

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031228- -00000-0000

Fecha. 2009-03-26 17:08:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 86

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000014

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Stephanie MONNIER, Gerhard MUHRER

Dirección: 6 Le Parc, F-68190 Raedersheim Francia,
Kurvenstrasse 25, CH-8006 Zürich Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Francesa, de Liechtenstein

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/007560

Fecha Agosto 29, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/025541

Fecha Marzo 6, 2008

6

Título (54) POLIMORFO DE BROMURO DE (R) -3- (2-HIDROXI-2,2-DIFENIL-
ACETOXI) -1- (ISOXAZOL-3-IL-CARBAMOIL-METIL) -1- AZONIA-BICICLO-
[2.2.2]-OCTANO

Clasificación Internacional (51) C07D 453/02, A61K 31/439, A61P 11/06

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente N° 07-026.397

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

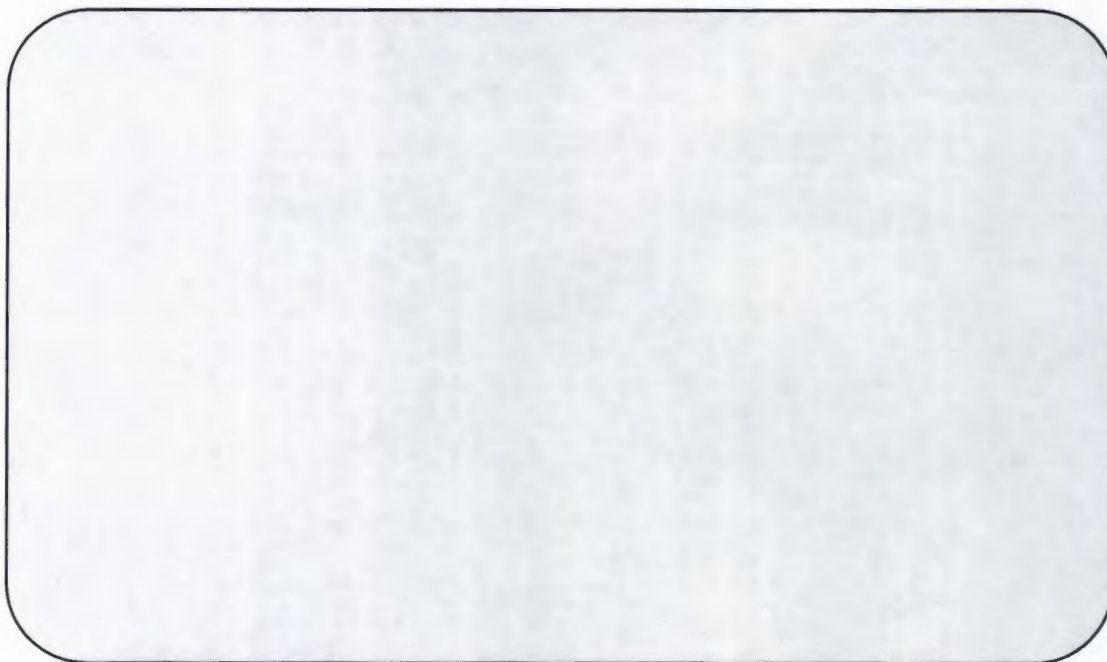
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031228- -00000-0000

Fecha 2009-03-26 17:08:42 Dep: 2020 NUECREACION
Ira: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 22,734
: MARZO 24 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110361134	20/03/2009	3,684,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	540,000.00
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

S
S

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

6
6

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chavín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salazar
Of Counsel
Guillermo Chavín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presenten, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canónica
Pascal Thorel

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

2

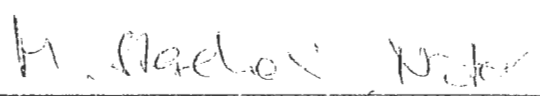
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

9

[Handwritten mark]

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *[Signature]*

3. in his/her function as *[Signature]*

4. and certified by the seal of the *[Signature]*

Certified 20. Aug. 2005

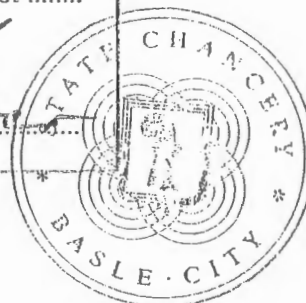
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *049/BJF4*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *[Signature]*

Heidi Fischer



Sheet No. ...5...

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this international application,

Novartis AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Stéphanie MONNIER, 6 Le Parc, 68190 Raedersheim, France, citizen of France
Gerhard MUHRER, Kurvenstrasse 25, 8006 Zürich, Switzerland, citizen of Liechtenstein

to Novartis AG,

Stéphanie MONNIER dated 09 July 2007 (09.07.2007)

Gerhard MUHRER dated 09 July 2007 (09.07.2007)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

APOSTILLA

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

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

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 28 DE ENERO DE 2009
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero del Estado de New Jersey
8. No. A352507
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

878042
Maurice Urrego
CATASTRALIZACIONES EN EL
DOCUMENTO DESERPER
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 FEB 19 A 10:49
GULO
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Maurice Urrego V.
MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1988

Caso 50385

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **NOVARTIS AG.**, solicitud de patente titulada, "**COMPUESTOS ORGANICOS**" dicha cesión ha sido ejecutada por **Stephanie MONNIER y Gerhard MUHRER** el 9 de Julio de 2007.

Fecha: 16 de Enero de 2009

Sello

(firmado: Kelly Stritenberger)

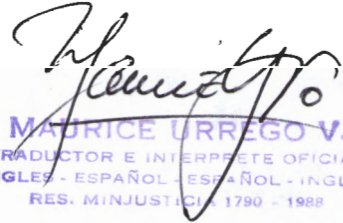
RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

Compareció ante mí el 16 de enero de 2009, Kelly Stritenberge, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, quien reconoció que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Maureen C. McGee)
Notario Público- New Jersey
Mi comisión vence el 23 de Enero de 2010


MAUREEN C. MCGEE V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1988

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) Stéphanie MONNIER y (2) Gerhard MUHRER,

residente respectivamente en

(1) 6 Le Parc. 68190 Raedersheim. Francia.

y

(2) Kurvenstrasse 25, 8006 Zürich, Suiza.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a **NOVARTIS AG**, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y **Novartis Pharma GmbH**, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPUESTOS ORGANICOS

Presentada* en el RO / EP el 29 de Agosto de 2007, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EX2007/007560, (2) dicha solicitud de patente (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente Europea presentada el 31 de agosto de 2006 y de acuerdo con las solicitud número 06119883.4, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas

13
XG
MURICE URRIGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL, ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINIST. 1780 - 1989

del CESIONARIO. ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 09 de julio de 2007.

(Firmado) _____ L.S
Nombre: Stéphanie MONNIER

Ejecutado el 09 de julio de 2007.

(Firmado) _____ L.S
Nombre: Gerhard MUHRER

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "**COMPUESTOS ORGANICOS**" firmada por **(1) Stéphanie MONNIER y (2) Gerhard MUHRER**; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	(Firma ilegible)	(Firma ilegible)
Nombre:	June Violet Mentel	Reto Halbeisen
Cargo:	Administrador Profesional	Administrador Experto
Fecha:		

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Sra. **Stéphanie Monnier**, ciudadano Frances, residente en Raedershelm, Francia; y el Sr. **Gerhard Muhrer**, ciudadano de Liechtenstein, residente en Zürich, Suiza.

Yo además certifico que las firmas anteriores son genuinas de la señorita **June Violet Mentel**, ciudadana de Grenchen/SO Suiza, residente en Arlesheim, Suiza y el señor **Reto Halbeisen**, ciudadano de Wahlen/BL Suiza, residente en Laufen/BL, Suiza, ambos actuando en nombre de **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, ambos apoderados, ambos con firmas conjuntas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 25 días del mes de julio de 2007

(Firma) Ilegible

Leg.Prot.Nr.317/2007


MAURICE BERGEGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1983

1-15
X

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JANUARY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A352507
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'R. David Rousseau', is written over a horizontal line.

Certificate Number: 113534416

Verify this certificate online at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Case 50385

Columbia 16
16

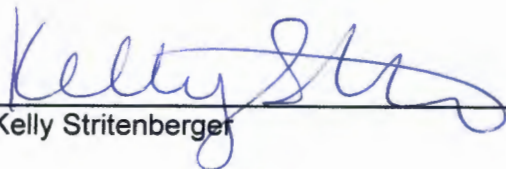
I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment(s) from the inventor(s) to **NOVARTIS AG**, of a patent application entitled:

ORGANIC COMPOUNDS

said Assignment(s) having been executed by;

Stephanie MONNIER and Gerhard MUHRER on 09 July 2007.

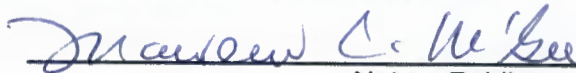
Date: January 16, 2009


Kelly Stritenberger

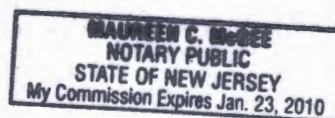
ACKNOWLEDGEMENT

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

On this 16th day of January, 2009, personally appeared before me Kelly Stritenberger to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.


Notary Public

(Seal)



My Commission Expires Jan 20
STATE OF NEW JERSEY
NOTARY PUBLIC
MARLEEN C. MCGEE

SBL 12

X

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) **Stéphanie MONNIER** and (2) **Gerhard MUHRER**,

respectively residing at

(1) **6 Le Parc, 68190 Raedersheim, France**,

and

(2) **Kurvenstrasse 25, 8006 Zürich, Switzerland**,

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

ORGANIC COMPOUNDS

filed* in the RO/EP ¹⁵⁶⁰ on 29 AUGUST, 2007, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2007/001560, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the **European Procedure**, patent application filed on **31 August 2006** and accorded Application Number **06119883.4**, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 09 day of July, 2007.

S. Monnier L.S.
Name: **Stéphanie MONNIER**

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

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

(Seal)

Notary Public

Case No. 50385

3

Executed this 09 day of July, 2007.

[Signature] L.S.
Name: Gerhard MUHRER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

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

(Seal)

Notary Public

SP-20

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "Organic **ORGANIC COMPOUNDS**" signed by (1) **Stéphanie MONNIER** and (2) **Gerhard MUHRER**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :

Name :

Function :

Date:

June Violet Mentel

Admin. Professional

Reto Halbeisen

Admin. Expert

21

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Ms. Stéphanie Monnier**, French citizen, residing in Raedersheim, France; and of **Mr. Gerhard Muhrer**, citizen of Liechtenstein, residing in Zürich, Switzerland.

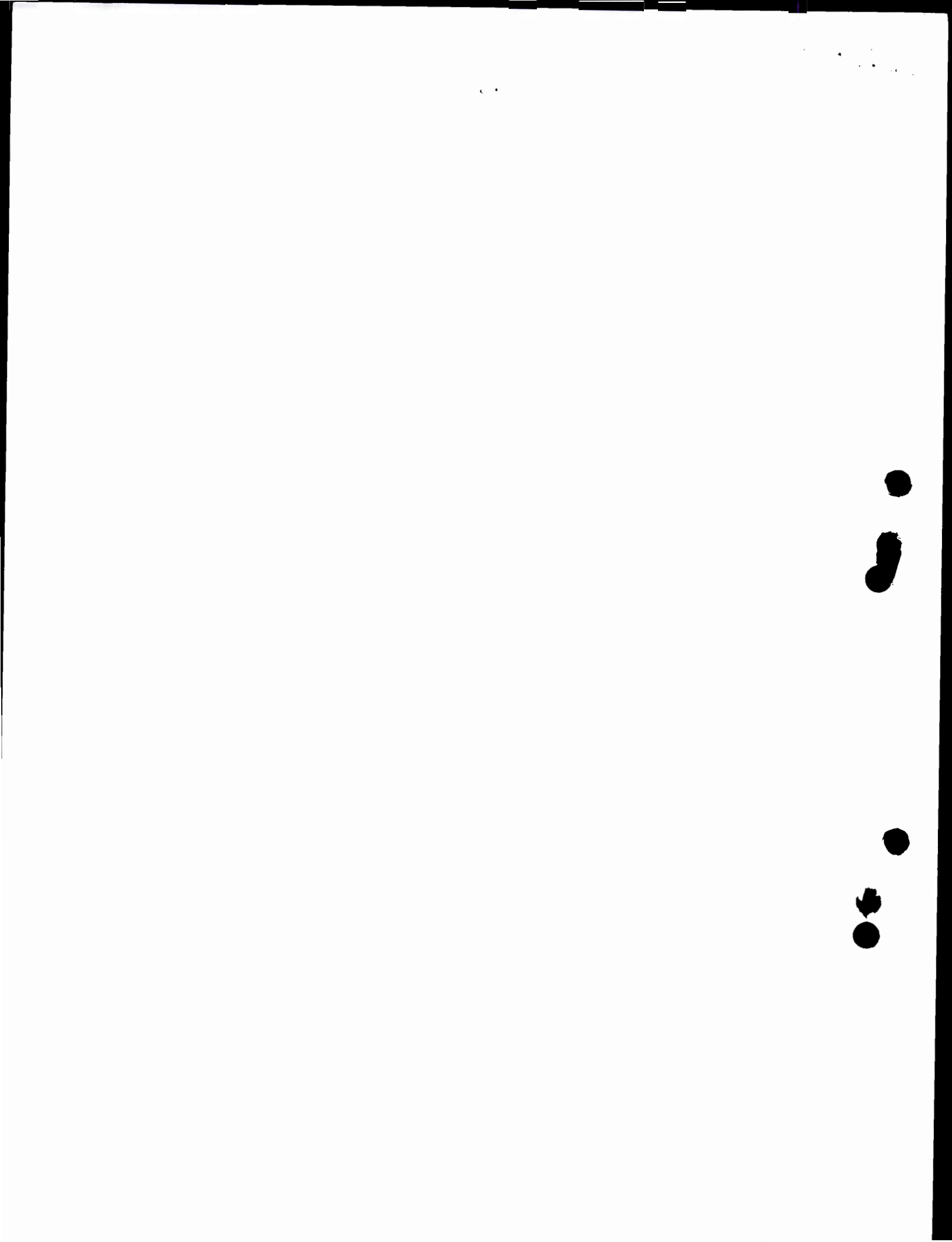
I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Mrs. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and of **Mr. Reto Halbelsen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 25th (twenty-fifth) day of July 2007 (twothousandandseven)

A. Albrecht,
Notar

Leg.Prot.Nr. 317 /2007



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 March 2008 (06.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/025541 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 453/02 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/007560

(22) International Filing Date: 29 August 2007 (29.08.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06119883.4 31 August 2006 (31.08.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MONNIER, Stéphanie [FR/FR]; 6 Le Parc, F-68190 Raedersheim (FR). MUHRER, Gerhard [LI/CH]; Kurvenstrasse 25, CH-8006 Zürich (CH).

(74) Agents: ROTH, Peter R. et al.; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, MT, 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).

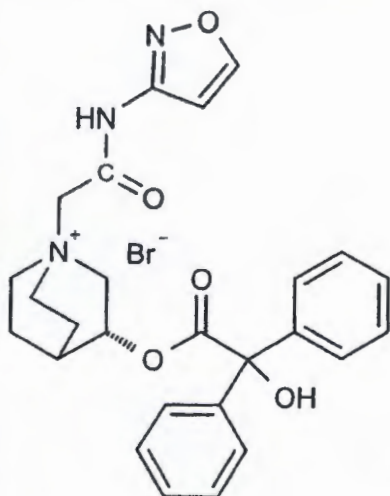
Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

(54) Title: POLYMORPH OF (R) -3- (2-HYDROXY-2, 2-DIPHENYL-ACETOXY) -1- (ISOXAZOL-S-YLCAR-BAMOYL-METHYL) -1-AZONI A-BICYCLO- [2.2.2] OCTANE BROMIDE



(57) Abstract: A novel polymorphic crystal form of (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamo-yl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide, designated crystal form Talpha. Methods for preparing same and the use of the crystal form as the active ingredient of medicaments for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases are also described.

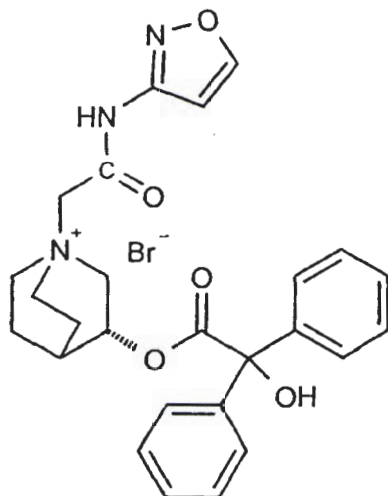


POLYMORPH OF

(R)-3-(2-HYDROXY-2,2-DIPHENYL-ACETOXY)-1-(ISOXAZOL-3-YLCARBAMOYL-METHYL)-1-AZONI
A-BICYCLO-[2.2.2]OCTANE BROMIDE

This invention relates to a new polymorphic crystal form of (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide, designated crystal form Talpha, and methods for preparing same.

The compound (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide has the chemical structure of formula I



(R)-3-(2-Hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide, herein the "compound of formula I" is a potent muscarinic antagonist, more specifically a muscarinic M3 receptor antagonist. It inhibits acetylcholine-induced contraction of smooth muscle in e.g. respiratory tract, digestive tract and urinary systems.

The compound of formula I is prepared by the process described in international patent application WO 2004/96800, the contents of which is incorporated herein by reference.

This compound has been investigated for use as a pharmaceutical. The existence of various crystallisation polymorphic forms of the compound has been explored in order to determine the most appropriate form of the compound for the proposed use.

A novel crystal form of the compound of formula I has now been isolated and designated crystal form Talpha. This crystal form has very good stability, e.g. during storage, facilitating its use in the preparation of pharmaceutical dosage forms.



Accordingly, the present invention provides in one aspect crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide designated crystal form Talpha. This crystal form is substantially anhydrous.

In a second aspect the invention provides crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide designated crystal form Talpha characterised by a melting point, by Differential Scanning Calorimetry, of about 208°C with simultaneous decomposition.

In a third aspect the invention provides crystalline (R)-3-(2-Hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide in crystal form Talpha having the following characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees $\pm 0.2^\circ$) in the X-ray diffraction pattern thereof: 5.7° , 15.7° , 18.5° , 19.8° , 21.1° , 22.2° and 24.0° .

In a fourth aspect the invention provides a pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, an effective amount of crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide, optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably the composition is in inhalable form.

In a fifth aspect the invention concerns the use of crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide for the preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

In a sixth aspect the invention provides a method of preparing crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide which comprises crystallising (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide from a solution thereof in acetone.

In a seventh aspect, the invention provides a method of preparing crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide which comprises crystallizing (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide from a solution thereof in a mixture of methanol and ethanol.



25
X

Terms used in the specification has the following meanings:

"Polymorphism" as used herein is the ability of a compound to crystallize into more than one distinct crystal species. Polymorphs (or crystalline modifications) have an identical chemical structure but often quite different physicochemical properties. Polymorphs include enantiotropic polymorphs and monotropic polymorphs.

"Amorphous" as used herein describes a non-ordered solid state, which may appear during manufacture of the drug substance (crystallization step, drying, milling) or the drug product (granulation, compression). The X-ray powder diffraction pattern of an amorphous solid exhibits no sharp peaks.

"Pseudopolymorph" is a solvate or hydrate of a compound that, like polymorphs, have different physical properties, however, unlike polymorphs, have a different chemical composition. In other words it is a crystal form that incorporates either stoichiometric or non-stoichiometric amounts of a water (in the case of a hydrate) or another solvent (in the case of a solvate).

"Crystallographically pure" as used herein in relation to a crystal form means the crystal form contains at most about 1 % (w/w) of another form. Thus e.g. "crystallographically pure crystal form Talpha" contains $\leq$ about 1 % (w/w) of another form.

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or group of integers but not the exclusion of any other integer or group of integers.

The new polymorphic crystal form of the present invention shall now be described with reference to the accompanying drawings. In the drawings:

Figure 1 is an X-ray diffraction pattern for crystal form Talpha.

Figure 2 is an X-ray diffraction pattern for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide.

Figure 3 is a Raman spectrum for crystal form Talpha.

Figure 4 is a Raman spectrum for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide.

Figure 5 is an IR spectrum for crystal form Talpha.

Figure 6 is an IR spectrum for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide.

The present invention provides crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide designated crystal form Talpha.

The compound of formula I in its amorphous form may be prepared in accordance with the method given in Example 21 of international patent application WO 2004/96800. This compound is useful as an active ingredient in medicaments for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases.

Crystal form Talpha is substantially anhydrous. This is important when formulating medicaments that contain (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide as an active ingredient as the presence of even small amounts of water can cause the active ingredient to convert to the less thermodynamically stable monohydrate form.

While the first recovery of the compound of formula I in crystalline form occurred several years after the first synthesis of the compound, initially obtained only in amorphous form, it has now been found since its first crystallization that the compound can be induced to crystallize from the amorphous form quite readily. The crystalline material has thus now become easily accessible, using a variety of experimental conditions extending beyond the initially used recrystallization conditions, which involved crystallising the compound from acetonitrile.

Crystal form Talpha may be prepared by crystallising the compound of formula I from a solution thereof in acetone, for example by equilibrating the compound in that solvent over 90 minutes at $35^{\circ}\text{C} \pm 01$, or analogously such as hereinafter described in Example 1. Preferably the solution has a concentration of between 5% and 30% by weight, preferably between about 15% and 25% by weight, and most preferably about 20% by weight. Water may be added to achieve dissolution of the compound. Preferably, the solution is cooled to 0°C from about 50°C to 70°C , and preferably from about 60°C to 65°C , in about 0.5 to 24 hours, more

specifically 2 to 4 hours, and preferably 3 hours.

Alternatively, crystal form Talpha may be prepared by crystallising the compound of formula I from a solution thereof in a mixture of methanol and ethanol. Preferably, the solvent mixture contains methanol and ethanol in equal parts by mass, and crystallization is carried out from a solution of the compound in the mixture with a concentration of between 5 % and 25% by weight, more preferably between 10 and 20% by weight, and most preferably around 15% by weight. Preferably, the solution is cooled to 0°C from about 60°C to 75°C, and preferably from about 60°C to 65°C, in about 4 to 24 hours, more specifically 8-16 hours, and preferably 12 hours.

For subsequent crystallisations it is preferred to add "seeds" of the crystalline material to the solution in order to induce crystallization such as hereinafter described in Example 1.

The compound of formula I in crystalline form can readily be isolated, it can e.g. be filtered off or centrifuged from the crystallization medium. For the preparation of crystal form Talpha working up may be carried out generally using known procedures for the separation of the crystallisate from the mother liquor, for example by filtration, with or without the assistance of pressure and/or vacuum, or by centrifugation, and subsequent drying of the crystallisate.

Amorphous parts can be converted into the crystalline form by suitable art-known methods.

Crystal form Talpha can be characterised in a variety of ways.

Crystal form Talpha has a melting point, by Differential Scanning Calorimetry, of about 208°C with simultaneous decomposition, for example at a heating rate of 10 K/min.

Crystal form Talpha has the characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees $\pm 0.2^\circ$) in the X-ray diffraction pattern thereof shown in Figure 1. This is described in more detail in Example 2. The XRPD pattern shows characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees $\pm 0.2^\circ$) at 5.7°, 9.0°, 11.5°, 13.9°, 15.1°, 15.7°, 17.2°, 18.5°, 18.7°, 19.8°, 20.6°, 21.1°, 22.2°, 23.2°, 24.0°, 24.6°, 26.3°, 27.2°, 27.4°, 28.7°, 29.1°, 31.6° and 31.8°. The peaks at 5.7°, 15.7°, 18.5°, 19.8°, 21.1°, 22.2° and 24.0° are the predominant peaks. The peaks at 9.0°, 11.5°, 13.9°, 23.2°, 24.2° and 26.3° are also strong although less predominant. The strongest diffraction peak is at 15.7°. The X-ray diffraction pattern for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-

28.13

[2.2.2]octane bromide does not present any diffraction peaks, as shown in Figure 2, and as such is clearly distinguishable from the XRPD pattern of crystal form Talpha.

Crystal form Talpha can be characterised by its FT-Raman spectrum. The FT-Raman spectrum of crystal form Talpha is shown in Figure 3. This is described in more detail in Example 3. The FT-Raman spectrum for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide is shown in Figure 4 and is clearly distinguishable from the FT-Raman spectrum of crystal form Talpha.

Crystal form Talpha can be characterised by its FT-IR spectrum. The FT-IR spectrum of crystal form Talpha is shown in Figure 5. This is described in more detail in Example 4. The FT-IR spectrum for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide is shown in Figure 6 and is clearly distinguishable from the FT-IR spectrum of crystal form Talpha.

Samples of crystal form Talpha observed by scanning electron microscopy (SEM) reveal a population of large, white, needle-shaped crystals.

A second crystal form of the compound of formula I, designated tbeta, has been obtained by crystallising the compound from a solution thereof in acetone and water (94/6) at $80^{\circ}\text{C} \pm 01$, but this appears to be a hemihydrate i.e. a pseudopolymorph. A monohydrate, designated tgamma has been obtained by crystallising the compound of formula I at 25°C and at 50°C in the presence of water. A solvate form has also been obtained from dimethylformamide (DMF).

Having regard to its inhibition of acetyl choline binding to M3 muscarinic receptors, the compound of formula I in crystal form Talpha is useful in the treatment of conditions mediated by the muscarinic M3 receptor, particularly those associated with increased parasympathetic tone leading to, for example, excessive glandular secretion or smooth muscle contraction. Treatment in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic.

The affinity (K_i) of the compound of formula I in crystal form Talpha at the human muscarinic acetylcholine M3 receptor can be determined in a competitive filtration binding assay with the radio-labelled antagonist [^3H] n-methyl scopolamine methyl chloride (NMS): Membranes prepared from CHO cells stably transfected with human M3 receptor at $10\text{ }\mu\text{g protein/well}$ are incubated with serial dilutions of the compound of formula I in crystal form Talpha, [^3H]NMS (0.25 nM) and assay buffer (20 mM HEPES, 1 mM MgCl_2 at pH 7.4) for 17 hours

at room temperature. The assay is carried out in a 250 μ L final volume, in the presence of a final dimethyl sulfoxide concentration of 1%. Total binding of [^{3} H]NMS is determined with a corresponding substituted volume of assay buffer. Non-specific binding of [^{3} H] NMS is determined in the presence of 300 nM ipratropium bromide. Following the incubation period, the membranes are harvested onto a Unifilter™ GF/B filter plate containing 0.05 % polyethyleneimine, using a Brandel™ filtration harvester 9600. Filter plates are dried for two hours at 35°C before the addition of Microscint™ 'O' cocktail, and read on a Packard Topcount™ scintillator using a ^{3} H-Scintillation protocol. All IC₅₀s are calculated with the aid of XL-Fit graph package and K_i values derived using the Cheng-Prusoff correction (Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22 3099-3109).

Having regard to its anti-muscarinic activity, the compound of formula I in crystal form Talpha is useful in the relaxation of bronchial smooth muscle and the relief of bronchoconstriction. Relief of bronchoconstriction can be measured in models such as the in vivo plethysmography models of Chong et al, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 1998, 39, 163, Hammelmann et al, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 766 and analogous models. The compound of formula I in crystal form Talpha is therefore useful in the treatment of obstructive or inflammatory airways diseases. In view of its long duration of action, it is possible to administer the compound of formula I in crystal form Talpha once-a-day in the treatment of such diseases. In another aspect, the compound of formula I in crystal form Talpha commonly exhibits characteristics indicating a low incidence of side effects commonly encountered with β_2 agonists such as tachycardia, tremor and restlessness, such compound accordingly being suitable for use in on demand (rescue) treatment as well as prophylactic treatment of obstructive or inflammatory airways diseases.

Inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include asthma of whatever type or genesis including both intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma, mild asthma, moderate asthma, severe asthma, bronchitic asthma, exercise-induced asthma, occupational asthma and asthma induced following bacterial infection. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g. of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".)

2008-02-20
2008-02-20
2008-02-20

Prophylactic efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g. of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack, improvement in lung function or improved airways hyperreactivity. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e. therapy for or intended to restrict or abort symptomatic attack when it occurs, for example anti-inflammatory (e.g. corticosteroid) or bronchodilatory. Prophylactic benefit in asthma may in particular be apparent in subjects prone to "morning dipping". "Morning dipping" is a recognised asthmatic syndrome, common to a substantial percentage of asthmatics and characterised by asthma attack, e.g. between the hours of about 4 to 6 am, i.e. at a time normally substantially distant from any previously administered symptomatic asthma therapy.

Other inflammatory or obstructive airways diseases and conditions to which the present invention is applicable include acute lung injury (ALI), adult/acute respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary, airways or lung disease (COPD, COAD or COLD), including chronic bronchitis or dyspnea associated therewith, emphysema, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular other inhaled drug therapy. The invention is also applicable to the treatment of bronchitis of whatever type or genesis including, e.g., acute, arachidic, catarrhal, croupus, chronic or phthinoïd bronchitis. Further inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include pneumoconiosis (an inflammatory, commonly occupational, disease of the lungs, frequently accompanied by airways obstruction, whether chronic or acute, and occasioned by repeated inhalation of dusts) of whatever type or genesis, including, for example, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis and byssinosis.

Having regard to its anti-inflammatory activity, in particular in relation to inhibition of eosinophil activation, the compound of formula I in crystal form Talpha is also useful in the treatment of eosinophil related disorders, e.g. eosinophilia, in particular eosinophil related disorders of the airways (e.g. involving morbid eosinophilic infiltration of pulmonary tissues) including hypereosinophilia as it effects the airways and/or lungs as well as, for example, eosinophil-related disorders of the airways consequential or concomitant to Löffler's syndrome, eosinophilic pneumonia, parasitic (in particular metazoan) infestation (including tropical eosinophilia), bronchopulmonary aspergillosis, polyarteritis nodosa (including Churg-Strauss syndrome), eosinophilic granuloma and eosinophil-related disorders affecting the airways occasioned by drug-reaction.

The compound of formula I in crystal form Talpha is also useful in the treatment of inflammatory conditions of the skin, for example psoriasis, contact dermatitis, atopic dermatitis, alopecia areata, erythema multiforma, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, hypersensitivity angiitis, urticaria, bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphigus, epidermolysis bullosa acquisita, and other inflammatory conditions of the skin.

The compound of formula I in crystal form Talpha may also be used for the treatment of other diseases or conditions, in particular diseases or conditions having an inflammatory component, for example, treatment of diseases and conditions of the eye such as conjunctivitis, keratoconjunctivitis sicca, and vernal conjunctivitis, diseases affecting the nose including allergic rhinitis, diseases of the joints such as rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis and Crohn's disease.

Further, the compound of formula I in crystal form Talpha may also be used for the treatment of cystic fibrosis, pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis.

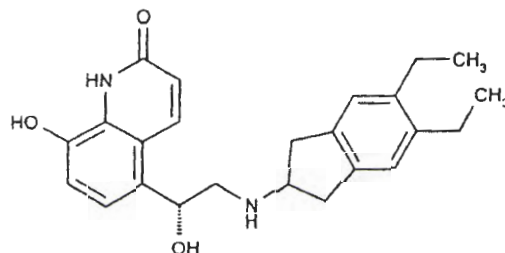
The compound of formula I in crystal form Talpha is also useful as a co-therapeutic agent for use in conjunction with other drug substances for treatment of airways diseases, particularly anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistaminic/anti-allergic or anti-tussive drug substances, particularly in the treatment of obstructive or inflammatory airways diseases such as those mentioned hereinbefore, for example as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs. The compound of formula I in crystal form Talpha may be mixed with the other drug in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug.

Such anti-inflammatory drugs include steroids, in particular glucocorticosteroids such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide, dexamethasone, flunisolide, mometasone furoate and triamcinolone but also compounds described in WO 02/00679, WO 02/88167, WO 02/12265, WO 02/12266 and WO 02/100879 (including salts or derivatives thereof such as sodium salts, sulphobenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, propionates, dihydrogen phosphates, palmitates, pivalates or furoates, and, where possible, hydrates); dopamine agonists such as bromocriptine, cabergolin, alpha-dihydro-ergocryptine, lisuride, pergolide, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurid and viozan (including pharmaceutically acceptable salts thereof such as salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, acetic acid, fumaric

acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid and maleic acid), but also non-steroidal steroid agonists such as those described in WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; LTB₄ antagonists such as BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ ethanolamide, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 and those described in US 5451700 and WO 04/108720; LTD₄ antagonists such as montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolat, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 and L-648051; dopamine receptor agonists such as cabergoline, bromocriptine, ropinirole and 4-hydroxy-7-[2-[[[3-(2-phenylethoxy)-propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone and pharmaceutically acceptable salts thereof (the hydrochloride being Viozan® - AstraZeneca); PDE4 inhibitors such as cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), and those described in WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/012252, WO 05/012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 and WO 05/090345 (including physiologically acceptable acid addition salts thereof such as salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methane-sulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid and maleic acid); A_{2a} agonists such as those described in EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 and WO 04/046083; and A_{2b} antagonists such as those described in WO 02/42298 and WO 03/042214.

Such bronchodilatory drugs include beta-2 adrenoceptor agonists. Suitable beta-2 adrenoceptor agonists include albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol, fenoterol,

procaterol, and especially, formoterol, carmoterol, GSK159797, GSK642444 and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 00/75114, which document is incorporated herein by reference, preferably compounds of the Examples thereof, especially a compound of formula



and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 04/16601, and also compounds of EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 or WO 06/8173.

Such bronchodilatory drugs also include other anticholinergic or antimuscarinic agents, such as ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts, CHF 4226 (Chiesi), SVT-40776 and glycopyrrolate and other glycopyrronium salts, but also those described in EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 and WO 06/48225.

Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoreceptor agonist / muscarinic antagonists such as those disclosed in US 2004/0167167, US

2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 and WO 06/23475.

Suitable antihistaminic/anti-allergic drug substances include acetaminophen, activastine, astemizole, azelastin, bamipin, cetirizine hydrochloride, cexchloropheniramine, chloro-phenoxamine, clemastine fumarate, desloratidine, dimenhydrinate, dimetinden, diphen-hydramine, doxylamine, ebastine, emedastin, epinastine, fexofenadine hydrochloride, ketotifen, levocabastin, loratidine, meclizine, mizolastine, pheniramine, promethazine and tefenadine, as well as those disclosed in JP 2004107299, WO 03/099807 and WO 04/026841 (including any pharmacologically acceptable acid addition salts thereof which may exist).

Combinations of the compound of formula I in crystal form Talpha and beta-2 adrenoceptor agonists, steroids, PDE4 inhibitors or LTD4 antagonists are particularly suitable for use in the treatment of asthma.

Combinations of the compound of formula I in crystal form Talpha and beta-2 adrenoceptor agonists, PDE4 inhibitors, LTB4 antagonists are particularly suitable for use in the treatment of COPD.

In accordance with the foregoing, the invention also provides a method for the treatment of an inflammatory condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease, which comprises administering to a subject, particularly a human subject, in need thereof an effective amount of the compound of formula I in crystal form Talpha as hereinbefore described. In another aspect the invention provides the use of the compound of formula I in crystal form Talpha for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease.

The compound of formula I in crystal form Talpha may be administered by any appropriate route, e.g. orally, for example in the form of a tablet or capsule; parenterally, for example intravenously; by inhalation, for example in the treatment of inflammatory or obstructive airways disease; intranasally, for example in the treatment of allergic rhinitis; topically to the skin, for example in the treatment of atopic dermatitis; or rectally, for example in the treatment of inflammatory bowel disease.

In a further aspect, the invention also provides a pharmaceutical composition comprising as active ingredient the compound of formula I in crystal form Talpha optionally together with a

pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor. The composition may contain a co-therapeutic agent such as a bronchodilatory or anti-inflammatory drug as hereinbefore described. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art. Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems, e.g. patches. Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomizable formulations or dry powder formulations.

When the composition comprises an aerosol formulation, it preferably contains, for example, a hydro-fluoro-alkane (HFA) propellant such as HFA134a or HFA227 or a mixture of these, and may contain one or more co-solvents known in the art such as ethanol (up to 20% by weight), and/or one or more surfactants such as oleic acid or sorbitan trioleate, and/or one or more bulking agents such as lactose. When the composition comprises a dry powder formulation, it preferably contains, for example, the compound of formula I in crystal form Talpha having a particle diameter up to 10 microns, optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture e.g. magnesium stearate, typically 0.05-2.0% magnesium stearate. When the composition comprises a nebulised formulation, it preferably contains, for example, the compound of formula I in crystal form Talpha either dissolved, or suspended, in a vehicle containing water, a co-solvent such as ethanol or propylene glycol and a stabiliser, which may be a surfactant.

The invention includes (A) the compound of formula I in crystal form Talpha in inhalable form, e.g. in an aerosol or other atomisable composition or in inhalable particulate, e.g. micronised, form, (B) an inhalable medicament comprising the compound of formula I in crystal form Talpha in inhalable form; (C) a pharmaceutical product comprising the compound of formula I in crystal form Talpha in inhalable form in association with an inhalation device; and (D) an inhalation device containing the compound of formula I in crystal form Talpha in inhalable form.

A suitable device for delivery of dry powder in encapsulated form is described in US 3,991,761 (including the AEROLIZER™ device) or WO 05/113042, while suitable MDDPI devices include those described in WO 97/20589 (including the CERTIHALER™ device), WO 97/30743 (including the TWISTHALER™ device), WO 05/14089 (including the GEMINI™ device) and WO 05/37353 (including the GYROHALER™ device).

Dosages of the compound of formula I in crystal form Talpha employed in practising the present invention will of course vary depending, for example, on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.005 to 10 mg, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.05 to 100 mg.

The invention is illustrated by the following Examples.

EXAMPLES

Example 1

Preparation of crystal form Talpha

24 g (R)-3-(2-Hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide prepared by the process described in international patent application WO 2004/96800 is dissolved in 120 ml of acetone at a temperature between 50°C and 60°C, and preferably at around 50 to 55°C. 1 ml of water is added to achieve dissolution of the compound. The solution is cooled to 45°C, and inoculated with 20 mg of the compound in crystalline form. The suspension is then cooled to 0°C in 3 hours, and the suspension kept under stirring for 2 hours at 0°C. The product is subsequently isolated by filtration, washed with twice 15 g of acetone, and dried at 40°C and plant vacuum for 12 hours. The compound of formula I is obtained in the form of white crystals.

Example 2

Preparation of crystal form Talpha

236 g (R)-3-(2-Hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide prepared by the process described in international patent application WO 2004/96800 are dissolved in a mixture comprising 708 g of methanol and 708 g of ethanol at a temperature of about 60°C. The solution is filtered at a temperature at or slightly above 60°C, and then cooled to 55°C in about 1-2 hours. At 55°C, the solution is inoculated with 200 mg of the compound in crystalline form. The suspension is then kept under stirring at 55°C for one hour, and then cooled to 0°C in 12 hours. The suspension is then kept under stirring for another 6 hours at 0°C. The product is subsequently isolated by filtration, washed with six times 150 g of pre-cooled ethanol at 0°C, and dried at 60°C and full plant vacuum for 8 hours. The compound of formula I is obtained in the form of white crystals of high aspect ratio and needle-like shape.

Example 3

Characterisation of crystal form Talpha by X-ray powder diffraction

The X-ray diffraction pattern of crystal form Talpha prepared in accordance with Example 1 is measured using a SCINTAG™ X-ray diffractometer with a CuK alpha radiation source.

The X-ray diffraction pattern thus determined is shown in Figure 1 and represented in Table 1 below by the reflection lines and intensities of the most important lines.

TABLE 1
X-ray diffraction lines and intensities for crystal form Talpha

2θ (°)	d-spacings (Å)	Relative intensity
5.7	15.41	S
9.0	9.81	M
11.5	7.68	M
13.9	6.35	M
14.5	6.10	L
15.1	5.87	L
15.7	5.63	S
17.2	5.15	L
18.5	4.79	S
18.7	4.74	S
19.8	4.48	S
20.4	4.35	S
21.1	4.21	S
22.2	4.00	S
23.2	3.83	M
24.0	3.70	S
24.6	3.62	L
26.3	3.38	M
27.2	3.28	L
27.4	3.26	L
28.7	3.11	L
29.1	3.06	L
31.6	2.83	L
31.8	2.81	L

The XRPD pattern shows a strong diffraction peak at 5.7 °.

The X-ray diffraction pattern for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide obtained using the same diffractometer with alpha radiation source is shown in Figure 2.

Example 4

Characterisation of crystal form Talpha by Raman spectroscopy

The FT-Raman spectrum of crystal form Talpha prepared in accordance with Example 1

is measured using a BRUKER OPTICS RFS 100™ spectrometer. The FT-Raman spectrum thus determined is shown in Figure 3 and represented by the reflection lines and intensities of the most important lines: 3131, 3064, 2987, 2970, 2957, 1735, 1707, 1601, 1517, 1473, 1413, 1288, 1185, 1047, 1030, 1003, 963, 862, 674, 621, 378, 353 and 250 cm⁻¹. The FT-Raman spectrum for amorphous (R)-3-(2-Hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide obtained using the same spectrometer is shown in Figure 4 and represented by the reflection lines and intensities of the most important lines: 3064, 2978, 2955, 1709, 1601, 1469, 1186, 1159, 1033, 1003, 674, 620 and 224 cm⁻¹.

Example 5

Characterisation of crystal form Talpha by IR spectroscopy

The FT-IR spectrum of crystal form Talpha prepared in accordance with Example 1 is measured using the transmission KBr technique and a BRUKER OPTICS IFS-55™ Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrometer. The FT-IR spectrum thus determined is shown in Figure 5. Major IR bands are recorded at 3330 (broad), 3174, 2923, 1734, 1706, 1600, 1516, 1493, 1467, 1413, 1377, 1287, 1243, 1208, 1187, 1122, 1095, 1058, 1024, 992, 930, 906, 894, 787, 769, 757, 740, 697, 631, 586 and 561 cm⁻¹. The FT-Raman spectrum for amorphous (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide obtained using the same spectrometer is shown in Figure 6. Major IR bands are recorded at 3330 (broad), 3175, 2923, 1738, 1708, 1602, 1519, 1466, 1378, 1290, 1234, 893, 760 and 673 cm⁻¹.

Example 6

Characterisation of crystal form Talpha by scanning electron microscopy

Samples of crystal form Talpha prepared in accordance with Example 1 observed by scanning electron microscopy (SEM) reveal a population of large needle-shaped crystals.

31
24

CLAIMS

1. Crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyle-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide designated crystal form Talpha.
2. Crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyle-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide designated crystal form Talpha characterised by a melting point, by Differential Scanning Calorimetry, of about 208°C with simultaneous decomposition.
3. Crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyle-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide designated in crystal form Talpha having the following characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees $\pm 0.2^\circ$) in the X-ray diffraction pattern thereof: 5.7 °, 15.7 °, 18.5 °, 19.8 °, 21.1 °, 22.2 ° and 24.0°.
4. Crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyle-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide according to claim 3, that also has the following characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees $\pm 0.2^\circ$) in the X-ray diffraction pattern thereof: 9.0 °, 11.5 °, 13.9°, 23.2 °, 24.2° and 26.3 °.
5. Crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyle-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide according to any one of claims 1 to 4 for use as a pharmaceutical.
6. A pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, an effective amount of crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyle-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide, optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier.
7. A pharmaceutical composition according to claim 6, further comprising one, two, three or more anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistaminic/anti-allergic or anti-tussive drug substances.
8. A pharmaceutical composition according to claim 6 or 7, which is in inhalable form.

40


9. The use of crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide for the preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.
10. A method of preparing crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide which comprises crystallising (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide from a solution thereof in acetone.
11. A method of preparing crystalline (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide which comprises crystallising (R)-3-(2-hydroxy-2,2-diphenyl-acetoxy)-1-(isoxazol-3-ylcarbamoyl-methyl)-1-azonia-bicyclo-[2.2.2]octane bromide from a solution thereof in a mixture of methanol and ethanol.

41
X

FIG 1

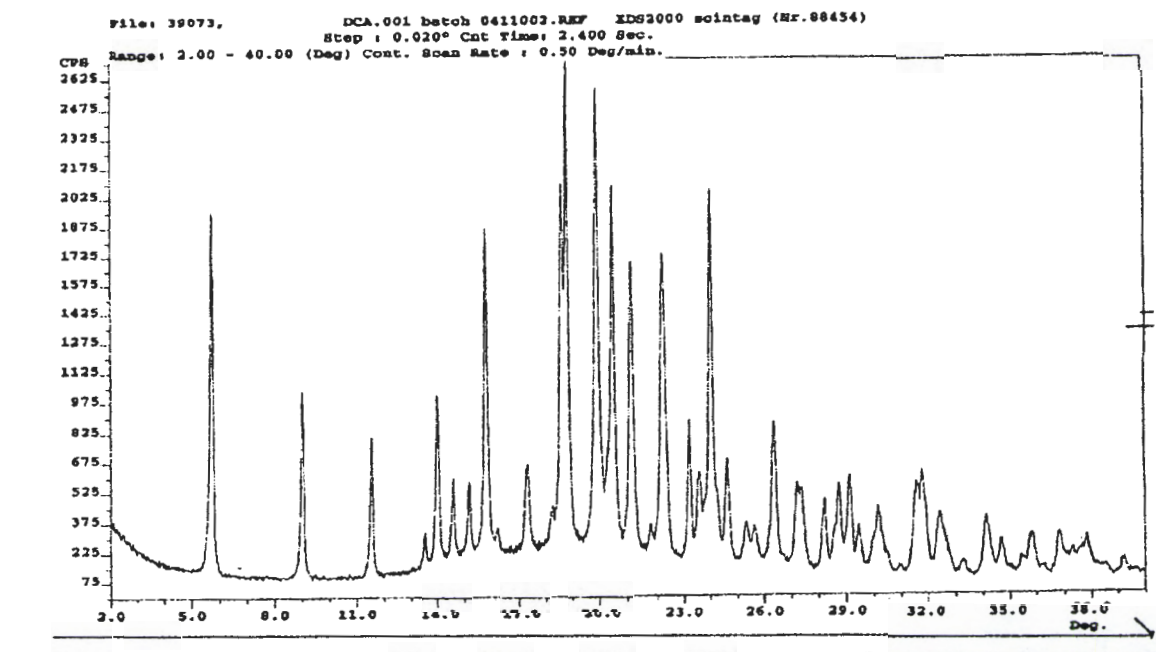


FIG 2

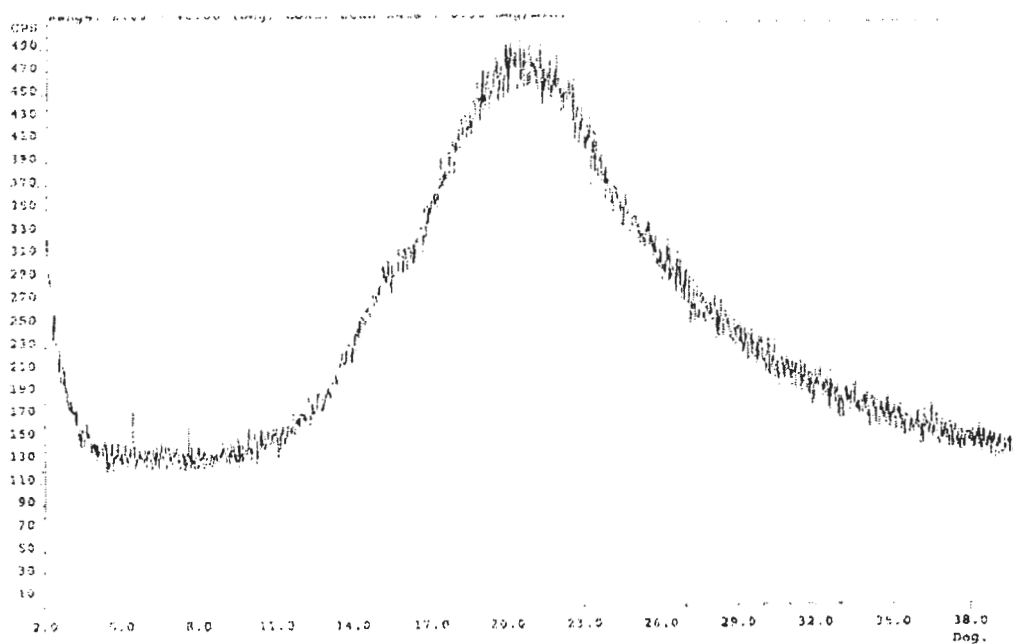


FIG 3

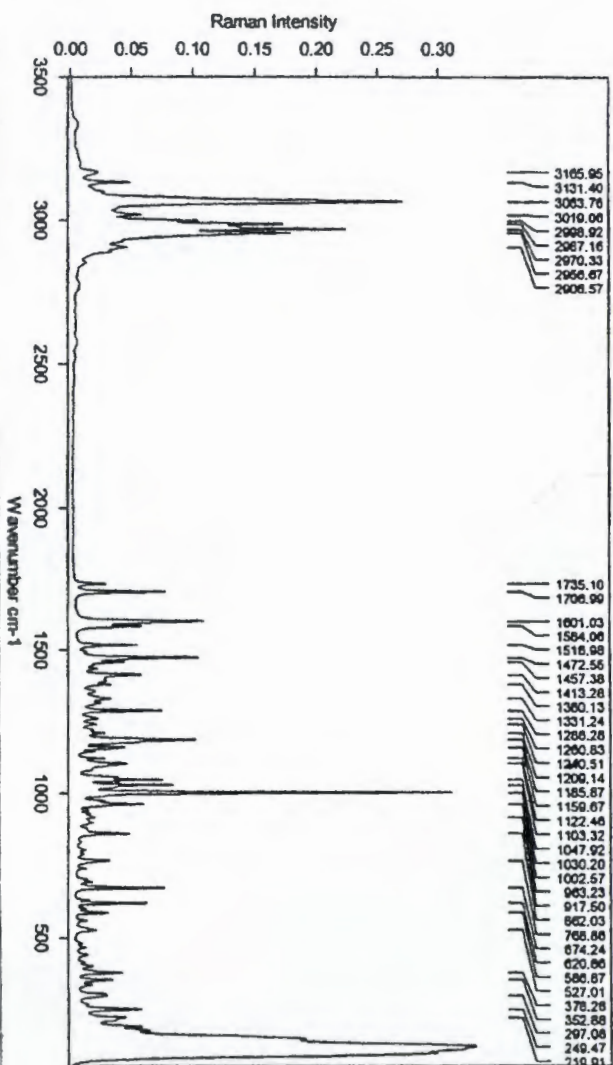
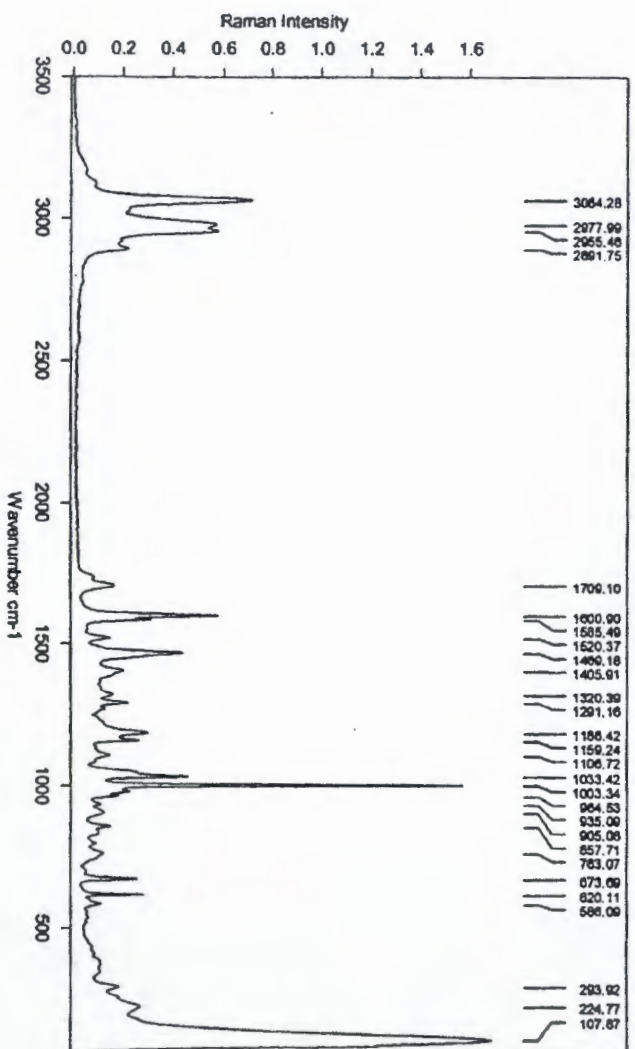


FIG 4



43


FIG 5

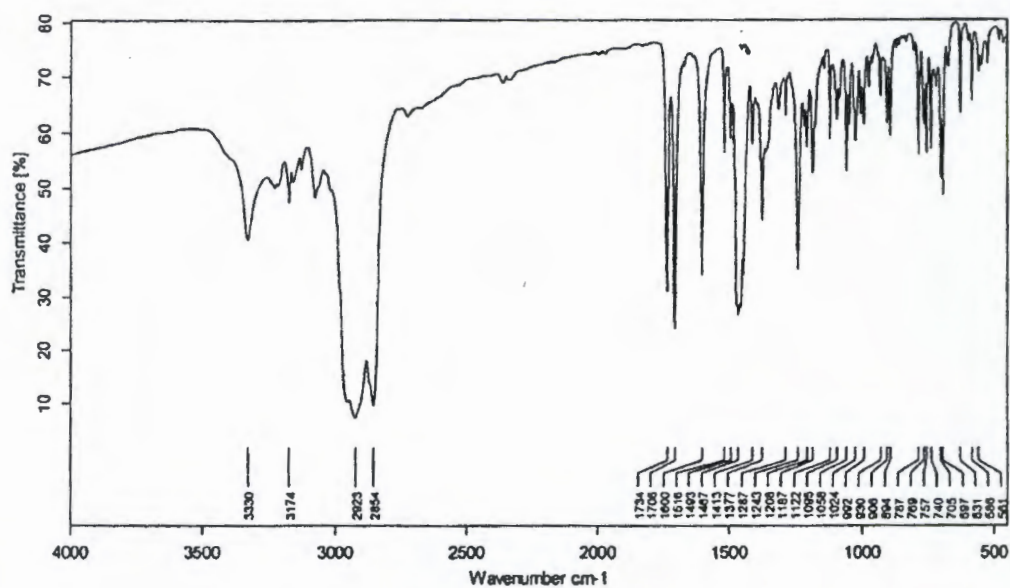
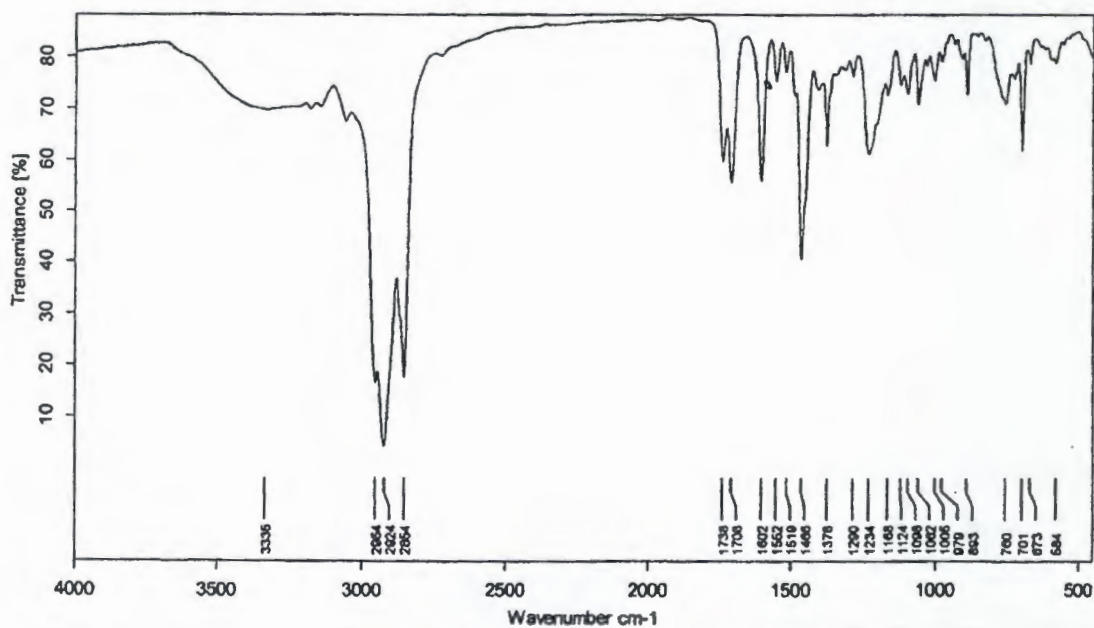


FIG 6

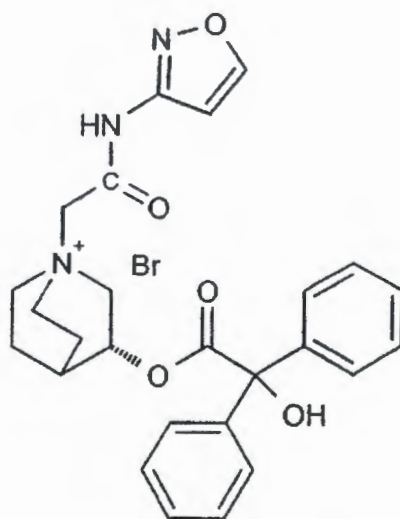


44
[Signature]

POLIMORFO DE BROMURO DE (R)-3-(2-HIDROXI-2,2-DIFENIL-
ACETOXI)-1-(ISOXAZOL-3-IL-CARBAMOIL-METIL)-1-AZONIA-
BICICLO-[2.2.2]-OCTANO

Esta invención se refiere a una nueva forma de cristal polimórfico del bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, designada como la forma del cristal Talfa, y métodos para su preparación.

El compuesto de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano tiene la estructura química de la Fórmula I:



El bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, en la presente el "compuesto de la Fórmula I", es un potente antagonista muscarínico, más específicamente un antagonista

25

del receptor muscarínico M3. Inhibe la contracción del músculo liso inducida por acetil-colina, por ejemplo, en el tracto respiratorio, en el tracto digestivo, y en el sistema urinario.

El compuesto de la Fórmula I se prepara mediante el proceso descrito en la Solicitud de Publicación Internacional Número WO 2004/96800, el contenido de la cual se incorpora a la presente como referencia.

Este compuesto se ha investigado para utilizarse como un producto farmacéutico. Se ha explorado la existencia de diferentes formas polimórficas de cristalización del compuesto con el objeto de determinar la forma más apropiada del compuesto para el uso propuesto.

Ahora se ha aislado una nueva forma de cristal del compuesto de la Fórmula I, y se ha designado como la forma de cristal Talfa. Esta forma de cristal tiene muy buena estabilidad, por ejemplo, durante el almacenamiento, facilitando su uso en la preparación de formas de dosificación farmacéutica.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto, el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino designado como la forma del cristal Talfa. Esta forma de cristal es sustancialmente anhidra.

En un segundo aspecto, la invención proporciona el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino

designado como la forma del cristal Talpa, caracterizada por un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 208°C con descomposición simultánea.

5 En un tercer aspecto, la invención proporciona el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino en la forma del cristal Talpa, que tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares $\pm 0.2^\circ$) en el patrón de difracción de rayos-X de la misma: 5.7°, 15.7°, 18.5°, 10 19.8°, 21.1°, 22.2°, y 24.0°.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, una cantidad efectiva del bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-15 biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. De preferencia, la composición está en una forma inhalable.

En un quinto aspecto, la invención se refiere al uso del bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino para 20 la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

En un sexto aspecto, la invención proporciona un método 25 para la preparación del bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-

1.1
~~1.1~~

acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-
[2.2.2]-octano cristalino, el cual comprende cristalizar el
bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-
carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano a partir de una
solución del mismo en acetona.

5

En un séptimo aspecto, la invención proporciona un
método para la preparación del bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-
difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-
biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, el cual comprende cristalizar el
bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-
carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano a partir de una
solución del mismo, en una mezcla de metanol y etanol.

10

Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen
los siguientes significados:

15

"Polimorfismo", como se utiliza en la presente, es la
capacidad de un compuesto para cristalizarse en más de una
especie de cristal distinta. Los polimorfos (o las modificaciones
cristalinas) tiene una estructura química idéntica, pero con
frecuencia propiedades fisicoquímicas muy diferentes. Los
polimorfos incluyen los polimorfos enantiotrópicos y los
polimorfos monotrópicos.

20

"Amorfo", como se utiliza en la presente, describe un
estado sólido no ordenado, el cual puede aparecer durante la
fabricación de la sustancia de fármaco (paso de cristalización,
secado, molienda), o del producto de fármaco (granulación,

25

compresión). El patrón de difracción en polvo de rayos-X de un sólido amorfo no exhibe picos agudos.

"Pseudo-polimorfo" es un solvato o hidrato de un compuesto que, como los polimorfos, tiene diferentes propiedades físicas; sin embargo, a diferencia de los polimorfos, tiene una composición química diferente. En otras palabras, es una forma de cristal que incorpora ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de agua (en el caso de un hidrato) o de otro solvente (en el caso de un solvato).

"Cristalográficamente pura", como se utiliza en la presente en relación con una forma de cristal, significa que la forma de cristal contiene cuando mucho aproximadamente el 1 por ciento (peso/peso) de otra forma. Por consiguiente, por ejemplo, la "forma de cristal Talpa cristalográficamente pura" contiene aproximadamente ≤ 1 por ciento (peso/peso) de otra forma.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo", se entenderá para implicar la inclusión de un entero o grupo de enteros mencionados, pero no la exclusión de cualquier otro entero o grupo de enteros mencionados.

La nueva forma de cristal polimórfica de la presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos

acompañantes. En los dibujos:

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos-X para la forma del cristal Talfa.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos-X para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo.

La Figura 3 es un espectro de Raman para la forma del cristal Talfa.

La Figura 4 es un espectro de Raman para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo.

La Figura 5 es un espectro IR para la forma del cristal Talfa.

La Figura 6 es un espectro IR para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo.

La presente invención proporciona el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino designado como la forma del cristal Talfa.

El compuesto de la Fórmula I en su forma amorfa se puede preparar de acuerdo con el método dado en el Ejemplo 21 de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2004/96800. Este compuesto es útil como un ingrediente activo en medicamentos para el tratamiento de enfermedades

SO
SO

inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

La forma del cristal Talfa es sustancialmente anhidra. Esto es importante cuando se formulan medicamentos que contienen bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano como un
5 ingrediente activo, debido a que la presencia de inclusive pequeña cantidades de agua, puede hacer que el ingrediente activo se convierte hasta la forma de monohidrato menos termodinámicamente estable.

Aunque la primera recuperación del compuesto de la
10 Fórmula I en la forma cristalina ocurrió varios años después de la primera síntesis del compuesto, inicialmente obtenido solamente en una forma amorfa, ahora se ha encontrado, desde su primera cristalización, que se puede inducir al compuesto a
15 cristalizarse a partir de la forma amorfa muy fácilmente. Por lo tanto, el material cristalino ha llegado a ser ahora fácilmente accesible, empleando una variedad de condiciones experimentales que se extienden más allá de las condiciones de recristalización inicialmente empleadas, que involucraran
20 cristalizar el compuesto a partir de acetonitrilo.

La forma del cristal Talfa se puede preparar mediante la cristalización del compuesto de la Fórmula I a partir de una solución del mismo en acetona, por ejemplo equilibrando el compuesto en ese solvente durante 90 minutos a $35^{\circ}\text{C} \pm 0.1$, o
25 de una manera análoga, tal como se describe posteriormente en

A

la presente, en el Ejemplo 1. De preferencia, la solución tiene una concentración de entre el 5 por ciento y el 30 por ciento en peso, preferiblemente de entre aproximadamente el 15 por ciento y el 25 por ciento en peso, y muy preferiblemente de aproximadamente el 20 por ciento en peso. Se puede agregar agua para lograr la disolución del compuesto. De preferencia, la solución se enfría a 0°C desde aproximadamente 50°C a 70°C, y preferiblemente desde aproximadamente 60°C a 65°C, en aproximadamente 0.5 a 24 horas, más específicamente en 2 a 4 horas, y de preferencia en 3 horas.

De una manera alternativa, la forma del cristal Talfa se puede preparar mediante la cristalización del compuesto de la Fórmula I a partir de una solución del mismo en una mezcla de metanol y etanol. De preferencia, la mezcla de solvente contiene metanol y etanol en partes iguales por masa, y la cristalización se lleva a cabo a partir de una solución del compuesto en la mezcla con una concentración de entre el 5 por ciento y el 25 por ciento en peso, más preferiblemente de entre el 10 y el 20 por ciento en peso, y de una manera muy preferible de alrededor del 15 por ciento en peso. De preferencia, la solución se enfría a 0°C desde aproximadamente 60°C a 75°C, y preferiblemente desde aproximadamente 60°C a 65°C, en aproximadamente 4 a 24 horas, más específicamente en 8 a 16 horas, y de preferencia en 12 horas.

Para las siguientes cristalizaciones, se prefiere agregar

GA

"semillas" del material cristalino a la solución, con el objeto de inducir la cristalización, tal como se describe posteriormente en la presente, en el Ejemplo 1.

El compuesto de la Fórmula I en forma cristalina se puede aislar fácilmente, por ejemplo, se puede filtrar o centrifugar a partir del medio de cristalización. Para la preparación de la forma del cristal Talfa, el procesamiento se puede llevar a cabo en general empleando procedimientos conocidos para la separación del cristalizado a partir del licor madre, por ejemplo mediante filtración, con o sin la asistencia de presión y/o vacío, o mediante centrifugación, y el secado subsiguiente del cristalizado.

Las partes amorfas se pueden convertir en la forma cristalina mediante métodos conocidos en la técnica adecuados.

La forma del cristal Talfa se puede caracterizar en una variedad de maneras.

La forma del cristal Talfa tiene un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 208°C, con descomposición simultánea, por ejemplo, a una velocidad de calentamiento de 10°K/minuto.

La forma del cristal Talfa tiene las líneas de difracción características (2θ en grados angulares $\pm 0.2^\circ$) en el patrón de difracción de rayos-X de la misma, mostrados en la Figura 1. Esto se describe con mayor detalle en el Ejemplo 2. El patrón de difracción en polvo de rayos-X muestra las líneas de

difracción características (2θ en grados angulares = 0.2°) a 5.7° , 9.0° , 11.5° , 13.9° , 15.1° , 15.7° , 17.2° , 18.5° , 18.7° , 19.8° , 20.6° , 21.1° , 22.2° , 23.2° , 24.0° , 24.6° , 26.3° , 27.2° , 27.4° , 28.7° , 29.1° , 31.6° , y 31.8° . Los picos a 5.7° , 15.7° , 18.5° , 19.8° , 21.1° , 22.2° y 24.0° son los picos predominantes. Los picos a 9.0° , 11.5° , 13.9° , 23.2° , 24.2° , y 26.3° también son fuertes, aunque menos predominantes. El pico de difracción más fuerte está a 15.7° . El patrón de difracción de rayos-X para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo no presenta picos de difracción, como se muestra en la Figura 2, y como tal, es claramente distinguible del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma del cristal Talfa.

La forma del cristal Talfa se puede caracterizar por su espectro de FT-Raman. El espectro de FT-Raman de la forma del cristal Talfa se muestra en la Figura 3. Esto se describe con mayor detalle en el Ejemplo 3. El espectro de FT-Raman para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo se muestra en la Figura 4, y es claramente distinguible del espectro de FT-Raman de la forma del cristal Talfa.

La forma del cristal Talfa se puede caracterizar por su espectro de FT-IR. El espectro de FT-IR de la forma del cristal Talfa se muestra en la Figura 5. Esto se describe con mayor detalle en el Ejemplo 4. El espectro de FT-IR para el bromuro

de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo se muestra en la Figura 6, y es claramente distinguible del espectro de FT-IR de la forma del cristal Talfa.

5 Las muestras de la forma del cristal Talfa observadas mediante el microscopio de electrones de exploración (SEM) revelan una población de cristales en forma de aguja blancos y grandes.

10 Se ha obtenido una segunda forma de cristal del compuesto de la Fórmula I, designada como tbeta, mediante la cristalización del compuesto a partir de una solución del mismo en acetona y agua (94/6) a $80^{\circ}\text{C} \pm 0.1$, pero parece que es un hemi-hidrato, es decir, un pseudo-polimorfo. Se ha obtenido un monohidrato, designado como tgamma mediante la cristalización
15 del compuesto de la Fórmula I a 25°C y a 50°C en la presencia de agua. También se ha obtenido una forma de solvato a partir de dimetil-formamida (DMF).

20 Teniendo consideración de su inhibición del enlace de acetil-colina con los receptores muscarínicos M3, el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa es útil en el tratamiento de las condiciones mediadas por el receptor muscarínico M3, en particular aquéllas asociadas con una mayor conducción del tono parasimpático, por ejemplo, excesiva secreción glandular o contracción del músculo liso. El
25 tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático

G

o profiláctico.

La afinidad (K_i) del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa en el receptor muscarínico humano de acetilcolina M3 se puede determinar en un ensayo de enlace de filtración competitivo con el antagonista radio-marcado de cloruro de $[3H]$ n-metil escopolamina metilo (NMS): se preparan membranas a partir de células CHO establemente transfectadas con el receptor M3 humano a 10 microgramos de proteína/pozo, y se incuban con diluciones en serie del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa, $[3H]$ NMS (0.25 nM), y regulador de ensayo (HEPES 20 mM, $MgCl_2$ 1 mM a un pH de 7.4) durante 17 horas a temperatura ambiente. El ensayo se lleva a cabo en un volumen final de 250 microlitros, en la presencia de una concentración final de sulfóxido de dimetilo del 1 por ciento. El enlace total de $[^3H]$ NMS se determina con un volumen de regulador de ensayo sustituido correspondiente. Se determina el enlace no específico de $[^3H]$ NMS en la presencia de bromuro de ipratropio 300 nM. En seguida del periodo de incubación, las membranas se cosechan sobre una placa de filtro Unifilter^{MR} GF/B que contiene polietilenimina al 0.05 por ciento, utilizando un cosechador de filtración Brandel^{MR} 9600. Las placas de filtro se secan durante 12 horas a 35°C antes de la adición del cóctel 'O' Microscint^{MR}, y se leen en un cintilador Packard Topcount^{MR} utilizando un protocolo de ^3H -cintilación. Todas las IC_{50} s se calculan con la ayuda del

paquete gráfico XL-Fit, y se derivan los valores K_i utilizando la corrección de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3109).

Teniendo consideración de su actividad anti-muscarínica, el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa es útil en la relajación del músculo liso bronquial, y en el alivio de la broncoconstricción. El alivio de la broncoconstricción se puede medir en modelos tales como los modelos de pletismografía *in vivo* de Chong y colaboradores, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 1998, 39, 163, Hammelmann y colaboradores, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 766, y modelos análogos. El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa, por consiguiente, es útil en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. En vista de su larga duración de acción, es posible administrar el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa una vez al día en el tratamiento de estas enfermedades. En otro aspecto, el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa comúnmente exhibe características que indican una baja incidencia de efectos secundarios comúnmente encontrados con los agonistas β_2 tales como taquicardia, temblores, y ansiedad, siendo por consiguiente este compuesto adecuado para utilizarse en el tratamiento sobre demanda (de rescate), así como en el tratamiento profiláctico de las enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias.

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y asma inducido en seguida de infección bacteriana. También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y que sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como de asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además puede ser evidenciado por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticoesteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser

aparente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 y las 6 am, es decir, en un tiempo normalmente distancia sustancialmente de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada.

Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias, o del pulmón (COPD, COAD, ó COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiper-reactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica, o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, con frecuencia

SA

acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y bisinosis.

5

Teniendo consideración de su actividad anti-inflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de los eosinófilos, el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa también es útil en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucren infiltración eosinofílica patológica de los tejidos pulmonares), incluyendo hiper-eosinofilia como afecta a las vías respiratorias y/o a los pulmones, así como, por ejemplo, trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías respiratorias a consecuencia de, o de una manera concomitante con, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular de metazoarios) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico, y trastornos relacionados con los eosinófilos que afecten a las vías respiratorias, ocasionados por reacción a fármacos.

10
15
20

El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa, también es útil en el tratamiento de condiciones inflamatorias

25

160

de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforma, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide buloso, lupus eritematoso, penfigo, epidermólisis bulosa adquirita, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa también se puede utilizar para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tengan un componente inflamatorio, por ejemplo el tratamiento de enfermedades y condiciones de los ojos, tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal; enfermedades que afecten a la nariz, incluyendo rinitis alérgica, enfermedades de las articulaciones tales como artritis reumatoide, y enfermedad inflamatoria del intestino, tal como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

Además, el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa también se puede utilizar para el tratamiento de fibrosis quística, hipertensión pulmonar, y fibrosis pulmonar.

El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa también es útil como un agente co-terapéutico para utilizarse en conjunto con otras sustancias de fármaco para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-histamínicas/anti-alérgicas, o anti-tusivas, particularmente en el

tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de esos fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de esos fármacos. El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa se puede mezclar con el otro fármaco en una composición farmacéutica fija, o se puede administrar por separado, antes, de manera simultánea con, o después del otro fármaco.

Estos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, furoato de mometasona, y triamcinolona, pero también los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/00679, WO 02/88167, WO 02/12265, WO 02/12266, y WO 02/100879, (incluyendo las sales o derivados de los mismos, tales como las sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos diácidos, palmitatos, pivalatos, o furoatos, y, cuando sea posible, hidratos); agonistas de dopamina, tales como bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida, y viozán (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como las

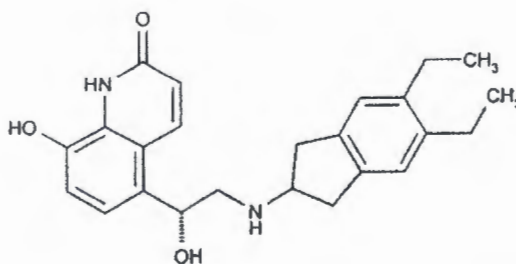
sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metan-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido maleico), pero también los agonistas de esteroides no esteroideos, tales como los descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/104195, WO 04/05229; los antagonistas de LTB₄, tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228, y aquéllos descritos en las Patentes Números US 5451700 y WO 04/108720; los antagonistas de LTD₄, tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; los agonistas del receptor de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol, y 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-fenil-etoxi)-propil]-sulfonil]-etil]-amino]-etil]-2(3H)-benzotiazolona, y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma (siendo el clorhidrato Viozan®-Astra Zeneca); los inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofillina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa

Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), y aquéllos
descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO
92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO
98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO
03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839, WO
5 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO
04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO
04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO
04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO
10 04/103998, WO 04/111044, WO 05/012252, WO 05/012253, WO
05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO
05/087745, WO 05/087749, y WO 05/090345 (incluyendo las
sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los
mismos, tales como las sales de ácido clorhídrico, ácido
15 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metan-
sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido
láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, y ácido maleico); los
agonistas de A2a, tales como los descritos en las Patentes
Números EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO
20 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO
99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO
99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO
99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO
01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO
25 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO

64

03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618, y
WO 04/046083; y los antagonistas de A2b, tales como los
descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO
02/42298 y WO 03/042214.

5 Estos fármacos broncodilatadores incluyen a los agonistas
del adrenoceptor beta-2. Los agonistas del adrenoceptor beta-2
adecuados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol,
terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial
formoterol, carmoterol, GSK159797, GSK642444, y las sales
10 farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos
(en forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula I de la
Publicación Internacional Número WO 00/75114, cuyo
documento se incorpora a la presente invención como
referencia, de preferencia los compuestos de los Ejemplos del
15 mismo, en especial un compuesto de la Fórmula:



20 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como
los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la
Fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/16601,
y también los compuestos de las Patentes Números EP 147719,
25 EP 1440966, EP1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP

05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US
 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US
 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US
 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US
 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US
 5 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US
 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO
 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO
 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO
 10 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO
 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO
 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO
 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO
 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO
 15 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO
 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO
 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO
 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 ó WO
 06/8173.

20 Estos fármacos broncodilatadores también incluyen otros
 agentes anti-colinérgicos o anti-muscarínicos, tales como
 bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio,
 CHF 4226 (Chiesi), SVT-40776, y glicopirrolato, y otras sales de
 glicopirronio, pero también los descritos en las Patentes
 25 Números EP 424021, US 3714357, US 5171744, US

2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361, y WO 06/48225.

5 Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen los agonistas del adrenoceptor beta-2/antagonistas muscarínicos dobles, tales como aquéllos que se dan a conocer en las Patentes Números US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892, y WO 10 06/23475.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas/anti-alérgicas adecuadas incluyen acetaminofeno, activastina, astemizol, azelastina, bamipina, clorhidrato de cetirizina, 15 cexclorofeniramina, clorfenoxamina, fumarato de clemastina, desloratidina, dimenhidrinato, dimetindeno, difenhidramina, doxilamina, ebastina, emedastina, epinastina, clorhidrato de fexofenadina, quetotifeno, levocabastina, loratidina, meclizina, mizolastina, feniramina, prometazina, y tefenadina, así como 20 aquéllos que se dan a conocer en las Patentes Números JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841 (incluyendo cualesquiera sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos que puedan existir).

25 Las combinaciones del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa y los agonistas del adrenoceptor beta-2,

esteroides, inhibidores de PDE4, o antagonistas de LTD4, son particularmente adecuadas para utilizarse en el tratamiento de asma.

Las combinaciones del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa y los agonistas del adrenoceptor beta-2, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTB4, son particularmente adecuadas para utilizarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una condición inflamatoria, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa como se describe anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa se puede administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo en el tratamiento de una enfermedad

68
68

inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, intranasalmente, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de dermatitis atópica; o rectalmente, por ejemplo en el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino.

5 En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición
10 puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco broncodilatador o anti-inflamatorio, como se describe anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y
15 técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral incluyen tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para
20 inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a ó HFA227, o una
25 mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-

solventes conocidos en este campo, tales como etanol (hasta el 20 por ciento en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa, que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio, típicamente del 0.05 al 2.0 por ciento de estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa, ya sea disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, el cual puede ser un tensoactivo.

La invención incluye: (A) el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa en una forma inhalable, por ejemplo en una composición en aerosol u otra composición atomizable, o en un particulado inhalable, por ejemplo en una forma micronizada, (B) un medicamento inhalable que comprende al compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa en una forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende al

compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa, en una forma inhalable, en asociación con un dispositivo para inhalación; y (D) un dispositivo para inhalación que contiene al compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa en una forma inhalable.

5

Un dispositivo adecuado para el suministro del polvo seco en una forma encapsulada se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 3,991,761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER^{MR}), o en la Publicación Internacional Número WO 05/113042, mientras que los dispositivos MDDPI adecuados incluyen aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER^{MR}), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER^{MR}), WO 05/14089 (incluyendo el dispositivo GEMINI^{MR}), y WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER^{MR}).

10

15

20

25

Las dosificaciones del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Talfa empleadas en la práctica de la presente invención, desde luego, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0.005 a 10 miligramos, mientras que para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.05 a 100 miligramos.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de la forma del cristal Talfa

5 Se disuelven 24 gramos de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, preparado mediante el proceso descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2004/96800, en 120 mililitros de acetona, a una temperatura de
10 entre 50°C y 60°C, y de preferencia de alrededor de 50°C a 55°C. Se agrega 1 mililitro de agua para lograr la disolución del compuesto. La solución se enfría a 45°C, y se inocula con 20 miligramos del compuesto en forma cristalina. Luego la
15 suspensión se enfría a 0°C en 3 horas, y la suspensión se mantiene en agitación durante 2 horas a 0°C. Subsiguientemente, el producto se aísla mediante filtración, se lava dos veces con 15 gramos de acetona, y se seca a 40°C y al vacío de la planta durante 12 horas. El compuesto de la
20 Fórmula I se obtiene en la forma de cristales blancos.

Ejemplo 2

Preparación de la forma del cristal Talfa

Se disuelven 236 gramos de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-
25

A 72

biciclo-[2.2.2]-octano, preparado mediante el proceso descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2004/96800, en una mezcla que comprende 708 gramos de metanol y 708 gramos de etanol a una temperatura de aproximadamente 60°C. La solución se filtra a una temperatura de, o ligeramente arriba de, 60°C, y luego se enfría a 55°C en aproximadamente 1 a 2 horas. A 55°C, la solución se inocula con 200 miligramos del compuesto en forma cristalina. Luego la suspensión se mantiene con agitación a 55°C durante 1 hora, y entonces se enfría a 0°C en 12 horas. Entonces la suspensión se mantiene con agitación durante otras 6 horas a 0°C. Subsiguientemente, el producto se aísla mediante filtración, se lava seis veces con 150 gramos de etanol previamente enfriado a 0°C, y se seca a 60°C y a un vacío total de la planta durante 8 horas. El compuesto de la Fórmula I se obtiene en la forma de cristales blancos de una alta proporción de aspecto y de una forma tipo aguja.

Ejemplo 3

Caracterización de la forma del cristal Talfa mediante difracción en polvo de rayos-X

El patrón de difracción de rayos-X de la forma del cristal Talfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se mide utilizando un difractómetro de rayos-X SCINTAG^{MR} con una fuente de radiación alfa CuK. El patrón de difracción de rayos-X así

73

determinado se muestra en la Figura 1, y está representado en el siguiente Cuadro 1 por las líneas de reflexión y las intensidades de las líneas más importantes.

CUADRO 1

Líneas de difracción de rayos-X e intensidades para la forma del cristal Talfa

2 θ (°)	Espacios-d (Å)	Intensidad relativa
5.7	15.41	S
9.0	9.81	M
11.5	7.68	M
13.9	6.35	M
14.5	6.10	L
15.1	5.87	L
15.7	5.63	S
17.2	5.15	L
18.5	4.79	S
18.7	4.74	S
19.8	4.48	S
20.4	4.35	S
21.1	4.21	S
22.2	4.00	S
23.2	3.83	M
24.0	3.70	S
24.6	3.62	L
26.3	3.38	M
27.2	3.28	L
27.4	3.26	L
28.7	3.11	L
29.1	3.06	L
31.6	2.83	L
31.8	2.81	L

El patrón de difracción en polvo de rayos-X muestra un fuerte pico de difracción a 5.7° .

El patrón de difracción de rayos-X para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo, obtenido utilizando el mismo difractómetro con la fuente de radiación alfa, se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 4

Caracterización de la forma del cristal Talfa mediante el espectroscopía de Raman

El espectro de FT-Raman de la forma del cristal Talfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se mide utilizando un espectrómetro BRUKER OPTICS RFS 100^{MR}. El espectro de FT-Raman así determinado se muestra en la Figura 3, y está representado por las líneas de reflexión y las intensidades de las líneas más importantes: 3131, 3064, 2987, 2970, 2957, 1735, 1707, 1601, 1517, 1473, 1413, 1288, 1185, 1047, 1030, 1003, 963, 862, 674, 621, 378, 353, y 250 cm^{-1} . El espectro de FT-Raman para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo obtenido utilizando el mismo espectrómetro, se muestra en la Figura 4, y está representado por las líneas de reflexión y las intensidades de las líneas más importantes: 3064, 2978, 2955, 1709, 1601, 1469, 1186, 1159,

75

1033, 674, 620, y 224 cm^{-1} .

Ejemplo 5

Caracterización de la forma del cristal Talfa mediante espectroscopía IR

5 El espectro FT-IR de la forma del cristal Talfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se mide utilizando la técnica de transmisión de KBr, y un espectrómetro Infrarrojo de Transformación Fourier (FTIR) BRUKER OPTICS IFS-55^{MR}. El espectro FT-IR así determinado se muestra en la Figura 5. Las
10 bandas IR mayores se registran a 3330 (amplia), 3174, 2923, 1734, 1706, 1600, 1516, 1493, 1467, 1413, 1377, 1287, 1243, 1208, 1187, 1122, 1095, 1058, 1024, 992, 930, 906, 894, 787, 769, 757, 740, 697, 631, 586, y 561 cm^{-1} . El espectro de FT-
15 Raman para el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano amorfo obtenido utilizando el mismo espectrómetro, se muestra en la Figura 6. Las bandas IR mayores se registran a 3330 (amplia), 3175, 2923, 1738, 1708, 1602, 1519, 1466, 1378,
20 1290, 1234, 893, 760, y 673 cm^{-1} .

Ejemplo 6

Caracterización de la forma del cristal Talfa mediante el microscopio de electrones de exploración

25 Las muestras de la forma del cristal Talfa preparadas de

acuerdo con el Ejemplo 1, observadas mediante el microscopio de electrones de exploración (SEM), revelan una población de cristales en forma de agujas grandes.

5

10

15

20

25

RA

REIVINDICACIONES

1. Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, designado como la forma del cristal Talfa.

5

2. Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, designado como la forma del cristal Talfa, caracterizado por un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 208°C, con descomposición simultánea.

10

3. Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, designado como la forma del cristal Talfa, que tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares $\pm 0.2^\circ$) en el patrón de difracción de rayos-X del mismo: 5.7°, 15.7°, 18.5°, 19.8°, 21.1°, 22.2°, y 24.0°.

15

4. Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino de acuerdo con la reivindicacion 3, que también tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares $\pm 0.2^\circ$) en el patrón de difracción de rayos-X del mismo: 9.0°, 11.5°, 13.9°, 23.2°, 24.2°, y 26.3°.

20

5. Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

25

cristalino, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4. para utilizarse como un producto farmacéutico.

5 6. Una composición farmacéutica, la cual comprende, como ingrediente activo, una cantidad efectiva de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, la cual comprende además una, dos, tres, o más sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, anti-histamínicas/anti-alérgicas, o anti-tusivas.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, la cual está en una forma inhalable.

15 9. El uso de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

20 10. Un método para la preparación de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, el cual comprende cristalizar el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano a
25 partir de una solución del mismo en acetona.

A

11. Un método para la preparación de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, el cual comprende cristalizar el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano a partir de una solución del mismo en una mezcla de metanol y etanol.

10

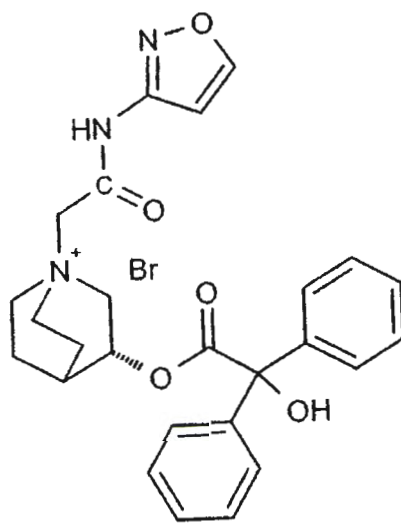
15

20

25

RESUMEN

Una forma de cristal polimórfico novedosa de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamil-
metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, designada como la forma
del cristal Talfa. También se describen métodos para la
preparación de la misma, y el uso de la forma del cristal como
el ingrediente activo de medicamentos para el tratamiento de
enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías
respiratorias.



AB

FIG 1

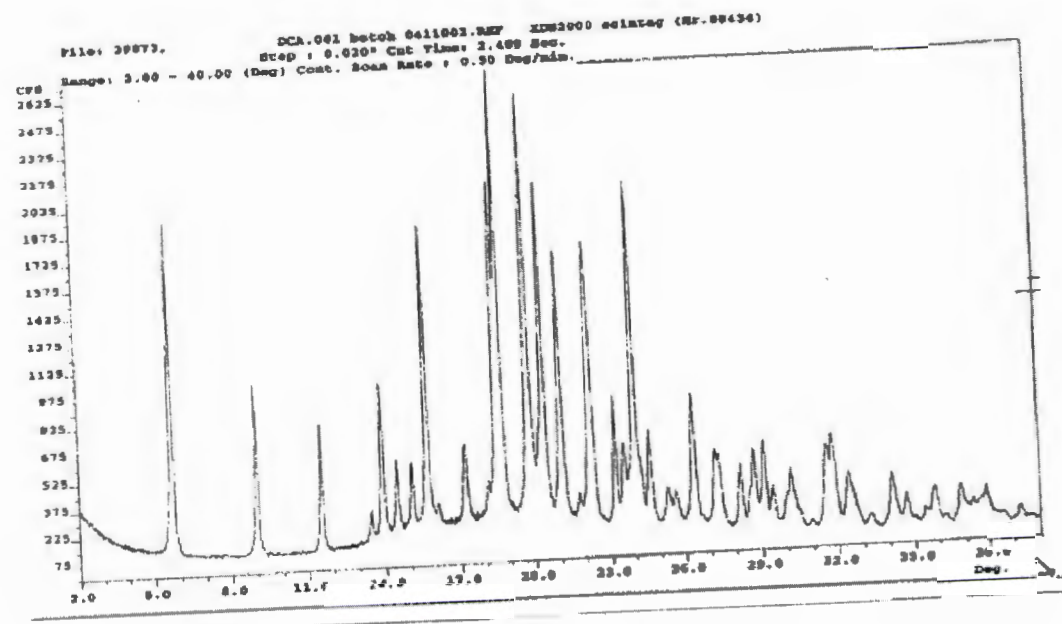


FIG 2

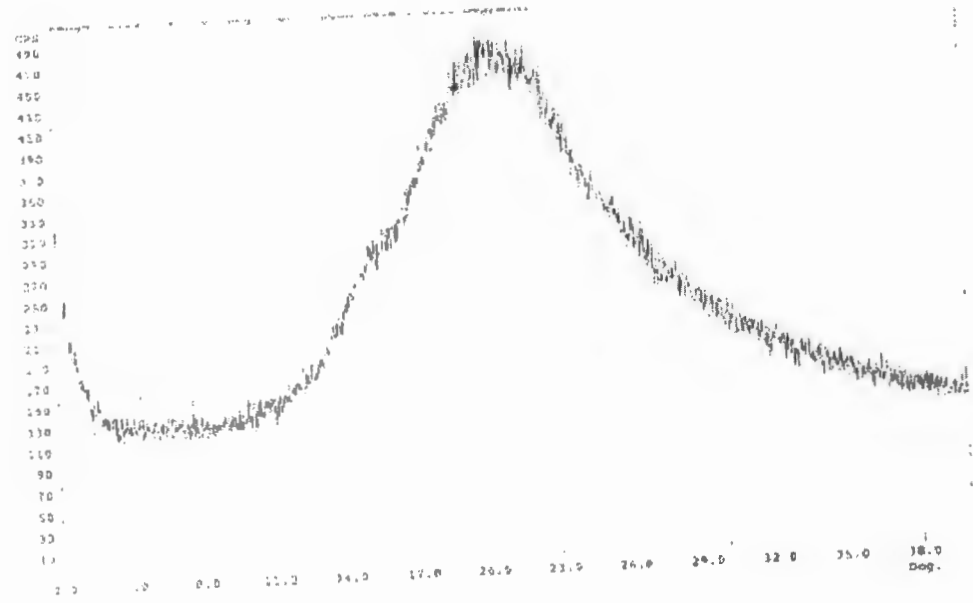


FIG 3

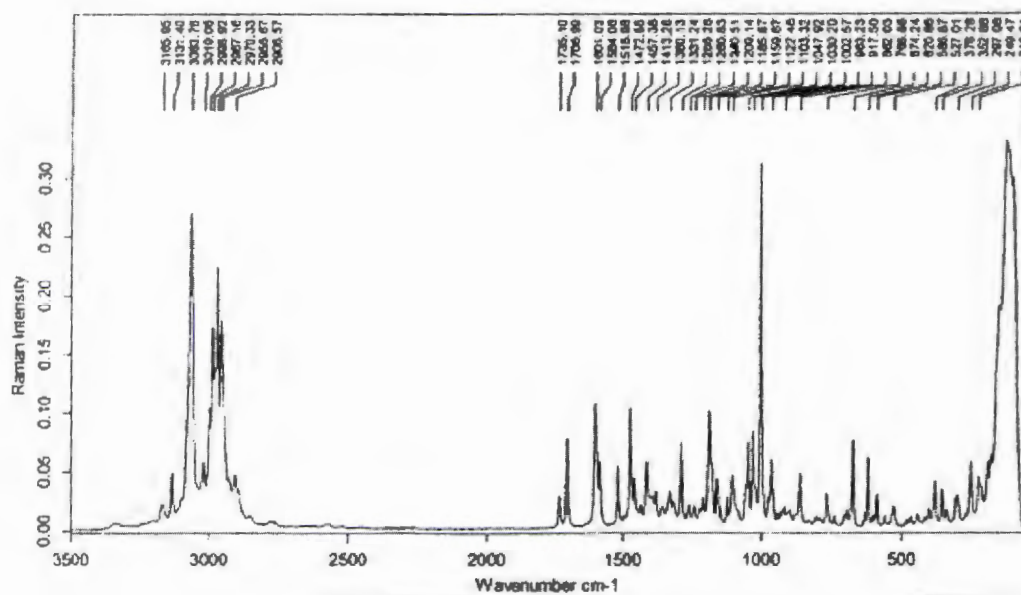


FIG 4

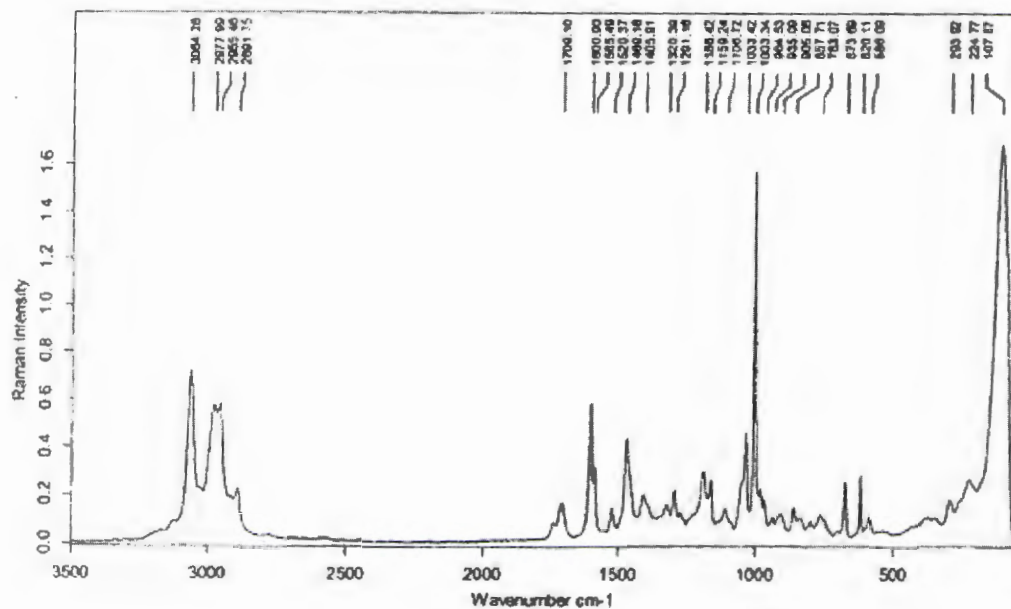


FIG 5

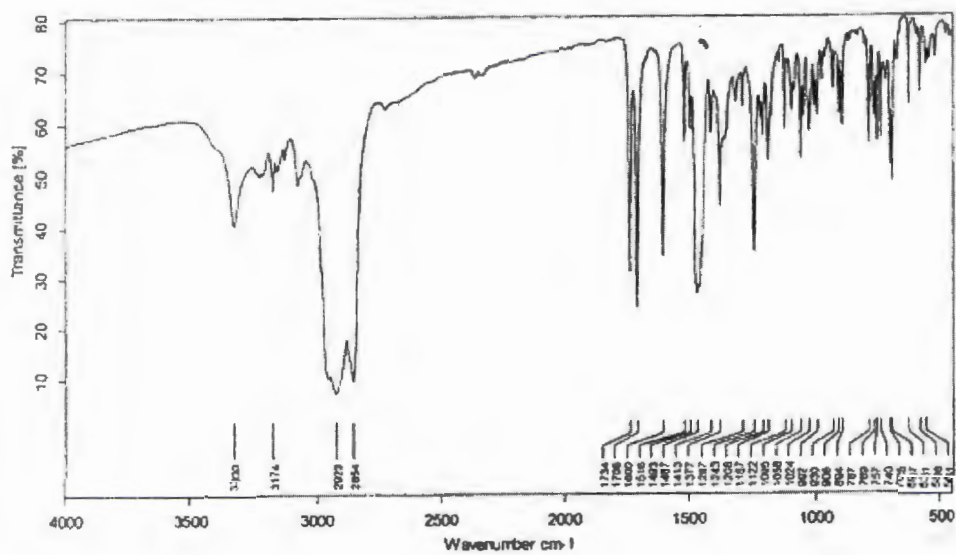
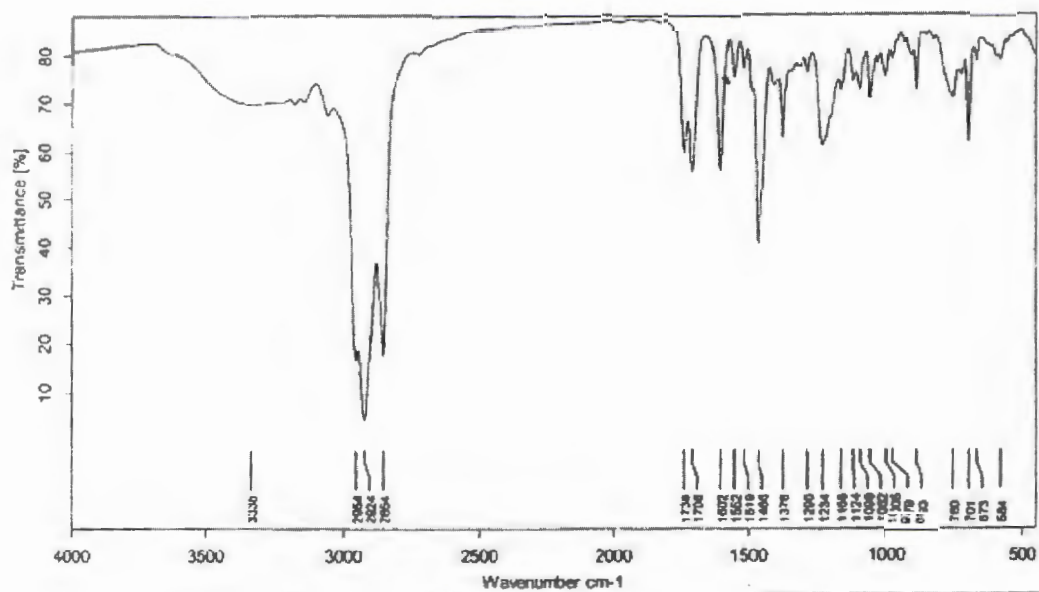


FIG 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007560A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D453/02 A61K31/439 A61P11/06

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

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/096800 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; COLLINGWOOD STEPHEN PAUL) 11 November 2004 (2004-11-11) cited in the application example 242	1-11
Y	BRITAIN ET AL: "Polymorphism in Pharmaceutical Solids passage" POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS, 1999, pages 235-238, XP002278123 page 236 ----- -/-	1-11

☒ 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2007

Date of mailing of the international search report

19/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/007560

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 the whole document	1-11
Y	BERNSTEIN J ET AL: "Concomitant Polymorphs" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WILEY VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 38, 1999, pages 3441-3461, XP002219563 ISSN: 1433-7851 the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/007560

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004096800 A2	11-11-2004	AU 2004234069 A1	11-11-2004
		BR PI0410238 A	16-05-2006
		CA 2523436 A1	11-11-2004
		EP 1631569 A2	08-03-2006
		HR 20050933 A2	31-12-2006
		IS 8158 A	30-11-2005
		JP 2006525267 T	09-11-2006
		KR 20060015572 A	17-02-2006
		MA 27775 A1	01-02-2006
		MX PA05011739 A	26-01-2006
		US 2007060563 A1	15-03-2007

87
87



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

78
51

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 88

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 31228
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/007560
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8078
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

05 MAYO 2009

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

adpa11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031228- -00001-0000

Fecha: 2009-10-28 16:25:16 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Ref: Expediente No. 09- 031.228

Solicitud de Patente de Invención titulada: "POLIMORFO DE BROMURO DE (R)
-3- (2-HIDROXI-2,2-DIFENIL-ACETOXI) -1- (ISOXAZOL-3-IL-CARBAMOIL-
METIL) -1- AZONIA-BICICLO-[2.2.2]-OCTANO"

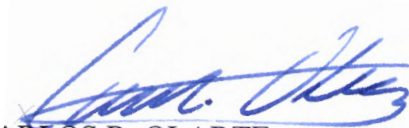
Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000014

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 606

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$452.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 55819 del año 2008.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Z

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

XII : 000.70009-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 09 - 80,656
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-031228- -00001-0000

Fecha: 2009-10-28 16:25:16
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 53B PETICION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve. 378 FASENACIONAL
Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. TRAO	FECHA PGO	VF. PAGO
CLARKE APOLLON	CONSIGNACION	BANCO DE CUSCO	062/54387	100888666	25/10/2009	\$,156,000.00

***** C O N C L U I D O *****

CANT. RECIBIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	60000-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN
		TOTAL :
		451,000.00
		452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 09-31228

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **606** DE

FECHA **31 DE JULIO DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **28 DE OCTUBRE DE 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO _____ X _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	09 31228
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	7

09157

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/007560
Fecha de Presentación Internacional 29 agosto 2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 44 a 76	26/Marzo/2009
Reivindicaciones:	Folios 77 a 79	26/Marzo/2009
Prioridad:	EP 061198834	31/Agosto/2006

2. Análisis de la Prioridad

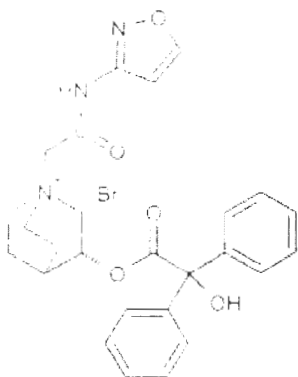
Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Titulo de la solicitud: "Polimorfo de Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar un compuesto útil como antagonista del receptor muscarínico M3, inhibiendo la contracción del músculo liso inducida por acetil-colina, para tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) en forma de cristal Talfa y las composiciones que lo contienen



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 453/02; A61K 31/439; A61P 11/06

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 9 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

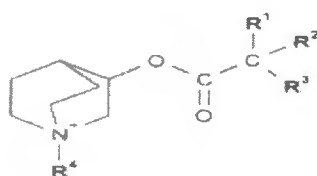
- 1- El término "aproximadamente" en la reivindicación 2 es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica, se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- 2- En la reivindicación 2 se refieren a un valor de punto de fusión, que es un resultado a alcanzar, no define al compuesto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado; se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
- 3- En las reivindicaciones 3 y 4 los picos que deben reportarse deben ser por lo menos 20; por lo cual se sugiere realizar la correspondiente corrección.
- 4- En la reivindicación 6, el término "opcionalmente" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica, se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- 5- Las reivindicaciones 10 – 11 mencionan un procedimiento pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.
- 6- Según la descripción, la invención está caracterizada por la espectroscopía de Raman y espectroscopía infra roja pero estas características no están mencionadas en las reivindicaciones. Se sugiere corregir esta inconsistencia entre la descripción y las reivindicaciones modificando las reivindicaciones para que se incluyan

que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2004096800	Organic Compounds	11/Noviembre/2004

D1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004096800A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20041111&DB=EPODOC&locale=en_EP
Divulga (página 2) un compuesto de la fórmula



8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, designado como la forma de cristal Talfa.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
	R1:Fenilo R2:OH R3:Fenilo R4:

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer el mismo compuesto Bromuro de

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3 – 6, 8 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 10 consiste en un método para la preparación de Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano cristalino, el cual comprende cristalizar el bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano a partir de una solución del mismo en acetona.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Preparación del compuesto I a partir de una solución del mismo en acetona .	A una solución de bromoacetilbromuro en dietil éter a -40°C, se agrega gota a gota una solución de 3-aminoisoxazol y trietilamina en dietileter por 20 minutos con agitación constante. Se adiciona dietil éter y se continúa la agitación por 3 horas. Se filtra la solución, y ésta se lava con carbonato de sodio, ácido clorhídrico y salmuera. Se concentra la solución y se purifica a través de cromatografía de columna. Se disuelve el compuesto en cloroformo/acetonitrilo y se adiciona a una solución de ácido hidroxi difenil acético (R)-(1-aza-biciclo-[2.2.2]oct-3-il)éster en cloroformo y la mezcla se calienta bajo atmósfera de argón por 4 horas. Se enfría la mezcla y se concentra. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se concentra por redisolución en acetona caliente y se enfría para obtener un precipitado que se debe filtrar.

Las características **esenciales** de la síntesis del compuesto Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano, presentes en la reivindicación 10 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer la metodología completa de la síntesis para la obtención del compuesto, incluyendo la cristalización utilizando acetona. (Página 77 renglones 1 – 21).

En consecuencia, la reivindicación 10 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 11 consiste en un método para la preparación de Bromuro de (R)-3-

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Preparación del compuesto I a partir de una solución del mismo en una mezcla de metanol y etanol.	A una solución de bromoacetilbromuro en dietil éter a -40°C, se agrega gota a gota una solución de 3-aminoisoxazol y trietilamina en dietileter por 20 minutos con agitación constante. Se adiciona dietil éter y se continúa la agitación por 3 horas. Se filtra la solución, y ésta se lava con carbonato de sodio, ácido clorhídrico y salmuera. Se concentra la solución y se purifica a través de cromatografía de columna. Se disuelve el compuesto en cloroformo/acetonitrilo y se adiciona a una solución de ácido hidroxí difenil acético (R)-(1-aza-biciclo-[2.2.2]oct-3-il)éster en cloroformo y la mezcla se calienta bajo atmósfera de argón por 4 horas. Se enfría la mezcla y se concentra. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se concentra por redisolución en acetona caliente y se enfría para obtener un precipitado que se debe filtrar.

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)¹ posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Sofía Papathoma² ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado

obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporciones una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (I) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej, Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (II) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (III) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (I) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (II) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 10, porque divulgan el procedimiento de obtención y cristalización del compuesto Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoyl-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto del estado de la técnica más cercano.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el procedimiento de D1 consiste en emplear el solvente mezcla de metanol y etanol para la cristalización del compuesto.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

No se demuestra un efecto diferente al que ya se conocía por el hecho de realizar la cristalización en otro solvente.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base a estado de la técnica más cercano

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el solvente empleado en D1 y en vez de utilizar acetona, se empleará una mezcla de metanol y etanol para realizar la cristalización del compuesto.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

Sin embargo, la utilización de esa mezcla de solventes no aporta ninguna

obtener los polimorfos de interés, empleando el fundamento teórico³ para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad, modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, entre otros, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos del polimorfo objeto de la reivindicación.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el uso de uno u otro solvente para realizar la cristalización, obteniendo el compuesto de la presente solicitud, es decir para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 no cumple el requisito de novedad (Art. 16), y no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004096800	1, 3 – 6, 8	Novedad
D1	WO2004096800	10	Novedad
D1	WO2004096800	11	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para sesenta (60) días y presentarla por escrito

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

01 JUN. 2012

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56152

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 09-31228

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 26 de marzo de 2009 con el N° 09-031228-00000-0000, por la sociedad NOVARTIS AG, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIMORFO DE BROMURO DE (R) - 3 - (2 - HIDROXI - 2,2 - DIFENIL - ACETOXI) -1-(ISOXAZOL - 3 - IL -CARBAMOIL - METIL) -1- AZONIA - BICICLO -[2.2.2]-OCTANO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2007/007560 del 29 de agosto de 2007.

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el artículo 38 de la mencionada Decisión andina.

TERCERO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 28 de octubre de 2009, el solicitante presentó petición de examen de patentabilidad, en los términos establecidos en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

QUINTO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: *"Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente"*.

SEXTO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado, se realizó el examen de fondo y se requirió al solicitante mediante Oficio No. 9157, notificado el 1 de junio de 2012, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a excepciones a la patentabilidad, reivindicaciones

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 56152

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 09-31228

carencia de novedad y carencia de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 14, 16, 18, 20 d), 21 y 30 de la Decisión 486.

Transcurrido el plazo establecido no se dio respuesta al requerimiento y sugerencias arriba indicados.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención titulada "POLIMORFO DE BROMURO DE (R) - 3 - (2 - HIDROXI - 2,2 - DIFENIL - ACETOXI) -1-(ISOXAZOL - 3 - IL -CARBAMOIL - METIL) -1- AZONIA - BICICLO -[2.2.2]-OCTANO", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Reinaldo Olarte García, en su calidad de apoderado de NOVARTIS AG, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., el 26 Sep 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA
office@olartemoure.com