form of, for example, a hard or soft gelatin capsule, a tablet, a caplet, or a suspension; rectally or vaginally, for example in the form of a tablet, suppository or pessary, paste, ointment, lotion, or suspension; or topically, for example in the form of a paste, ointment, lotion or suspension.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical compositions of the invention in medicine.

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide possesses a high affinity for the peripheral-type benzodiazepine receptors and, as such, can be used for the prevention or treatment of peripheral neuropathies of different types, such as trauma-related or ischemic neuropathies, infectious, alcohol-related, drug-related or genetic neuropathies, as well as motoneuron conditions such as spinal amyotrophies and amyotrophic lateral sclerosis.

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may also be used for the prevention or treatment of neurodegenerative diseases of

the central nervous system, either of the acute type such as cerebrovascular accidents and cranial and medullary traumas, or of the chronic type such as autoimmune diseases (multiple sclerosis), Alzheimer's disease, Parkinson's disease and any other disease in which the administration of neurotrophic factors is expected to have a therapeutic effect.

5        7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may also be used for the prevention or treatment of acute or chronic renal insufficiency, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, cardiac ischemia and insufficiency, myocardial infarction, ischemia of the lower limbs, coronary vasospasm, angina pectoris, pathological conditions associated with the cardiac valves, inflammatory cardiac diseases, side  
10       effects due to cardiotoxic medicaments or to the aftereffects of cardiac surgery, atherosclerosis and its thromboembolic complications, restenosis, graft rejections, conditions linked to incorrect proliferation or migration of the smooth muscle cells.

      7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide has shown pharmacological activity in animal models of rheumatoid arthritis by  
15       modulating the immune response, and is therefore also useful for the prevention or treatment of rheumatoid arthritis.

      Literature data indicates that the peripheral-type benzodiazepine receptor could play a fundamental role in regulating cell proliferation and cancerization processes. In general, and in comparison with normal tissues, an increased density of peripheral-type benzodiazepine  
20       receptors is observed in various types of tumors and cancer. Therefore, 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may also be used for the prevention or treatment of tumors and cancers.

      The peripheral-type benzodiazepine receptors are also present in the skin and, by virtue of these, 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-  
25       *b*]indole-1-acetamide may be used for the prophylaxis or the treatment of cutaneous stresses. The expression cutaneous stress is understood to mean the various situations which could cause damage in particular in the epidermis, regardless of the agent causing this stress. This agent may be inside and/or outside the body, such as a chemical or free-radical agent, or else outside, such as ultraviolet radiation.

30       Therefore, the present invention relates to a method of treating and/or preventing diseases linked to the dysfunctioning of peripheral-type benzodiazepine receptors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically

effective amount of crystalline Form II of the invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

In one embodiment, the present invention relates to a method of treating or preventing a neurodegenerative disease, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of crystalline Form II of the invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

Another embodiment of the present invention is a method of treating or preventing neuropathy, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of crystalline Form II of the invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

In another embodiment, the present invention relates to a method of treating or preventing cancer or tumors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of crystalline Form II of the invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

Another embodiment of the invention is a method of treating or preventing cutaneous stresses, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of crystalline Form II of the invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

A preferred embodiment of the invention is a method of treating or preventing rheumatoid arthritis, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of crystalline Form II of the invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

Another preferred embodiment of the invention is a method for treating or preventing cardiac disease or a cardiac disorder, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of crystalline Form II of the invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

A subject of the present invention is the use of crystalline Form II of the invention in the manufacture of medicinal products for the treatment of diseases related to peripheral-type benzodiazepine receptors, such as neurodegenerative diseases, neuropathies, cancer or tumors, cutaneous stresses, rheumatoid arthritis or cardiac diseases or disorders.

The following examples will further illustrate the invention, without, however, limiting it thereto. Suitable 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide starting material for the herein described procedures includes, but is not limited to, 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide prepared by the procedures described in U.S. Patent No. 6,395,729. Any form of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may be used as starting material for the preparation of Form II according to the procedures described herein. In some instances, such as for commercial scale synthesis, it may be advantageous to seed with Form II during the preparation.

#### EXAMPLE 1

##### Preparation of crystalline Form I

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide (230 g) was dissolved in *N*-methyl-2-pyrrolidinone (920 ml) at 110°C. Warm ethanol (2.5L, 65°C) was added to the solution, and a solid was isolated via filtration at 15°C and washed with ethanol. The infrared spectra of crystalline Form I obtained substantially according to this procedure can be found in Figure 2. The X-ray Powder Diffraction pattern can be found in Figure 6.

#### EXAMPLE 2

##### Preparation of crystalline Form II – Method A

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide was dissolved in methanol at a concentration of 4 mg/ml at about 54°C. The solution was filtered hot, and the solvent was removed via evaporation using a stream of nitrogen, thus isolating a solid. Hot stage microscopy indicated a melting/transformation phenomenon at approximately 210°C. Figure 1, Method A, is an IR spectrum of a sample substantially prepared according to this procedure.

#### EXAMPLE 3

##### Preparation of crystalline Form II – Method B

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide (1g) was dissolved in 20 ml of dichloromethane (DCM) at room temperature. This solution was added to ethanol (70 ml) at room temperature. Nitrogen gas was used to concentrate the solution, reducing the volume by roughly 25%, to form a precipitate. The precipitate was isolated by filtration within approximately 15 to 30 minutes. Figure 1, Method

B, is an IR spectrum of a sample substantially prepared according to this procedure. Figure 4 is an XRPD pattern of a sample substantially prepared according to this procedure.

#### **EXAMPLE 4**

##### **Preparation of crystalline Form II – Method C**

5        7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide (2.4 g) was dissolved in dichloromethane (60 ml) at room temperature using a stirbar/plate. This solution was added slowly to hexanes (400 ml, HPLC grade) at room temperature with stirring. A precipitate formed immediately and was filtered after approximately 5 minutes. Figure 1, Method C, is an IR spectrum of a sample substantially  
10        prepared according to this procedure. Figure 5 is an XRPD pattern of a sample substantially prepared according to this procedure.

Portions of the IR spectra of the crystalline products prepared according to Examples 2 to 4 are overlaid in Figure 1, indicating that these samples are of the same crystalline form.

The experiments below have been conducted on crystalline products prepared  
15        substantially according the procedures described in Examples 1 to 4.

#### **Experimentals**

##### **Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)**

Fourier Transform IR spectra were obtained with a Nicolet 750 Magna brand system. The drug substance was ground with dry potassium bromide (KBr) at a concentration of 1  
20        mg drug substance/200 mg KBr and compressed into a disk (200 mg) at 10,000 lbs for analysis.-

FTIR spectra (see Figure 2) showed that Form II of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide has peaks at approximately 1656, 1643 to 1644, 1595, 1522, 1489, 1454, 1397, 1325, and 1282  $\text{cm}^{-1}$ . In particular, the  
25        peaks at 1656 and 1643 to 1644  $\text{cm}^{-1}$  are characteristic of Form II.

A comparison of the IR spectra (Figure 2) of crystalline Form I and crystalline Form II shows two distinct patterns. Specifically, the amide region for Form II shows unique and characteristic peaks at approximately 1643 to 1644  $\text{cm}^{-1}$  and 1656  $\text{cm}^{-1}$ , which are not present in the spectrum for Form I. In addition, the Form I band at approximately 1307  
30         $\text{cm}^{-1}$  is not observed in any of the Form II samples described above.

### Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC scans were performed using a Perkin Elmer DSC-7 brand differential scanning calorimeter. The system was calibrated with indium and tin prior to use. The samples were encapsulated in aluminum pans (lids pierced). The DSC thermogram was acquired at a linear heating rate of 10°C per minute.

The DSC scan for Form I (Figure 3, upper curve) shows an endothermic peak at approximately 228°C to 235°C, which corresponds to the melting point of Form I.

The DSC scan for Form II (Figure 3, lower curve) shows conversion (transformation exotherm) to a higher melting crystalline form in the region of 200°C to 220°C, followed by a melting endotherm that is consistent with the melting point of Form I. The shape of the DSC thermogram in the temperature region where conversion occurs is likely dependent upon heating rate, particle size and sample weight.

### X-Ray Power Diffractometry (XRPD)

XRPD patterns were obtained with a Bruker D8<sup>®</sup> ADVANCE X-ray powder diffractometer using copper K-alpha radiation. The instrument was equipped with parallel beam optics, and the tube voltage and amperage were set to 40 kV and 40 mA, respectively. Samples were scanned at a rate of 1.0 degree/minute from 2 to 40 degrees in angle 2-theta.

Figure 4 and Figure 5 show identical XRPD patterns obtained for different samples of Form II, and Figure 6 shows the XRPD pattern of Form II compared to the XRPD pattern of Form I. The pattern for Form II shows a unique pattern relative to Form I. A characteristic peak at 5.71 degrees (2 theta) is observed in the pattern for Form II, but is not seen in the pattern for Form I. The absence of a peak at approximately 10.79 degrees (Figure 7), a characteristic Form I peak, indicates that significant levels of Form I are not observed in the pattern for Form II.

A person skilled in the art will recognize that the peak locations could be slightly affected by differences in sample height. The peak locations described herein are thus subject to a variation of plus or minus (+/-) 0.15 degrees 2-theta. The relative intensities may change depending on the crystal size and morphology.

Table 1 sets forth the characteristic peak locations, d-spacings and relative intensities for the powder x-ray diffraction pattern for crystalline Form II.

25

**Table 1: Characteristic XRPD Peak locations and Relative Intensities of Form II**

| Form II              |             |           |
|----------------------|-------------|-----------|
| Angle                | Spacing     | Relative  |
| Degrees 2θ +/- 0.15° | d value     | Intensity |
| 2θ                   | (Angstroms) | (%)       |
| 19.21                | 4.6         | 9.3       |
| 18.43                | 4.8         | 14        |
| 15.95                | 5.6         | 7.3       |
| 11.97                | 7.4         | 8.2       |
| 11.47                | 7.7         | 23.8      |
| 9.97                 | 8.9         | 18.2      |
| 5.71                 | 15.5        | 100       |

In particular, the peaks (expressed in degrees 2-theta +/-0.15 degrees 2-theta) at 11.47, 9.97, and 5.71 are characteristic of Form II.

5 Table II sets forth the characteristic peak locations, d-spacings and relative intensities for the powder x-ray diffraction pattern for crystalline Form I.

**Table 2: XRPD Peak locations and Relative Intensities of Form I**

| Form I               |             |           |
|----------------------|-------------|-----------|
| Angle                | Spacing     | Relative  |
| Degrees 2θ +/- 0.15° | d value     | Intensity |
| 2θ                   | (Angstroms) | (%)       |
| 18.05                | 4.9         | 23.1      |
| 16.67                | 5.3         | 24.8      |
| 16.00                | 5.5         | 25.8      |
| 15.79                | 5.6         | 25.3      |
| 13.36                | 6.6         | 31.1      |
| 10.79                | 8.2         | 24.8      |
| 7.85                 | 11.2        | 100       |

### Dissolution Testing

Dissolution tests of crystalline Form I and crystalline Form II were conducted with a paddle-type drug dissolution testing bath (available from Distek Inc.) at 75 RPM and a HP 8453 UV brand spectrophotometer at a wavelength of 320 nm. The following parameters were used: the drug substance concentration was 40 mg/L media, the dissolution media was 0.25% sodium lauryl sulfate/0.01M pH 7 phosphate buffer, the temperature was 37°C, and the sampling time was 10 minutes. Standards were prepared by diluting a stock solution in methanol (0.25 mg/ml) with dissolution media.

The results of dissolution testing, which are shown in Figure 8, indicate that crystalline Form II has greater solubility/dissolution in aqueous 0.25% sodium lauryl sulfate/phosphate buffer.

### Stability Testing

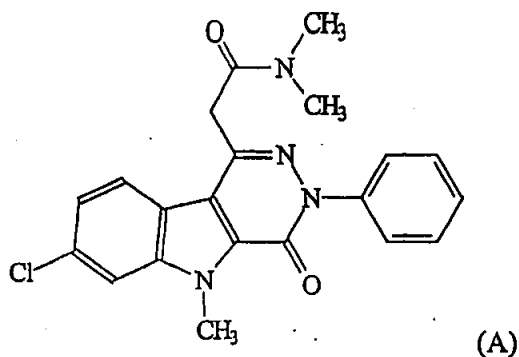
Samples of Form II were stored at 50°C/75% relative humidity (open glass vials) to determine if polymorphic changes would be observed. Samples were analyzed at 2 months. The chamber humidity was controlled via a saturated sodium chloride aqueous solution.

The FTIR spectra (Figure 9) of the Form II sample after two months at 50°C/75% relative humidity (stressed) showed no changes indicative of conversion to Form I. The sample shows no evidence of conversion to Form I under extreme stressing; the characteristic Form I absorbance band at 1307  $\text{cm}^{-1}$  (shown in Figure 2) remains absent.

These results indicate that no significant differences are present between the stressed and unstressed (initial) samples.

What is claimed is:

1. A crystalline form of a compound of Formula (A):



which is designated Form II.

5

2. The crystalline form of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide according to claim 1 that exhibits an X-ray diffraction pattern comprising a peak at about 5.71 degrees 2-theta.
- 10 3. The crystalline form according to claim 2, wherein the X-ray diffraction pattern further comprises peaks at about: 11.47 and 9.97 degrees 2-theta.
4. The crystalline form according to claim 3, wherein the X-ray diffraction pattern further comprises peaks at about: 19.21, 18.43, 15.95, and 11.97 degrees 2-theta.
- 15 5. The crystalline form according to claim 1 substantially free of any other polymorph.
6. A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to claim 1 and one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 20 7. A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to claim 2 and one or more pharmaceutically acceptable excipients.
8. A pharmaceutical composition comprising the crystalline form according to claim 3 and
- 25 one or more pharmaceutically acceptable excipients.

9. A method for the treatment or prevention of a disease or disorder linked to a dysfunction of peripheral-type benzodiazepine receptors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of the crystalline form according to claim 1.

5

10. A method for the treatment or prevention of a disease or disorder linked to a dysfunction of peripheral-type benzodiazepine receptors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.

10

11. A method for the treatment or prevention of a neurodegenerative disease, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of the crystalline form according to claim 1.

15

12. A method for the treatment or prevention of a neurodegenerative disease, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.

20

13. A method for the treatment or prevention of neuropathy, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of the crystalline form according to claim 1.

25

14. A method for the treatment or prevention of neuropathy, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.

30

15. A method for the treatment or prevention of cancer or tumors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of the crystalline form according to claim 1.

16. A method for the treatment or prevention of cancer or tumors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.

- 29
17. A method for the treatment or prevention of a cutaneous stress, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of the crystalline form according to claim 1.
- 5
18. A method for the treatment or prevention of a cutaneous stress, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.
- 10
19. A method for the treatment or prevention of rheumatoid arthritis, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of the crystalline form according to claim 1.
- 15
20. A method for the treatment or prevention of rheumatoid arthritis, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.
- 20
21. A method for the treatment or prevention of cardiac disease or a cardiac disorder, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of the crystalline form according to claim 1.
- 25
22. A method for the treatment or prevention of cardiac disease or a cardiac disorder, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 6.
- 30
23. A process of preparing the crystalline form of claim 1, said process comprising the steps of mixing 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide with a lower alcohol at a concentration of about 1 mg/ml to about 4 mg/ml to form a mixture, heating the mixture to a temperature between about 45°C and about 60 °C; filtering the mixture, and evaporating the lower alcohol in the filtrate with a stream of inert gas to form a solid.

24. A process of preparing the crystalline form of claim 1, said process comprising the steps of dissolving 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in dichloromethane at a concentration of about 30 mg/ml to about 50 mg/ml to form a solution; adding the solution to ethanol at a ratio of about 1:3 to about 1:4 by volume relative to the amount of dichloromethane; concentrating the solution, reducing the volume by about 10% to about 40%, with a stream of inert gas until a solid crystallizes; and isolating the solid.
25. A process of preparing the crystalline form of claim 1, said process comprising the steps of dissolving 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in dichloromethane at a concentration of about 20 mg/ml to about 50 mg/ml to form a solution, adding the solution to hexanes to cause a precipitation of a solid, and isolating the solid.

31

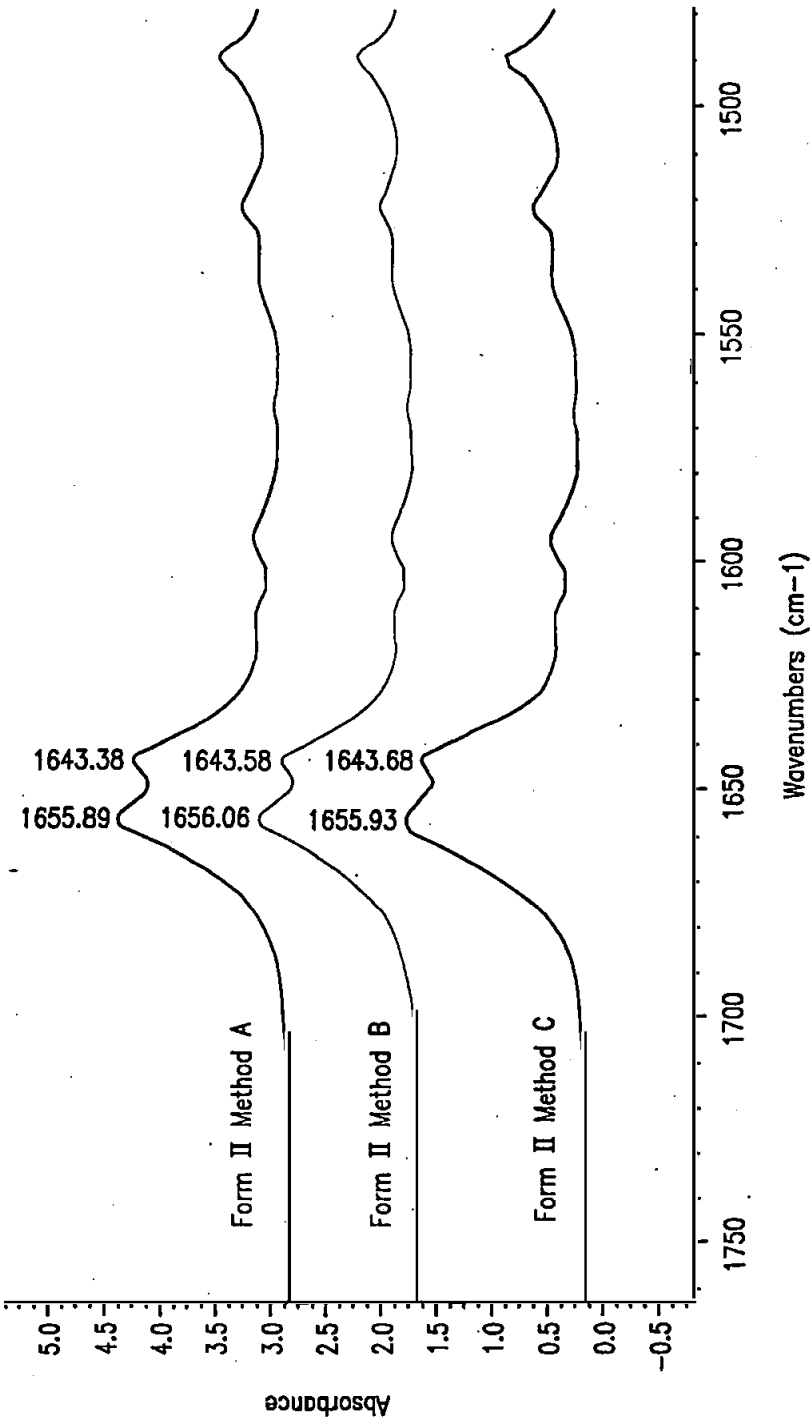


FIG. 1

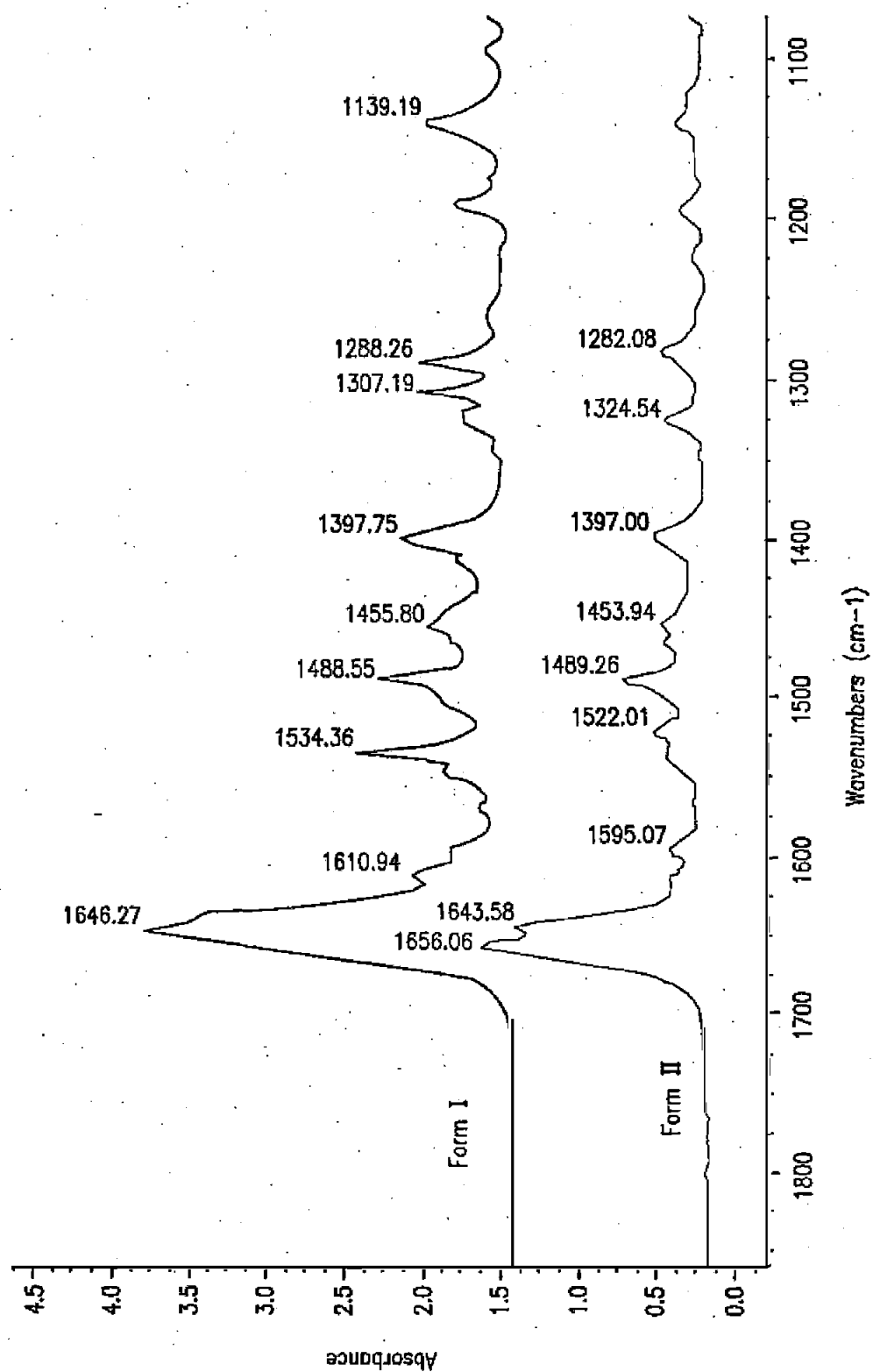


FIG. 2

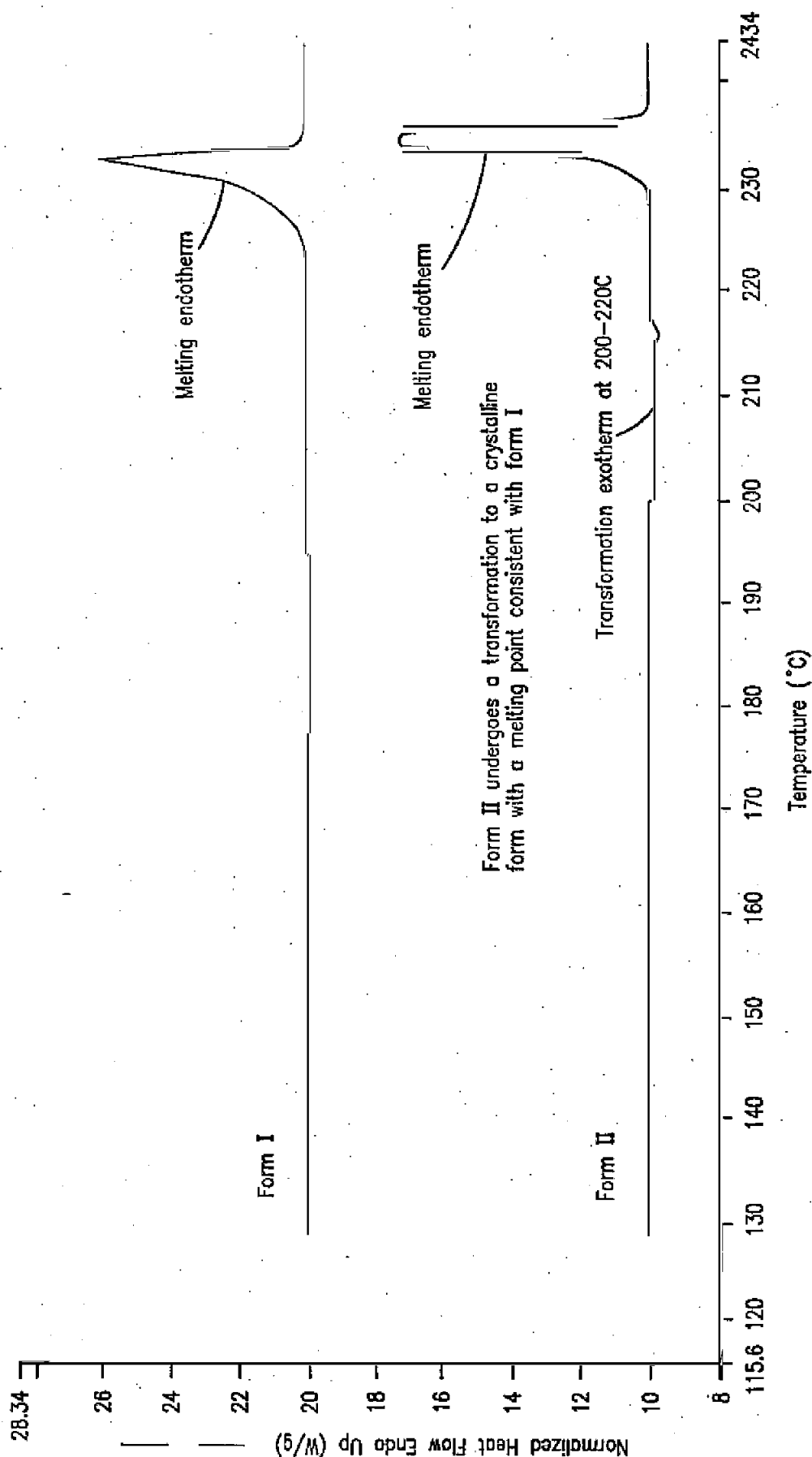


FIG. 3

33

38

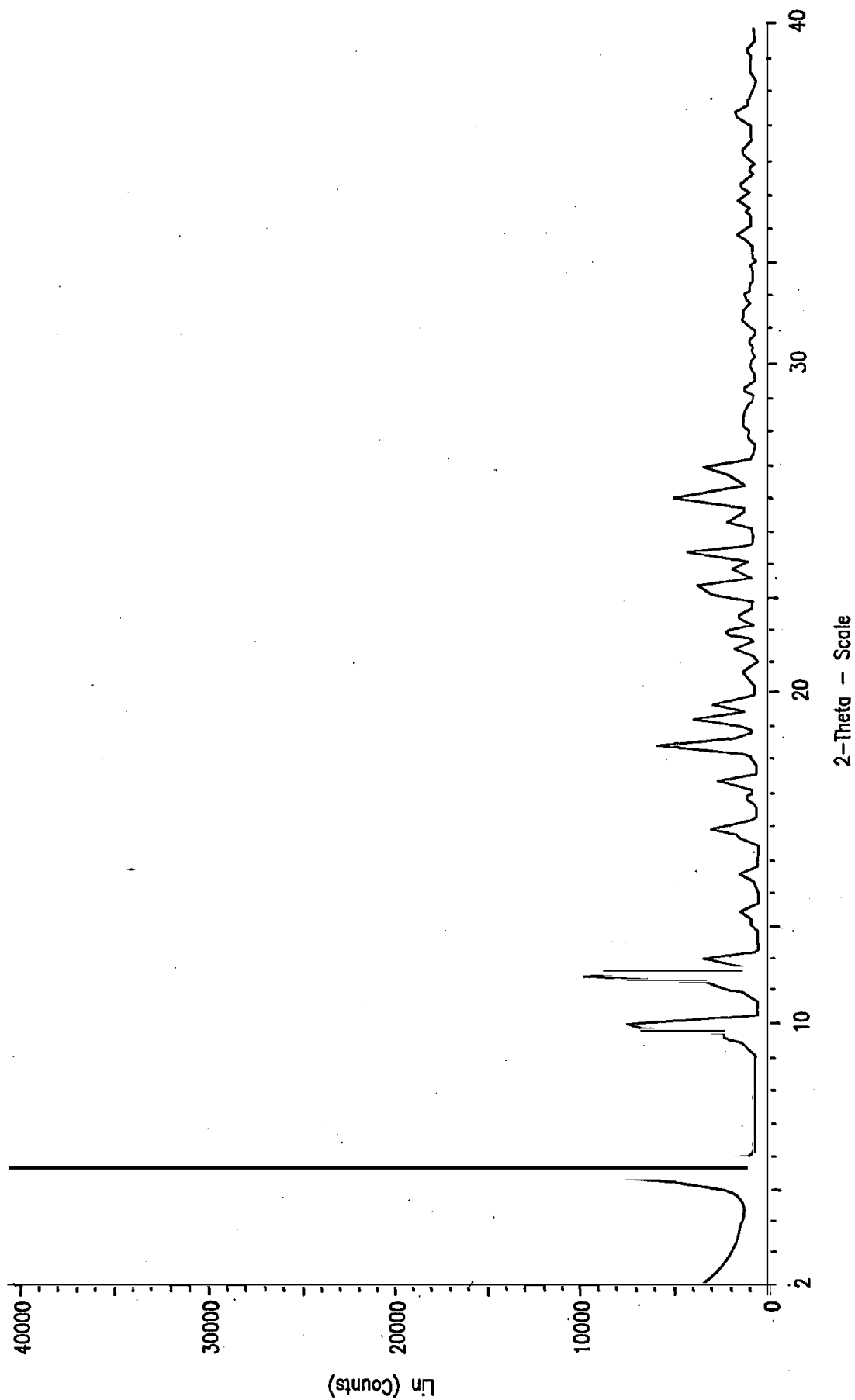


FIG. 4

35

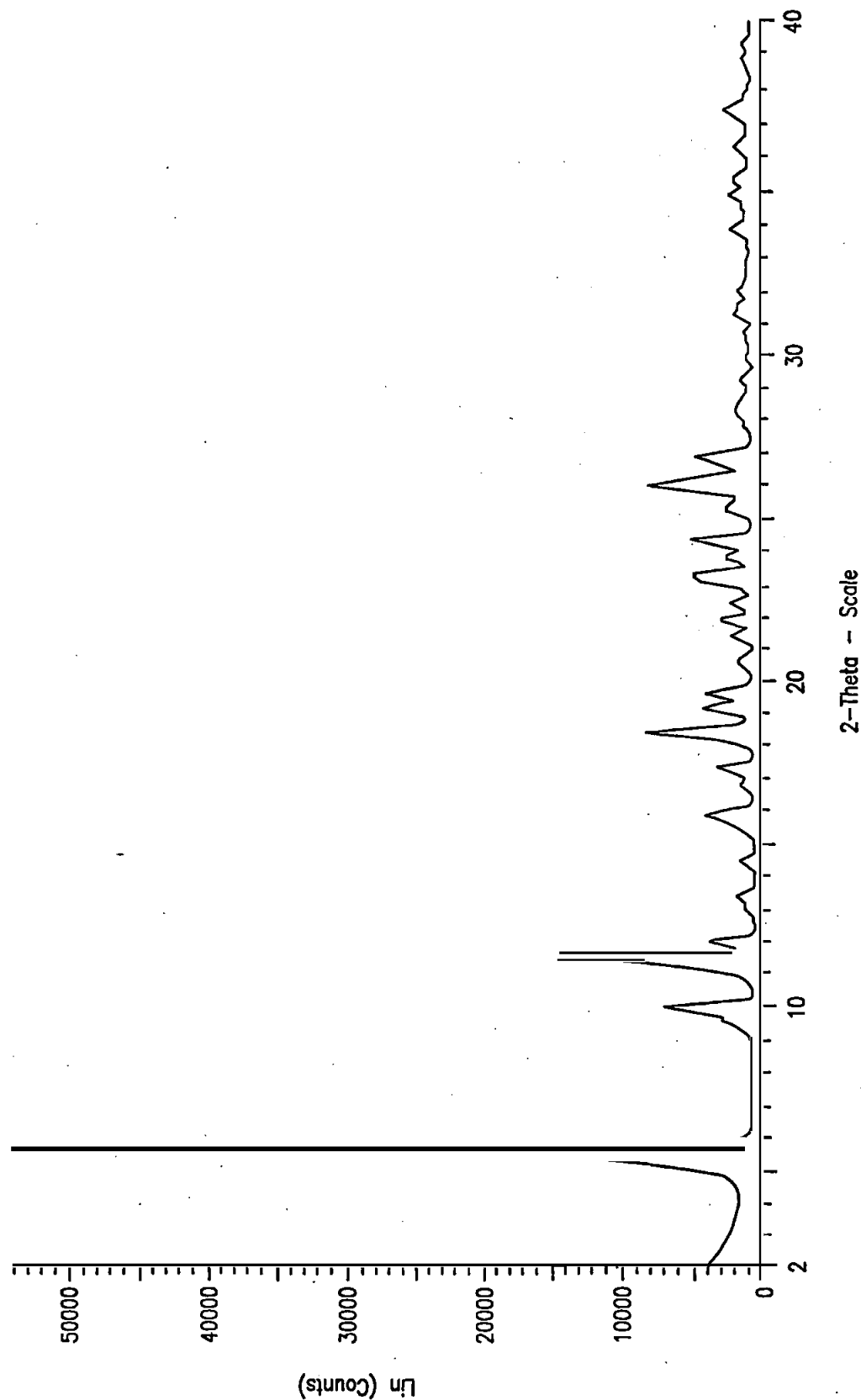


FIG. 5

26

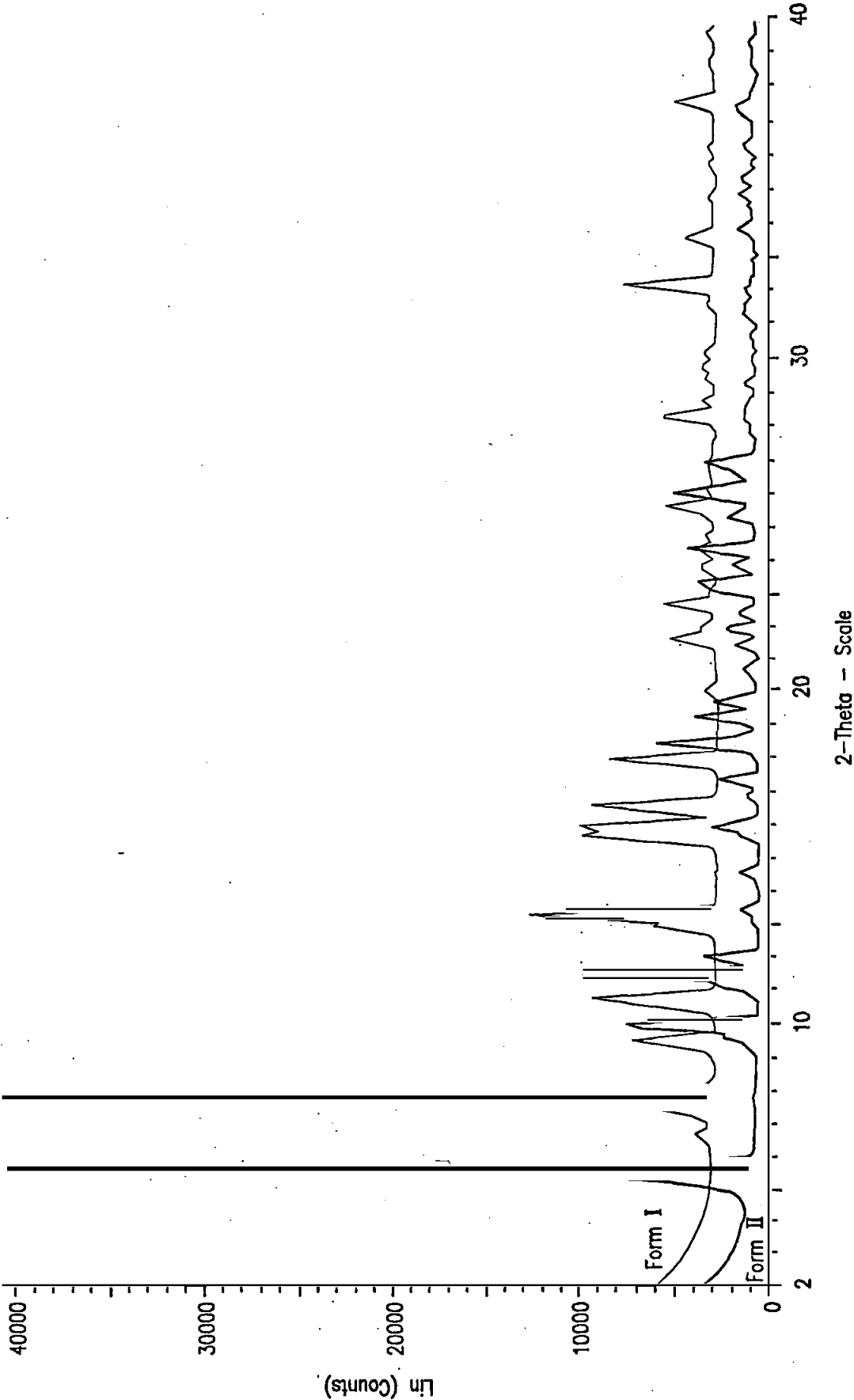
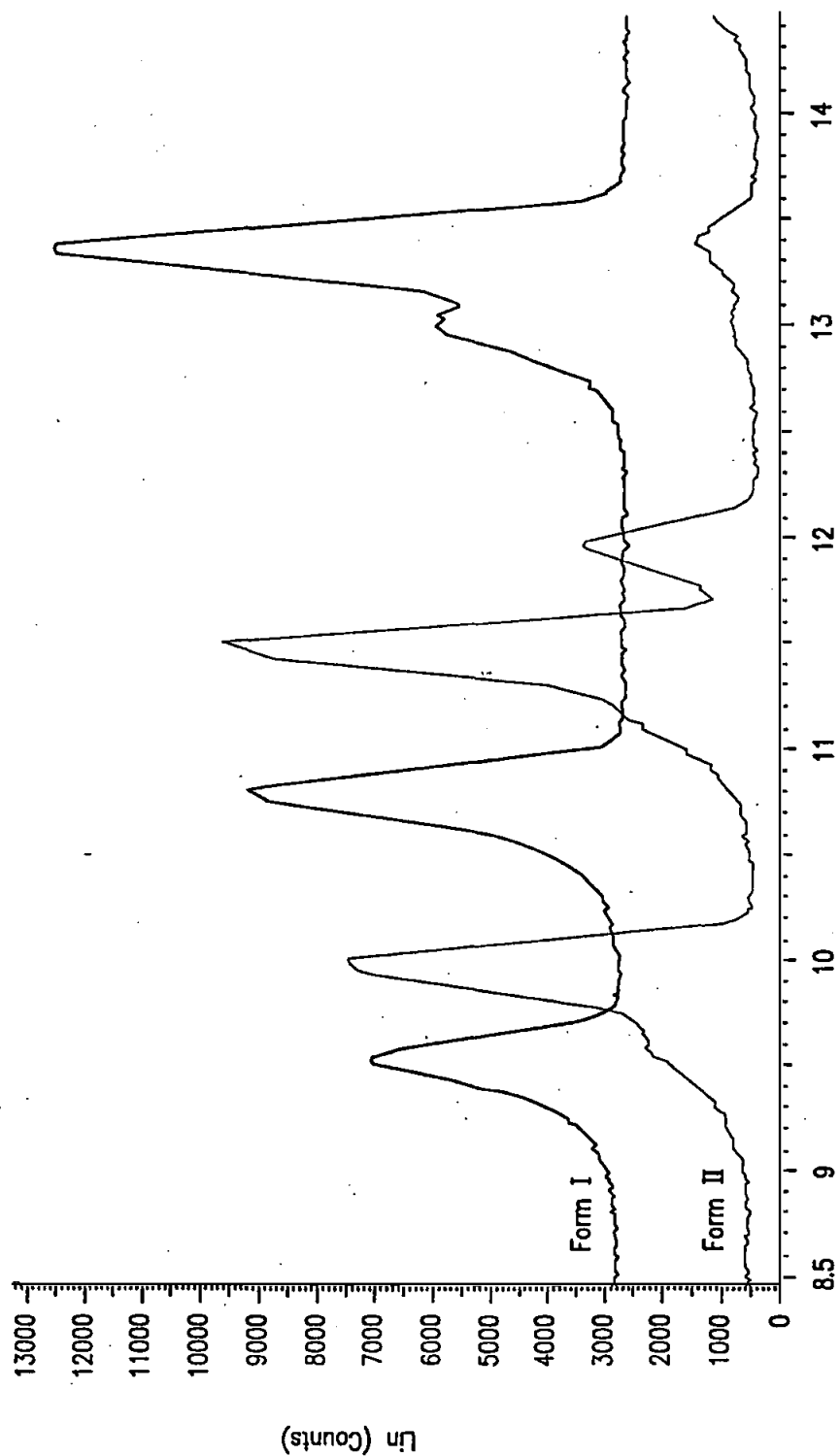


FIG. 6

37



2-Theta - Scale

FIG. 7

58

# Dissolution testing of Form I versus Form II

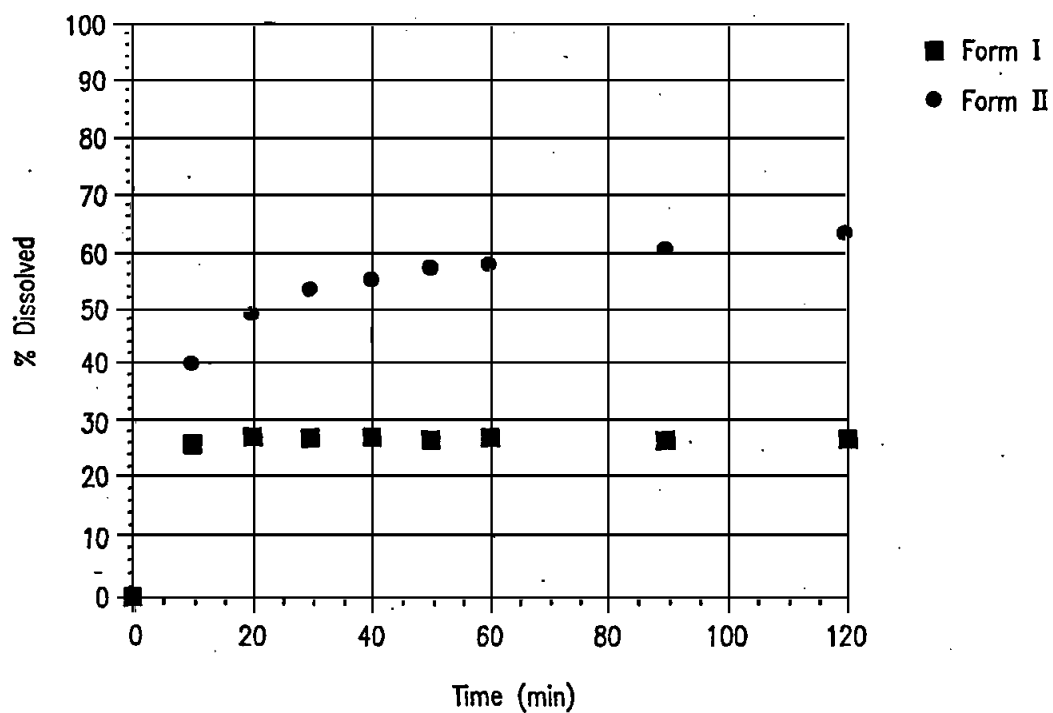


FIG. 8

39

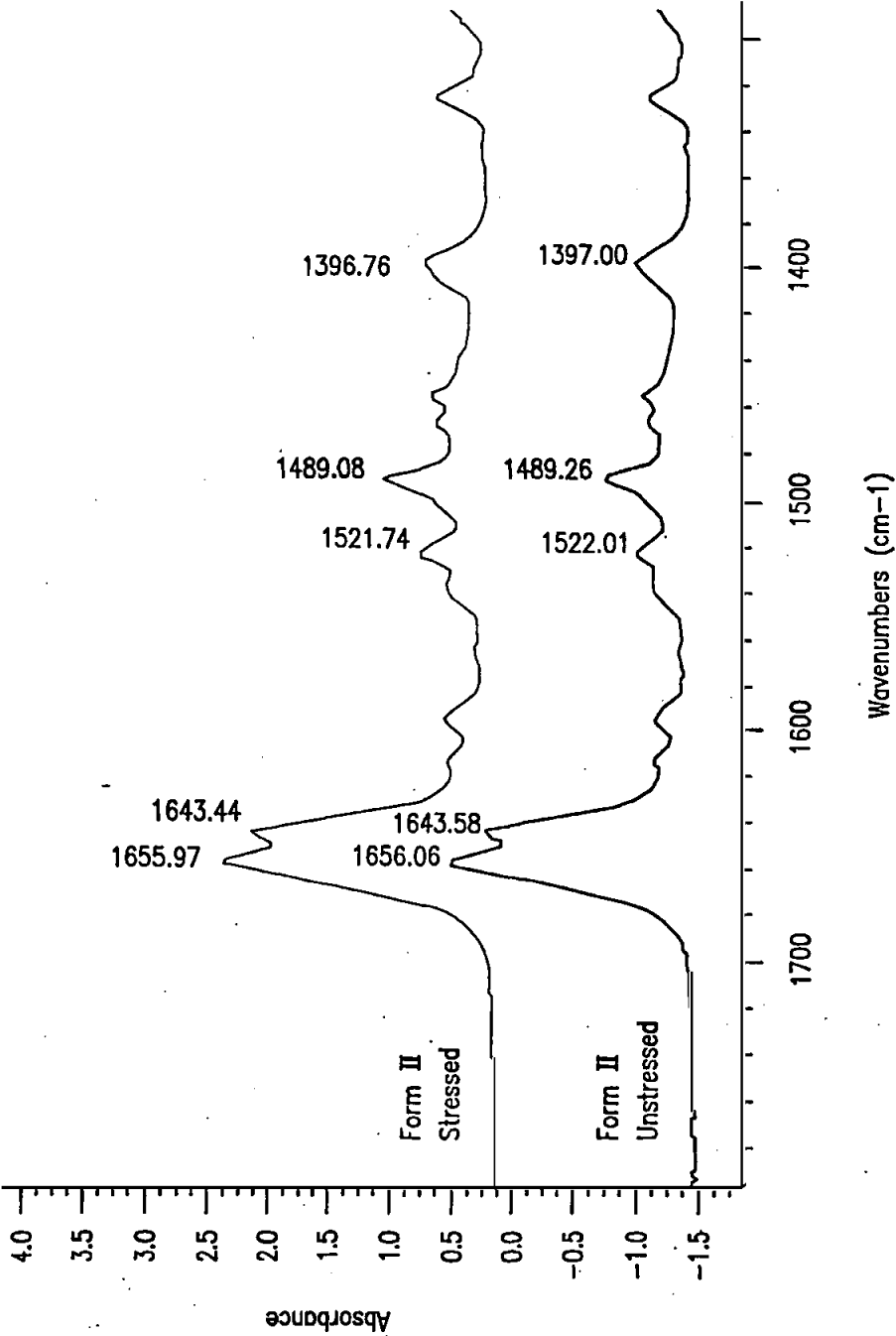


FIG. 9

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN  
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
8 Marzo 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) Número de publicación  
internacional  
WO 2007/027525 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
C07D 487/04 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)  
A61K 31/5025 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:  
PCT/US2006/033254

(22) Fecha de presentación internacional:  
24 Agosto 2006 (24.08.2006)

(25) Idioma de la presentación:  
Inglés

(26) Idioma de la publicación:  
Inglés

(30) Datos de prioridad:  
60/712,153 29 Agosto 2005 (29.08.2005) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto  
EE.UU.): SANOFI-AVENTIS U.S. LLC [US/US]; 300  
Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-  
2854 (US).

(72) Inventores; e  
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):  
ROCCO, William, L. [US/US]; 111 Pennsylvania Avenue,  
Reading, PA 19606 (US). HIGGINS, John, D. [US/US];  
2015 Mallard Circle, Phoenixville, PA 19460 (US).

(74) Agente: BENDER, Kelly et al.; Sanofi-Aventis U.S.  
LLC, Route 202-206 P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ  
08807-0800 (US).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,  
AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO  
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,  
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- con relación al derecho del solicitante a reivindicar la  
prioridad de una solicitud anterior (Regla 4.17(ii))
- del inventor (Regla 4.17(iv))

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional
- antes de que expire el plazo para corregir las  
reivindicaciones y para que se vuelva a publicar en caso de  
recibir correcciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace  
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que  
aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-B] INDOL

(57) Resumen: Se describe una nueva forma cristalina de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, procesos para preparar dicha forma cristalina de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, composiciones que comprenden dicha forma mezclada con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y usos para la misma.

WO 2007/027525 A1

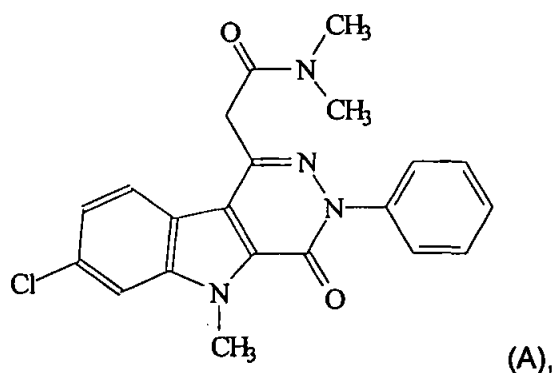
## NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina, denominada en lo sucesivo forma cristalina II, de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

Esta invención también se refiere a procesos para la preparación de esta forma cristalina, y a métodos para su uso para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con receptores de benzodiazepina de tipo periférico.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, que tiene la estructura de fórmula (A):



posee una alta afinidad por los receptores de benzodiazepina de tipo periférico. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida se describen, por ejemplo, en la patente de EEUU nº 6.262.045, y en concreto en la patente de EEUU nº 6.395.729, incorporándose ambas como referencia en su totalidad. Los procesos descritos en estas patentes producen el aislamiento de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en una forma cristalina definida, denominada en lo sucesivo forma I.

La solubilidad limitada de la forma cristalina I de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en disoluciones acuosas (en general, menor que 0,01 mg/ml) y en disolventes de formulación no acuosos (en general menor que 3 mg/ml) presenta dificultades para la administración y conservación de formulaciones que contienen este compuesto. Los estudios preliminares realizados con formulaciones convencionales han conducido a una absorción limitada del fármaco. Por tanto, existe la necesidad de nuevas formas

sólidas de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida y de nuevos métodos para su preparación.

### **SUMARIO DE LA INVENCION**

Los inventores han descubierto que el compuesto de fórmula (A) puede existir  
5 en forma de dos polimorfos cristalinos que tienen, cada uno, propiedades físicas claramente diferentes. Las dos formas polimórficas cristalinas descritas en esta memoria descriptiva se denominan, en lo sucesivo, forma I y forma II.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a la forma polimorfa cristalina  
10 II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, representada por la fórmula (A), y a composiciones que contienen la forma cristalina II. Esta invención también se refiere a procesos para preparar la forma cristalina II y a métodos para su uso.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 es una superposición de tres espectros de infrarrojos de la  
15 transformada de Fourier (FTIR) de la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

La figura 2 es un espectro de infrarrojos de la transformada de Fourier (FTIR)  
que compara la forma cristalina I y la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

La figura 3 es una superposición de termogramas de calorimetrías de barrido  
20 diferencial de la forma cristalina I y la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de esta invención.

La figura 4 es un difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina II de  
25 la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

La figura 5 es un difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina II de  
la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

La figura 6 es una superposición de difractogramas de polvo de rayos X de la  
30 forma cristalina I y de la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

La figura 7 es una superposición de difractogramas de polvo de rayos X de la  
forma cristalina I y de la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención.

13

La figura 8 muestra los resultados del ensayo de disolución que compara las velocidades de solubilidad/disolución de la forma cristalina I y la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en laurilsulfato de sodio al 0,25% acuoso/tampón fosfato 0,01 M pH 7.

5 La figura 9 es una superposición de los espectros de infrarrojos de la transformada de Fourier (FT-IR) de la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de la presente invención bajo condiciones estresadas y no estresadas.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

10 **Definiciones y Abreviaturas**

Como se usan anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

|    |      |                                          |
|----|------|------------------------------------------|
|    | A    | Angstroms                                |
| 15 | HPLC | cromatografía líquida de alta resolución |
|    | NMP  | N-metil-2-pirrolidinona                  |
|    | RPM  | revoluciones por minuto                  |

20 Como se usan anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

La "forma I," tal como se utiliza en la presente, quiere describir una forma cristalina de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida que puede caracterizarse utilizando datos distintivos, como se describe en la presente. Se encuentran datos ejemplares en las figuras 2, 3 y/o 6.

25 La "forma II," tal como se utiliza en la presente, quiere describir una forma cristalina de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida que puede caracterizarse utilizando datos distintivos, como se describe en la presente. Se encuentran datos ejemplares en las Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6.

30 La capacidad de una sustancia para existir en más de una forma cristalina se define como polimorfismo; las diferentes formas cristalinas de una sustancia concreta se denominan "polimorfos." En general, en el polimorfismo influye la capacidad de una molécula de una sustancia para cambiar su conformación o para formar diferentes interacciones intermoleculares o intramoleculares, en particular enlaces de hidrógeno, que se refleja en diferentes disposiciones de los átomos en los lálices cristalinos de los  
35 diferentes polimorfos. Por contraste, la forma externa global de una sustancia se

conoce como "morfología," que se refiere a la forma externa del cristal y los planos presentes, sin hacer referencia a su estructura interna. Los cristales puede presentar una morfología diferente basada en condiciones diferentes como, por ejemplo, velocidad de crecimiento, agitación, y la presencia de impurezas.

5 Los diferentes polimorfos de una sustancia pueden poseer diferentes energías del látice cristalino y, por tanto, pueden mostrar diferentes propiedades físicas, como forma, densidad, punto de fusión, color, estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, etc. que, a su vez, pueden afectar a la estabilidad, velocidad de disolución y/o biodisponibilidad de un polimorfo dado y su idoneidad de uso como producto  
10 farmacéutico y en composiciones farmacéuticas.

La forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida tiene ventajas frente a la forma I. Por ejemplo, la forma II tiene mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que las de la forma cristalina I. En general se sabe que las formas polimórficas que tienen mayor  
15 solubilidad y velocidad de disolución normalmente son menos físicamente menos estables que las que tienen menor solubilidad y velocidad de disolución. Sin embargo, la forma cristalina II tiene una sorprendente estabilidad física. Por ejemplo, la forma II no se convierte en ninguna otra forma bajo condiciones de conservación normales (temperatura ambiente) o bajo las siguientes condiciones estresantes: humedad  
20 relativa de 75% a 50°C durante dos meses en un vial abierto. La estabilidad de la forma II bajo estas condiciones se confirmó mediante los datos de espectroscopía de IR de la transformada de Fourier.

Por tanto, la presente invención proporciona una nueva forma cristalina de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, que  
25 proporciona mayor solubilidad que la forma cristalina I previamente conocida.

En un aspecto preferido, la invención proporciona la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, como se define en la presente, sustancialmente exenta de cualquier otro polimorfo.

En otro aspecto preferido, la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, como se define en la  
30 presente, está sustancialmente exenta de impurezas.

Con "sustancialmente exenta," se quiere indicar que la forma cristalina II contiene menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, y más preferiblemente menos de 2% de cualquier otro polimorfo, o impureza o impurezas.

Los procesos para la preparación de la forma cristalina II son otro objeto de la presente invención.

La forma cristalina II puede prepararse mediante la cristalización de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida bajo condiciones adecuadas.

La forma cristalina II puede prepararse sustancialmente exenta de la forma cristalina I controlando las condiciones de cristalización.

En general, la forma cristalina II puede obtenerse calentando la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, y a una temperatura suficiente para que se produzca la disolución, por ejemplo de aproximadamente 45°C a aproximadamente 60 °C, filtrando cualquier material insoluble, enfriando el filtrado, y después evaporando el disolvente con una corriente de gas inerte, como nitrógeno, para formar un sólido.

Como alternativa, la forma cristalina II se obtiene mediante la cristalización de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida disolviendo el compuesto en diclorometano a una concentración de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, añadiendo la disolución a etanol, y concentrando la disolución, reduciendo el volumen de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% con una corriente de un gas inerte, como nitrógeno gaseoso, para provocar la precipitación de un sólido.

Además, la forma cristalina II se obtiene disolviendo la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en diclorometano a una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, añadiendo la disolución a hexanos para provocar la precipitación de un sólido, y aislando el sólido, por ejemplo mediante filtración.

La forma cristalina II también puede obtenerse utilizando otras técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica para la preparación de formas cristalinas, como la cristalización a partir de un fluido supercrítico, por ejemplo dióxido de carbono supercrítico.

La presente invención también se dirige a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención comprenden la forma cristalina II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-

16

3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida sustancialmente exenta de la forma cristalina I en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se refiere a formas de dosificación que comprenden las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a las seleccionadas del grupo que consiste en: píldoras, cápsulas, comprimidos oblongos, comprimidos, gránulos, suspensiones, ungüentos, lociones, supositorios y pastas. Cada dosificación debe contener la cantidad de sustancia fármaco calculada para producir el deseado efecto terapéutico. De forma típica, las composiciones farmacéuticas se administrarán en unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2000 mg de la sustancia fármaco en peso de la composición, siendo preferido un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia fármaco cristalina. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz," tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de la sustancia fármaco presente en la composición que se está administrando que es suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar hasta cierto grado uno o más síntomas de la enfermedad que se está tratando. De forma similar, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica se refiere a una cantidad de dicha composición que es suficiente para evitar el desarrollo o aliviar hasta cierto grado uno o más síntomas de la enfermedad que está tratando. Para determinar la cantidad eficaz o dosis, el médico encargado considera una serie de factores incluyendo, pero sin limitarse a la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de compromiso o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; la vía de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se utilizan, en general, en la técnica. Estos excipientes pueden incluir una o más cargas; diluyentes, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón pregelatinizado y similares; disgregantes, por ejemplo, almidón glicolato de sodio, crospovidona, croscarmelosa sodio y similares; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y similares; edulcorantes, por ejemplo, sacarosa, sacarina y similares; agentes

aromatizantes, por ejemplo, menta, salicilato de metilo, aroma de naranja y similares; colorantes; conservantes; tampones; y otros excipientes dependiendo de la vía de administración y la forma de dosificación utilizada.

Los expertos en la técnica también apreciarán que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse con otros agentes terapéuticos y/o profilácticos y/o medicamentos que no sean médicamente incompatibles con ellos.

Todos los componentes de las presente composiciones deben ser farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente, un componente "farmacéuticamente aceptable" es aquel que es adecuado para su utilización con seres humanos y/u otros animales sin efectos secundarios indebidos (como toxicidad, irritación y respuestas alérgicas) que se corresponde con un riesgo razonable de beneficio/riesgo.

Las composiciones de la presente invención se administran, en general, a pacientes que incluyen, pero no se limitan a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, a través de vías convencionales conocidas en la técnica. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse a los pacientes por vía oral, en forma, por ejemplo, de una cápsula de gelatina dura o blanda, un comprimido, un comprimido oblongo o una suspensión; por vía rectal o vaginal, por ejemplo en forma de un comprimido, supositorio o pesario, pasta, ungüento, loción o suspensión; o por vía tópica, por ejemplo, en forma de una pasta, ungüento, loción o suspensión.

La presente invención también se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas de la invención en medicina.

La 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida posee una alta afinidad por los receptores de benzodiazepina de tipo periférico y, como tal, puede utilizarse para la prevención o tratamiento de neuropatías periféricas de diferentes tipos, como neuropatías isquémicas o relacionados con traumatismos, neuropatías infecciosas, relacionadas con el alcohol, relacionadas con fármacos o genéticas, así como trastornos motoneurales, como amiotrofías espinales y esclerosis lateral amiotrófica.

La 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, de tipo agudo como accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneales y medulares, o de tipo crónico como enfermedades autoinmunitarias (esclerosis múltiple), enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson y cualquier otra enfermedad de la cual se espera que la administración de factores neurotróficos tenga un efecto terapéutico.

La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de la insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis, nefropatía diabética, isquemia e insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia de las extremidades inferiores, vasospasmo coronario, angina de pecho, trastornos patológicos asociados con las válvulas cardíacas, enfermedades cardíacas inflamatorias, efectos secundarios debidos a medicamentos cardiotóxicos, o los efectos posteriores de la cirugía cardíaca, aterosclerosis y sus complicaciones tromboembólicas, reestenosis, rechazo de injertos, trastornos ligados a la proliferación o migración incorrecta de los miocitos lisos.

La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida ha demostrado una actividad farmacológica en modelos animales de artritis reumatoide mediante la modulación de la respuesta inmunológica y, por tanto, también es útil para la prevención o tratamiento de la artritis reumatoide.

Los datos de la bibliografía indican que el receptor de benzodiazepina de tipo periférico puede desempeñar un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular y los procesos de cancerización. En general, y en comparación con tejidos normales, se observa una mayor densidad de receptores de benzodiazepina de tipo periférico en diversos tipos de tumores y cánceres. Por tanto, la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de tumores y cánceres.

Los receptores de benzodiazepina de tipo periférico también están presentes en la piel y, en virtud de éstos, la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida puede utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de estreses cutáneos. Se entiende que la expresión "estrés cutáneo" significa las diversas situaciones que pueden provocar daño, en particular en la epidermis, independientemente del agente que cause este estrés. Este agente puede estar dentro y/o fuera del cuerpo, como un agente químico o de radicales libres, o en otra parte del exterior, como la radicación ultravioleta.

Por tanto, la presente invención se refiere a un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con la disfunción de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II

de la invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de la invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un método para tratar o prevenir una neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de la invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de la invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un método para tratar o prevenir los estreses cutáneos, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de la invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una realización preferida de la invención es un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de la invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización preferida de la invención es un método para tratar o prevenir una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina II de la invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una cuestión de la presente invención es el uso de la forma cristalina II de la invención en la fabricación de productos medicinales para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores de benzodiazepina de tipo periférico,

como enfermedades neurodegenerativas, neuropatías, cáncer o tumores, estreses cutáneos, artritis reumatoide, o enfermedades o trastornos cardíacos.

Los siguientes ejemplos ilustrarán más a fondo la invención, sin limitarla a éstos. El material de partida adecuado de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida para los procedimientos descritos en la presente incluye, pero no se limita a la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida preparada según los procedimientos descritos en la patente de EEUU nº 6.395.729. Cualquier forma de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida puede utilizarse como material de partida para la preparación de la forma II según los procedimientos descritos en la presente. En algunos casos, como para la síntesis a escala comercial, puede resultar ventajoso sembrar con la forma II durante la preparación.

#### **EJEMPLO 1**

##### **Preparación de la forma cristalina I**

Se disolvió 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (230 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona (920 ml) a 110°C. Se añadió etanol caliente (2,5 l, 65°C) a la disolución, y se aisló un sólido mediante filtración a 15°C y se lavó con etanol. Los espectros de infrarrojos de la forma cristalina I obtenidos sustancialmente según este procedimiento se encuentran en la figura 2. El patrón de difracción de polvo de rayos X se encuentra en la figura 6.

#### **EJEMPLO 2**

##### **Preparación de la forma cristalina II – Método A**

Se disolvió 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en metanol a una concentración de 4 mg/ml a aproximadamente 54°C. La disolución se filtró en caliente, y el disolvente se eliminó mediante evaporación utilizando una corriente de nitrógeno, aislando, con ello, un sólido. Una microscopía en etapas caliente indicó un fenómeno de fusión/transformación a aproximadamente 210°C. En la figura 1, método A, se encuentra un espectro de IR de una muestra sustancialmente preparada según este procedimiento.

#### **EJEMPLO 3**

##### **Preparación de la forma cristalina II – Método B**

Se disolvió 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (1 g) en 20 ml de diclorometano (DCM) a temperatura ambiente. Esta disolución se añadió a etanol (70 ml) a temperatura ambiente. Se utilizó nitrógeno gaseoso para concentrar la disolución, reduciendo el volumen en aproximadamente

25%, para formar un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración en aproximadamente 15 a 30 minutos. En la figura 1, método B, se encuentra un espectro de IR de una muestra sustancialmente preparada según este procedimiento. La figura 4 es un patron de XRPD de una muestra sustancialmente preparada según este procedimiento.

#### **EJEMPLO 4**

##### **Preparación de la forma cristalina II – Método C**

Se disolvió 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (2,4 g) en diclorometano (60 ml) a temperatura ambiente utilizando una barra de agitación/placa. Esta disolución se añadió lentamente a hexanos (400 ml, calidad HPLC) a temperatura ambiente con agitación. Se formó un precipitado inmediatamente y se filtró después de aproximadamente 5 minutos. En la figura 1, método C, se encuentra un espectro de IR de una muestra sustancialmente preparada según este procedimiento. La figura 5 es un patron de XRPD de una muestra sustancialmente preparada según este procedimiento.

Porciones de los espectros de IR de los productos cristalinos preparados según los ejemplos 2 a 4 se superponen en la figura 1, indicando que estas muestras son de la misma forma cristalina.

Los experimentos a continuación se han realizado con los productos cristalinos preparados sustancialmente según los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 4.

#### **Datos experimentales**

##### **Espectroscopía de infrarrojos de la transformada de Fourier (FTIR)**

Los espectros de IR de la transformada de Fourier se obtuvieron con un sistema de marca Nicolet 750 Magna. La sustancia fármaco se trituró con bromuro de potasio seco (KBr) a una concentración de 1 mg de sustancia fármaco/200 mg de KBr, y se comprimió en un disco (200 mg) a 4.540 kg para su análisis.

Los espectros de FTIR (véase la figura 2) demuestran que la forma II de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida tiene picos a aproximadamente 1656, 1643 a 1644, 1595, 1522, 1489, 1454, 1397, 1325, y 1282  $\text{cm}^{-1}$ . En particular, los picos a 1656 y 1643 a 1644  $\text{cm}^{-1}$  son característicos de la forma II.

Una comparación de los espectros de IR (figura 2) de la forma cristalina I y de la forma cristalina II muestra dos patrones diferenciados. De forma específica, la región de la amida para la forma II muestra unos picos exclusivos y característicos a aproximadamente 1643 a 1644  $\text{cm}^{-1}$  y 1656  $\text{cm}^{-1}$ , que no están presentes en el

espectro para la forma I. Además, la banda de la forma I a aproximadamente 1307  $\text{cm}^{-1}$  no se observa en ninguna de las muestras de la forma II descritas anteriormente.

#### **Calorimetría de barrido diferencial (DSC)**

Se realizaron barridos de DSC utilizando un calorímetro de barrido diferencial de marca Perkin Elmer DSC-7. El sistema se calibró con indio y estaño antes del uso. Las muestras se encapsularon en sartenes de aluminio (con las tapas perforadas). El termograma de DSC se adquirió a una velocidad lineal de calentamiento de 10°C por minuto.

El barrido de DSC para la forma I (figura 3, curva superior) muestra un pico endotérmico de aproximadamente 228°C a 235°C, que se corresponde con el punto de fusión de la forma I.

El barrido de DSC para la forma II (figura 3, curva inferior) muestra la conversión (exoterma de transformación) a una forma cristalina de mayor punto de fusión en la región de 200°C a 220°C, seguido de una endoterma de fusión que es coherente con el punto de fusión de la forma I. La forma del termograma de DSC en la región de temperatura en la que se produce la conversión depende probablemente de la velocidad de calentamiento, tamaño de partícula, y peso de la muestra.

#### **Difractometría de polvo de rayos X (XRPD)**

Los patrones de XRPD se obtuvieron con un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8® ADVANCE utilizando radiación K-alfa de cobre. El instrumento se equipó con un sistema óptico de haces paralelos, y el voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las muestras se barrieron a una velocidad de 0,1 grados/minuto de 2 a 40 grados en ángulo 2-teta.

La figura 4 y la figura 5 muestran idénticos patrones de XRPD obtenidos para diferentes muestras de la forma II, y la figura 6 muestra el patrón de XRPD de la forma II, comparado con el patrón de XRPD de la forma I. El patrón para la forma II muestra un patrón exclusivo con relación a la forma I. Se observa un pico característico a 5,71 grados (2-teta) en el patrón para la forma II, pero no se observa en el patrón para la forma I. La ausencia de un pico a aproximadamente 10,79 grados (figura 7), un pico característico de la forma I, indica que no se observan niveles significativos de forma I en el patrón para la forma II.

Un experto en la técnica reconocerá que la posición de los picos puede verse ligeramente afectada por las diferencias en la altura de la muestra. La posición de los picos descritos en la presente, por tanto, pueden variar en más o menos (+/-) 0,15

grados 2-teta. Las intensidades relativas pueden cambiar dependiendo del tamaño y morfología del cristal.

La tabla 1 indica las posiciones características de los picos, el valor d de espaciamiento, y las intensidades relativas para el patrón de difracción de polvo de rayos X para la forma cristalina II.

**Tabla 1: Posición característica de los picos de XRPD e intensidades relativas de la forma II**

| Ángulo<br>Grados 2θ +/- 0,15° 2θ | Forma II                               |                            |
|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|
|                                  | Valor d de espaciamento<br>(Angstroms) | Intensidad relativa<br>(%) |
| 19,21                            | 4,6                                    | 9,3                        |
| 18,43                            | 4,8                                    | 14                         |
| 15,95                            | 5,6                                    | 7,3                        |
| 11,97                            | 7,4                                    | 8,2                        |
| 11,47                            | 7,7                                    | 23,8                       |
| 9,97                             | 8,9                                    | 18,2                       |
| 5,71                             | 15,5                                   | 100                        |

En particular, los picos (expresados en grados 2-teta +/-0,15 grados 2-teta) a 11,47, 9,97, y 5,71 son característicos de la forma II.

La tabla 2 indica las posiciones características de los picos, el valor d de espaciamiento, y las intensidades relativas para el patrón de difracción de polvo de rayos X para la forma cristalina I.

**Tabla 2: Posición de los picos de XRPD e intensidades relativas de la forma I**

| Forma I                |                              |                 |
|------------------------|------------------------------|-----------------|
| Ángulo                 | Valor d de                   | Intensidad      |
| Grados 2θ +/- 0,15° 2θ | espaciamiento<br>(Angstroms) | relativa<br>(%) |
| 18,05                  | 4,9                          | 23,1            |
| 16,67                  | 5,3                          | 24,8            |
| 16,00                  | 5,5                          | 25,8            |
| 15,79                  | 5,6                          | 25,3            |
| 13,36                  | 6,6                          | 31,1            |
| 10,79                  | 8,2                          | 24,8            |
| 7,85                   | 11,2                         | 100             |

**Ensayo de disolución**

5 Los ensayos de disolución de la forma cristalina I y de la forma cristalina II se realizaron con un baño de ensayo de disolución del fármaco de tipo paleta (disponible en Distek Inc.) a 75 rpm, y un espectrofotómetro de UV de marca HP 8453 a una longitud de onda de 320 nm. Se usaron los siguientes parámetros: la concentración de sustancia fármaco era 40 mg/l de medio, el medio de disolución era laurilsulfato de sodio al 0,25%/tampón fosfato 0,01 M pH 7, la temperatura era 37°C, y el tiempo de muestreo era 10 minutos. Se prepararon patrones diluyendo una disolución madre en metanol (0,25 mg/ml) con medio de disolución.

10 Los resultados del ensayo de disolución, que se muestran en la figura 8, indican que la forma cristalina II tiene mayor solubilidad/disolución en laurilsulfato de sodio al 0,25% acuoso/tampón fosfato.

**Ensayo de estabilidad**

20 Se conservaron muestras de la forma II a 50°C/humedad relativa de 75% (viales de vidrio abiertos) para determinar si podían observarse cambios polimórficos. Las muestras se analizaron a los 2 meses. La humedad de la cámara se controló mediante una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio.

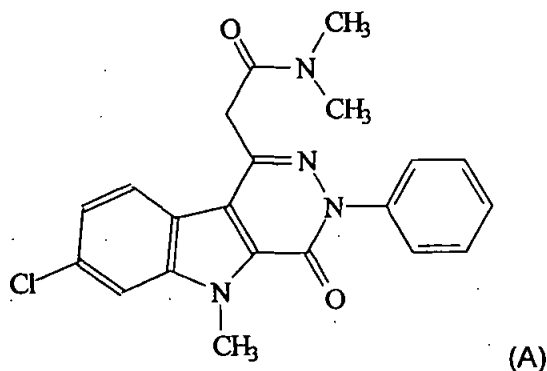
Los espectros de FTIR (figura 9) de la muestra de la forma II después de dos meses a 50°C/humedad relativa de 75% (estresados) no muestran cambios que

indiquen la conversión a la forma I. La muestra no indica la conversión a la forma I bajo condiciones de estrés extremas; la banda de absorbancia característica de la forma I a  $1307\text{ cm}^{-1}$  (que aparece en la figura 2) permanece ausente.

- Estos resultados indican que no hay diferencias significativas presentes entre
- 5 las muestras estresadas y no estresadas (iniciales).

## REIVINDICACIONES

1.- Una forma cristalina de un compuesto de fórmula (A):



que se denomina forma II.

5            2.- La forma cristalina de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida según la reivindicación 1 que muestra un patrón de difracción de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 5,71 grados 2-teta.

3.- La forma cristalina según la reivindicación 2, en la que el patrón de difracción de rayos X comprende también picos a aproximadamente 11,47 y 9,97  
10    grados 2-teta.

4.- La forma cristalina según la reivindicación 3, en la que el patrón de difracción de rayos X comprende también picos a aproximadamente 19,21, 18,43, 15,95, y 11,97 grados 2-teta.

5.- La forma cristalina según la reivindicación 1 sustancialmente exenta de  
15    cualquier otro polimorfo.

6.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según la reivindicación 2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20    8.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según la reivindicación 3, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno ligado a una disfunción de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una  
25    cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

10.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno ligado a una disfunción de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o

prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.

5 11.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

10 12.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.

13.- Un método para el tratamiento o prevención de una neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

15 14.- Un método para el tratamiento o prevención de una neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.

20 15.- Un método para el tratamiento o prevención del cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

16.- Un método para el tratamiento o prevención del cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.

25 17.- Un método para el tratamiento o prevención de un estrés cutáneo, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

30 18.- Un método para el tratamiento o prevención de un estrés cutáneo, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.

19.- Un método para el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

20.- Un método para el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.

5           21.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

10           22.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.

15           23.- Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de mezclar la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida con un alcohol inferior a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml para formar una mezcla, calentar la mezcla hasta una temperatura entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 60 °C, filtrar la mezcla, y evaporar el alcohol inferior en el filtrado con una corriente de gas inerte para formar un sólido.

20           24.- Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de disolver la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en diclorometano a una concentración de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml para formar una disolución, añadir la disolución a etanol a una proporción de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4 en volumen con relación a la cantidad de diclorometano, concentrar la disolución, reduciendo el volumen de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, con una corriente de gas inerte hasta que cristaliza un sólido, y aislar el sólido.

25           25.- Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de disolver la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en diclorometano a una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml para formar una disolución, añadir la disolución a hexanos para provocar una precipitación de un sólido, y aislar el sólido.

30

59

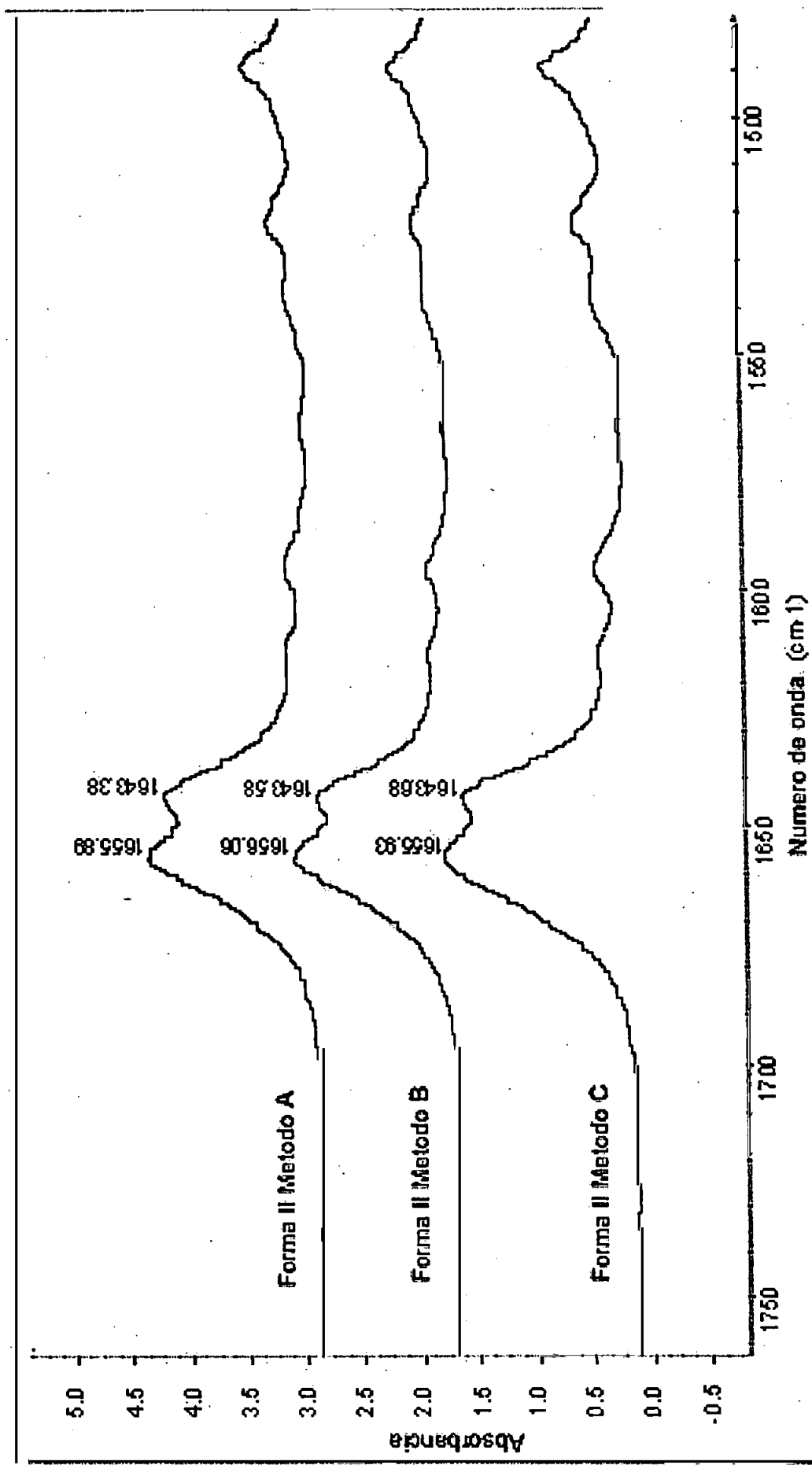


FIG. 1

60

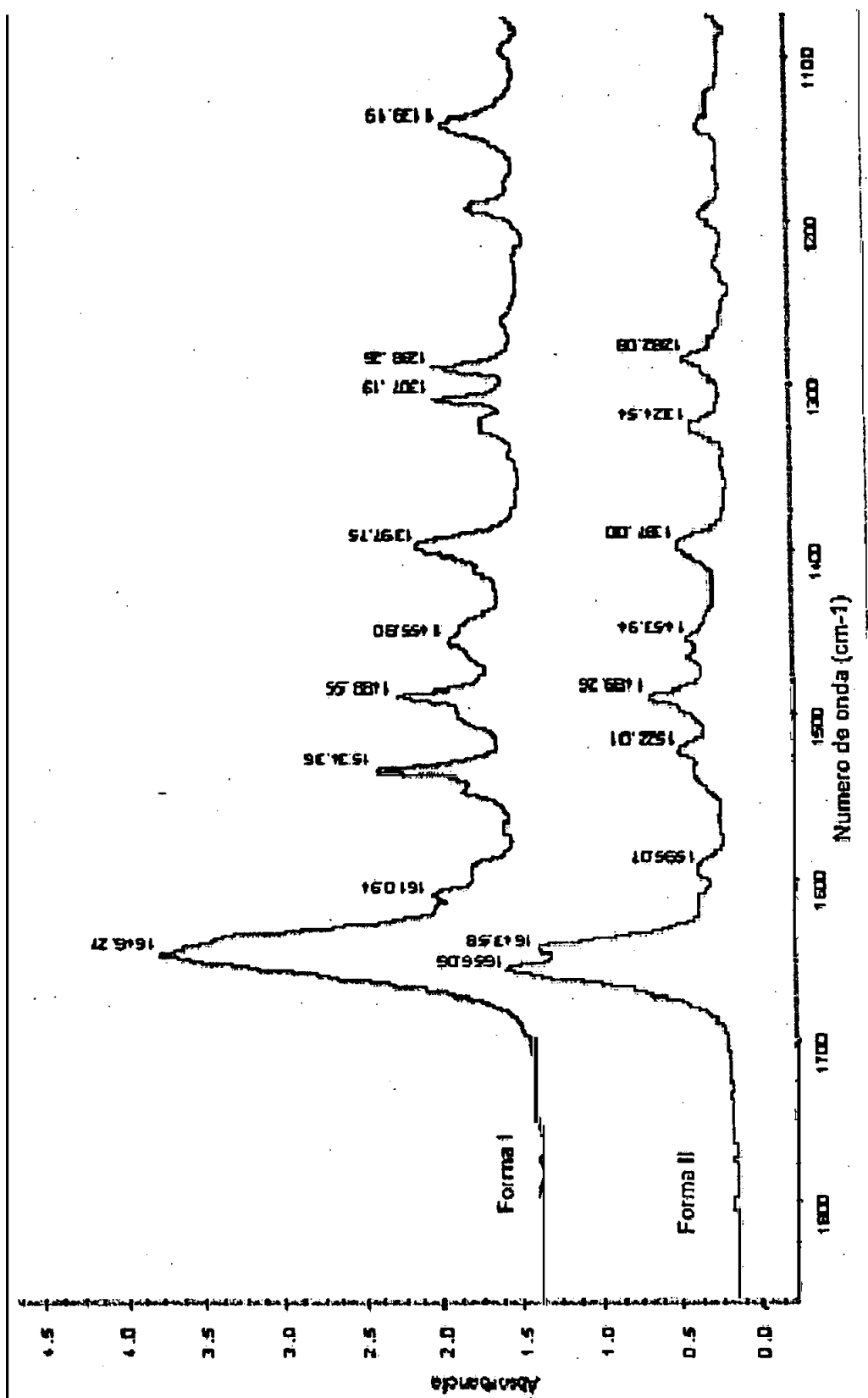


FIG. 2

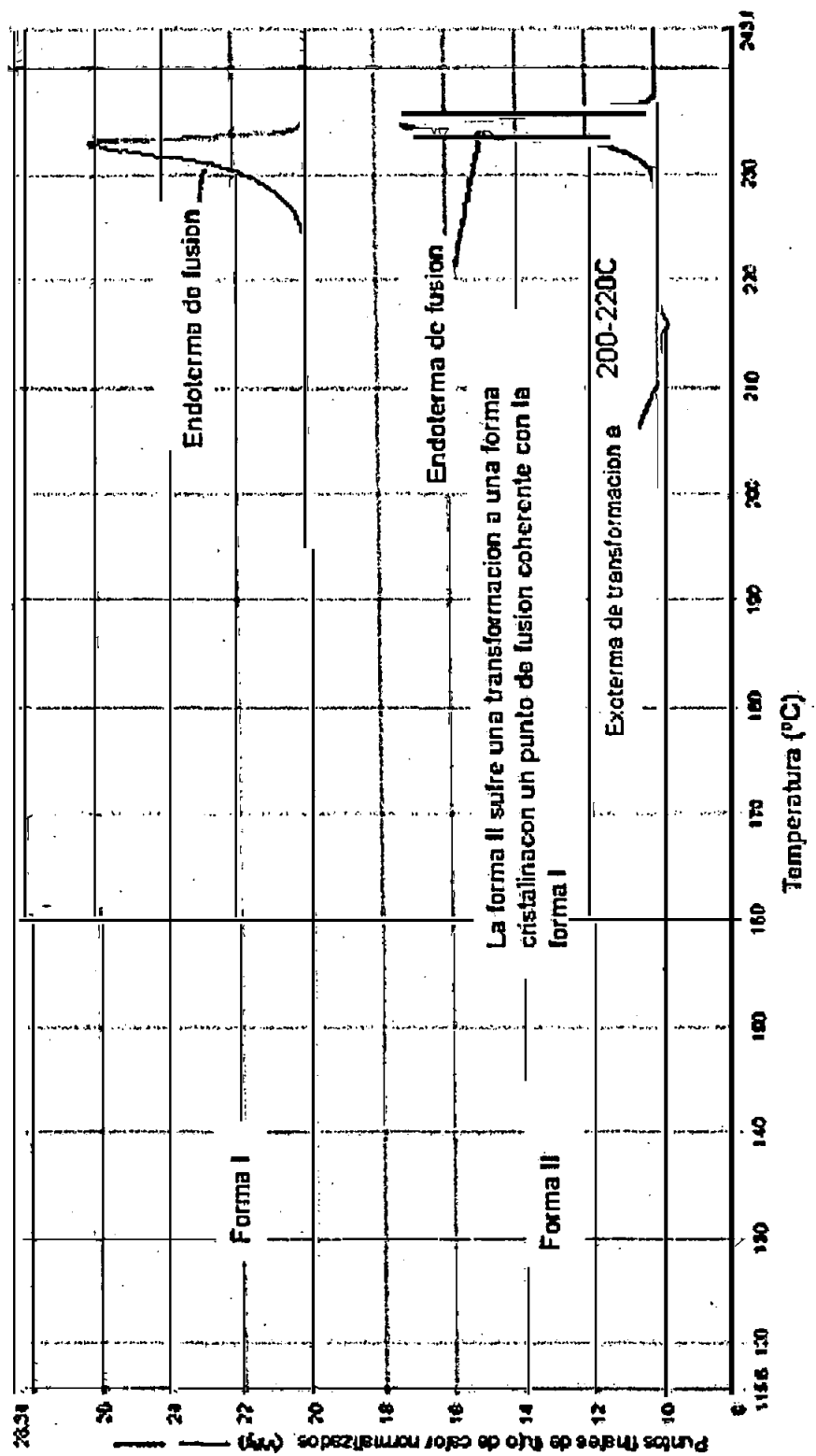


FIG. 3

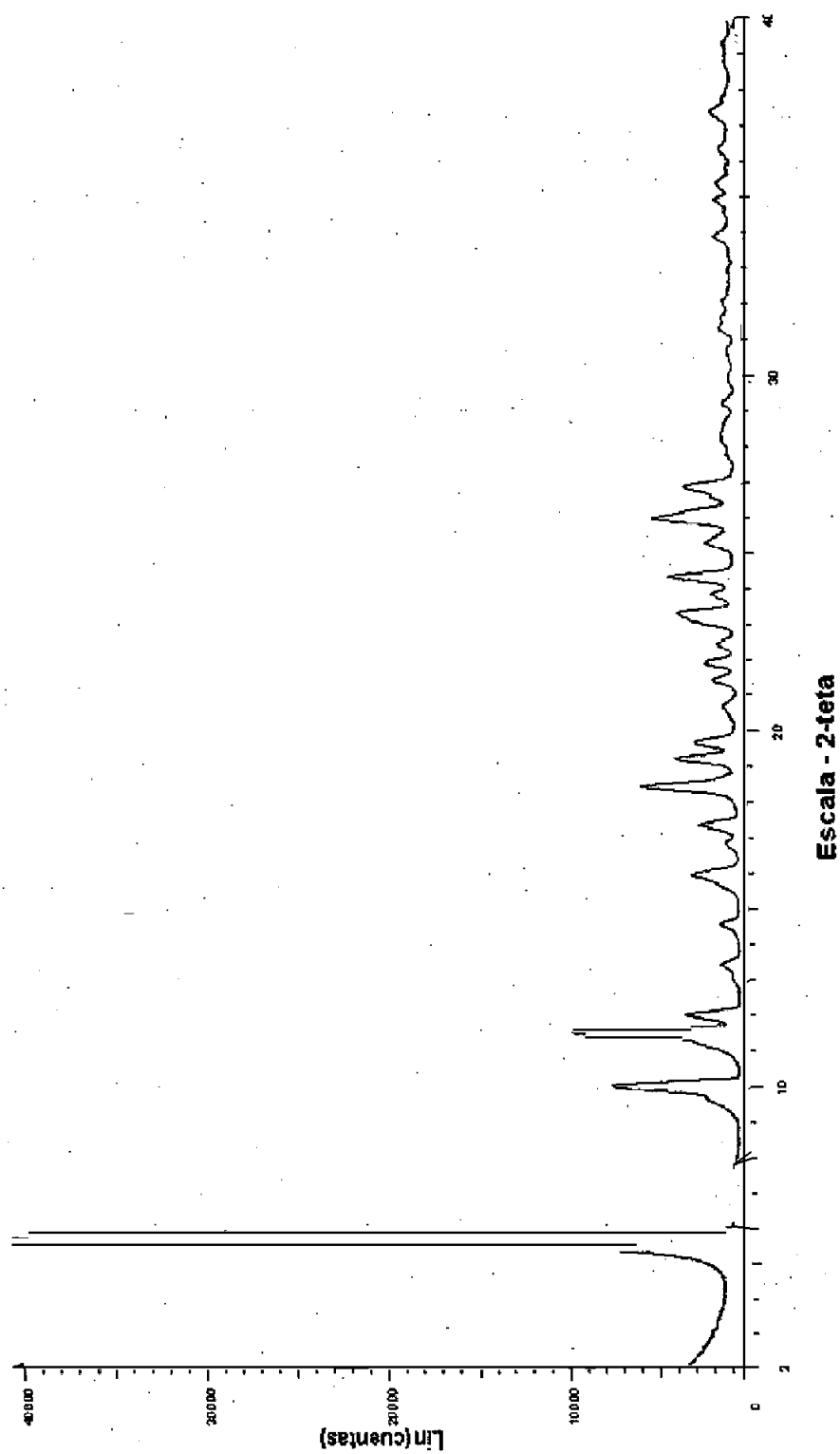


FIG. 4

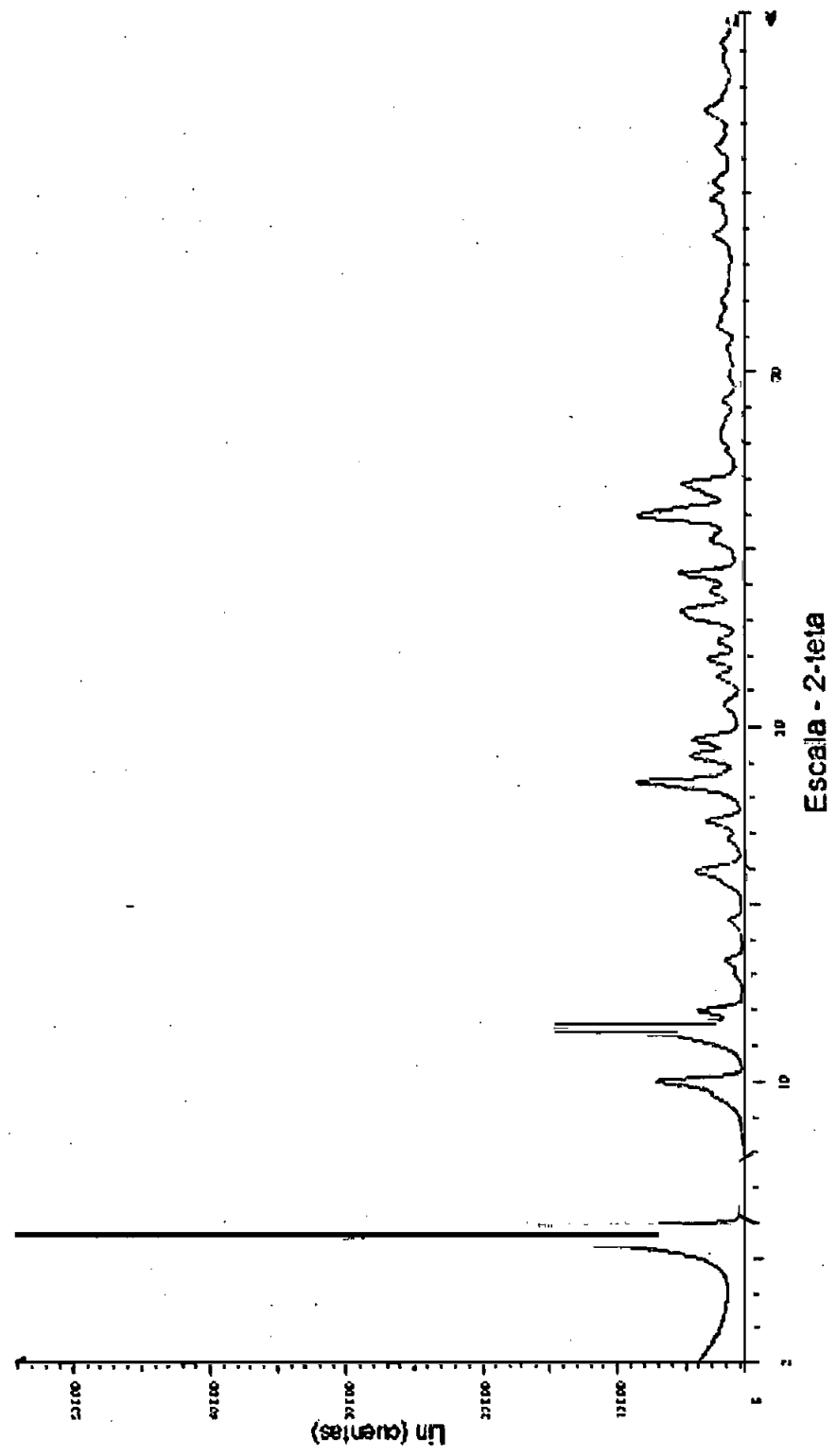


FIG. 5

64

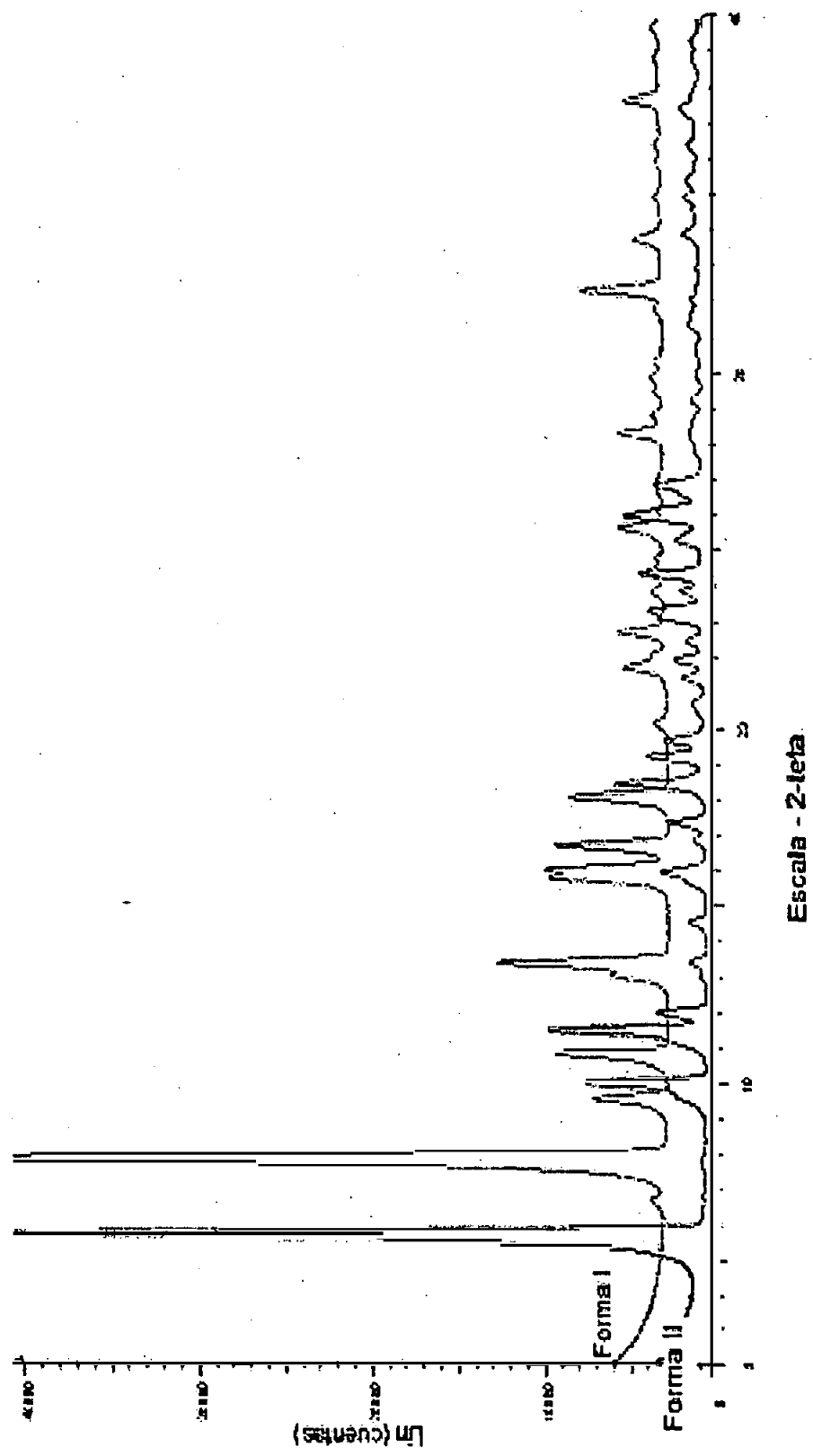


FIG. 6

65

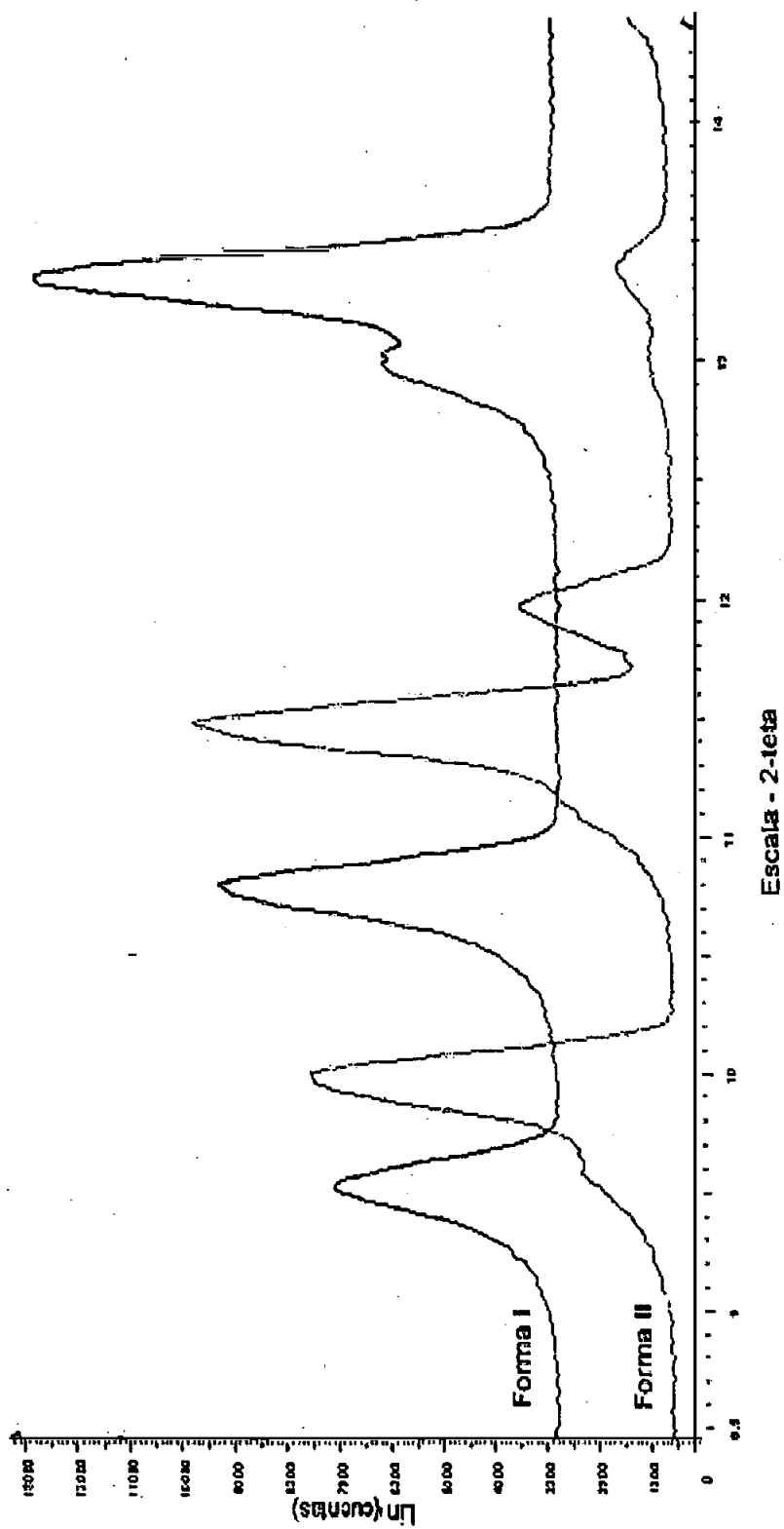


FIG. 7

Ensayo de disolución de la forma I frente  
a la forma II

7

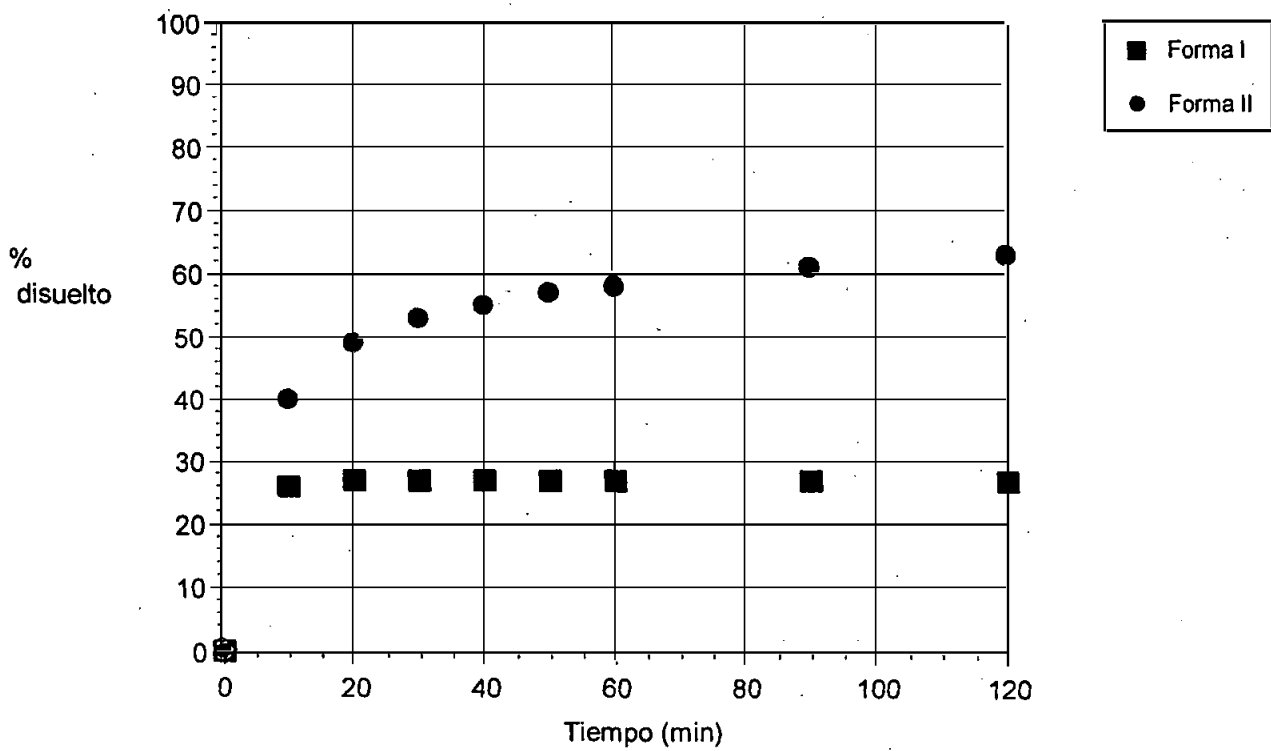


FIG. 8

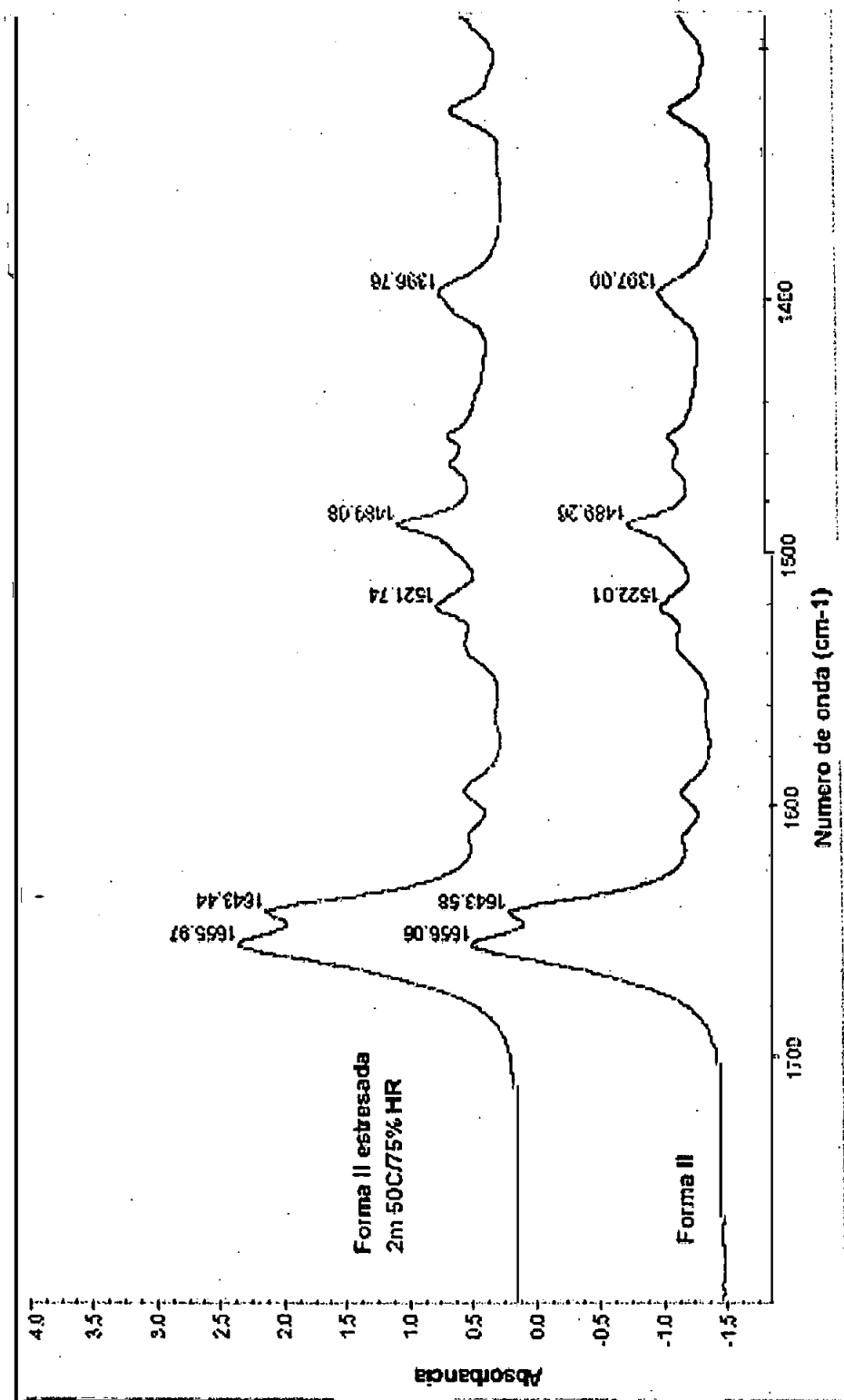


FIG. 9

69

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/033254

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P9/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 6 395 729 B1 (FERZAZ ET. AL.)<br>28 May 2002 (2002-05-28)<br>cited in the application<br>column 7, line 15 - column 8, line 25;<br>claims; example 1 | 1, 5, 6,<br>9-22      |
| X         | US 6 262 045 B1 (EVANNO ET. AL.)<br>17 July 2001 (2001-07-17)<br>cited in the application<br>table 1, compound no. 51, claims.                          | 1, 5, 6,<br>9-22      |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

16 January 2007

Date of mailing of the international search report

29/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2260 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, Ian

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/033254

## 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.: 9-22(part)  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 9-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:

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.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

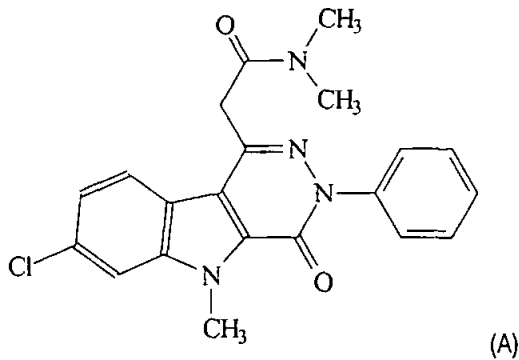
PCT/US2006/033254

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date        |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| US 6395729                                | B1                  | 28-05-2002                 | AT 335487 T 15-09-2006     |
|                                           |                     |                            | AU 764445 B2 21-08-2003    |
|                                           |                     |                            | AU 3057900 A 18-08-2000    |
|                                           |                     |                            | BG 105728 A 28-02-2002     |
|                                           |                     |                            | BR 0007718 A 13-11-2001    |
|                                           |                     |                            | CA 2360754 A1 03-08-2000   |
|                                           |                     |                            | CN 1344161 A 10-04-2002    |
|                                           |                     |                            | CZ 20012681 A3 17-10-2001  |
|                                           |                     |                            | DK 1148881 T3 11-12-2006   |
|                                           |                     |                            | EE 200100388 A 16-12-2002  |
|                                           |                     |                            | EP 1148881 A1 31-10-2001   |
|                                           |                     |                            | WO 0044384 A1 03-08-2000   |
|                                           |                     |                            | FR 2788696 A1 28-07-2000   |
|                                           |                     |                            | HU 0201280 A2 28-08-2002   |
|                                           |                     |                            | JP 2002535370 T 22-10-2002 |
|                                           |                     |                            | NO 20013645 A 26-09-2001   |
|                                           |                     |                            | NZ 512981 A 25-10-2002     |
|                                           |                     |                            | PL 349364 A1 15-07-2002    |
|                                           |                     |                            | RU 2243764 C2 10-01-2005   |
|                                           |                     |                            | SK 10502001 A3 07-01-2002  |
|                                           |                     |                            | TR 200102134 T2 21-03-2003 |
|                                           |                     |                            | TW 541177 B 11-07-2003     |
|                                           |                     |                            | UA 70349 C2 15-10-2004     |
| US 6262045                                | B1                  | 17-07-2001                 | AT 226584 T 15-11-2002     |
|                                           |                     |                            | AU 736600 B2 02-08-2001    |
|                                           |                     |                            | AU 8983298 A 22-02-1999    |
|                                           |                     |                            | BG 64283 B1 31-08-2004     |
|                                           |                     |                            | BG 104096 A 31-08-2000     |
|                                           |                     |                            | BR 9811582 A 26-09-2000    |
|                                           |                     |                            | CA 2298522 A1 11-02-1999   |
|                                           |                     |                            | CN 1265108 A 30-08-2000    |
|                                           |                     |                            | CZ 20000320 A3 17-05-2000  |
|                                           |                     |                            | DE 69808921 D1 28-11-2002  |
|                                           |                     |                            | DE 69808921 T2 03-07-2003  |
|                                           |                     |                            | DK 1000063 T3 24-02-2003   |
|                                           |                     |                            | EE 200000056 A 16-10-2000  |
|                                           |                     |                            | EP 1000063 A1 17-05-2000   |
|                                           |                     |                            | ES 2186212 T3 01-05-2003   |
|                                           |                     |                            | FR 2766823 A1 05-02-1999   |
|                                           |                     |                            | WO 9906406 A1 11-02-1999   |
|                                           |                     |                            | HK 1028027 A1 11-04-2003   |
|                                           |                     |                            | HU 0002650 A2 29-01-2001   |
|                                           |                     |                            | IL 133633 A 08-02-2004     |
|                                           |                     |                            | JP 2001512122 T 21-08-2001 |
|                                           |                     |                            | NO 20000462 A 29-03-2000   |
|                                           |                     |                            | NZ 502361 A 29-06-2001     |
|                                           |                     |                            | PL 338445 A1 06-11-2000    |
|                                           |                     |                            | PT 1000063 T 31-03-2003    |
|                                           |                     |                            | RU 2197490 C2 27-01-2003   |
|                                           |                     |                            | SK 1292000 A3 14-08-2000   |
|                                           |                     |                            | TR 200000278 T2 21-08-2000 |
|                                           |                     |                            | TW 506971 B 21-10-2002     |
|                                           |                     |                            | ZA 9806786 A 02-02-1999    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  <p><b>Industria y Comercio</b><br/>SUPERINTENDENCIA</p>                                                                                                                                                                               |  | <p align="center"><b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br/><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br/><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br/><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b></p>                                                                                                                                                            |  |
| <p>(21) N° de solicitud:</p> <p>(22) Fecha de solicitud:</p> <p>(30) Prioridad    (31) <b>Prioridad</b>    (32) <b>Fecha</b>    (33) <b>País</b><br/>                                                  60/712,153                                           29/08/2005                                           US</p> |  | <p>(51) Int Cl:                                           C07D 487/004</p> <p>(71) Solicitante(s)                                           SANOFI-AVENTIS U.S. LLC</p> <p>(72) Inventor(es)                                           WILLIAM L. ROCCO<br/>JOHN D. HIGGINS</p> <p>(74) Apoderado:                                           EMILIO FERRERO</p> |  |
| <p>(85) Fecha limite inicio fase nacional:    29/03/2008</p> <p>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</p> <p>Fecha de presentación de la solicitud:    24/08/2006</p> <p>No. de solicitud PCT/US2006/033254</p>                                                                                    |  | <p>(87) Publicación internacional</p> <p>Fecha:                                           08/03/2007</p> <p>N° publicación:                                           WO 2007/027525 A1</p>                                                                                                                                                                     |  |
| <p>(54) Titulo:    <b>NUEVA FORMA CRISTALINA DE UN DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-B] INDOL.</b></p>                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |

**Reivindicación(es):**

1.- Una forma cristalina de un compuesto de fórmula (A):



que se denomina forma II.

- 2.- La forma cristalina de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida según la reivindicación 1 que muestra un patrón de difracción de rayos X que comprende un pico a aproximadamente 5,71 grados 2-teta.
- 3.- La forma cristalina según la reivindicación 2, en la que el patrón de difracción de rayos X comprende también picos a aproximadamente 11,47 y 9,97 grados 2-teta.
- 4.- La forma cristalina según la reivindicación 3, en la que el patrón de difracción de rayos X comprende también picos a aproximadamente 19,21, 18,43, 15,95, y 11,97 grados 2-teta.
- 5.- La forma cristalina según la reivindicación 1 sustancialmente exenta de cualquier otro polimorfo.
- 6.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 7.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según la reivindicación 2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 8.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según la reivindicación 3, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 9.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno ligado a una disfunción de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho

- tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.
- 10.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno ligado a una disfunción de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.
- 11.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.
- 12.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.
- 13.- Un método para el tratamiento o prevención de una neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.
- 14.- Un método para el tratamiento o prevención de una neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.
- 15.- Un método para el tratamiento o prevención del cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.
- 16.- Un método para el tratamiento o prevención del cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 6.
- 17.- Un método para el tratamiento o prevención de un estrés cutáneo, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina según la reivindicación 1.

72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,289  
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019889- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 17:07:56 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 2678193  | 11/02/2008 | 51,814,500.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| SANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 501,000.00  |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

086 16185.841-003-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019889- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 17:07:56 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Claudia M Nueva Cortes  
Firma Responsable

Fecha Feb: 26/08.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

74

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 19889           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/033254 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 29/03/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 4974              |

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 Unica 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 11 ABR. 2008  
adpall