OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-031232- -00000-0000
Fecha: 2009-03-26 17:11:28 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 90

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000008

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] 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. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1)** Olivier LOHSE; **2)** Stéphanie MONNIER; **3)** Guido JORDINE
Dirección: **1)** Rue des Sapins 18, F-68170 Rixheim Francia; **2)** 6 Le Parc, F-68190 Raedersheim Francia; **3)** Lehener Str. 148, 79106 Freiburg Alemania
Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2) Francesa 3) Alemana

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/059039 Fecha Agosto 30, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/025816 Fecha Marzo 6, 2008

(6) **Título (54)** **FORMA DE CRISTAL POLIMORFICO DE UN DERIVADO DE MALEATO DE INDAN-2-ILAMINO-HIDROXIETIL-QUINOLINONA COMO AGONISTA BETA-ADRENOCEPTOR**

Clasificación Internacional (51) C07D 215/26, A61K 31/4704 A61P 11/00

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Agosto 31, 2006	06119895.8

(9) **Comprobante de pago No.** 09- 22,735 **Fecha** Marzo 24 de 2009

(10) ANEXOS

[X]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[X]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[X]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-026.397
[X]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[X]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[X]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[X]	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.
[X]	Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

[redacted]

No. 09-031232- -00000-0000

Fecha: 2009-03-26 17:11:28 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA [redacted] - 22.[redacted]
FECHA [redacted] MARZO 24 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110361134	20/03/2009	1,684,000.00

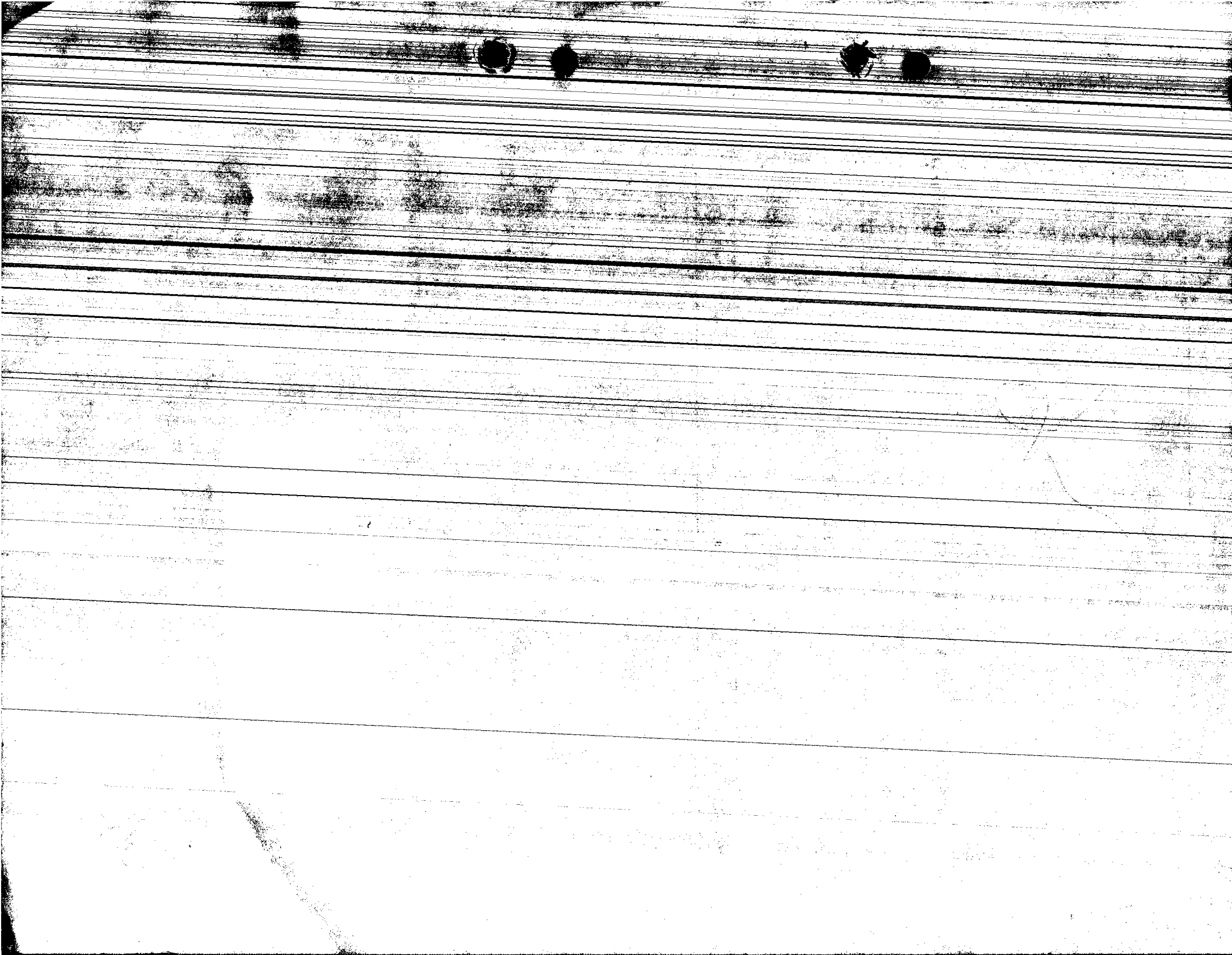
***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	500,000.00
		TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

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.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

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. 8049/135806.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA P

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chalita
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chalita
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 presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

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)

M. Staehelin

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

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

9

X

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 24 Nov. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. 2006 291 / 28 / 059

9. Seal/stamp 10. Signature

Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE-CITY

09/008 10

X

APOSTILLA

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

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: MAUREEN C MCGEE
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. CERTIFICADO CON 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, NEW JERSEY TREASURER
8. No. A352508
9. SELLO: DE
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

Caso 50384

Por la presente certifico que el documento adjunto es copia fiel del documento de cesión orinal del inventor(s) de NOVARTIS AG., de una solicitud de patentes titulada.

COMPUESTOS ORGANICOS

Las cesiones han sido ejecutadas por:

Oliver LOHSE	Junio 6, 2007
Stephanie MONNIER	Junio 7, 2007 y
Guido JORDINE	Junio 11. 2007

Fecha: Enero 12 de 2009

Firmado: Kelly Stritenberger
Firma autorizada

RECONOCIMIENTO

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

El 12 de enero de 2009, personalmente compareció ante mi **Kelly Stritenberger**, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello) (firmado: Maureen C. MCGEE)
Notario Público de New Jersey
Mi comisión vence el 23 de enero de2010

Caso de Patente: 50384

CESIÓN

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

Olivier LOHSE	Residente en Francia	Rue des Sapins 18 68170 Rixheim FR
Stephanie MONNIER	Residente en Francia	6 Le Parc 68190 Raedersheim FR
Guido JORDINE	Residente en Francia	Lehener Str. 148 79106 Freiburg DE

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 titulo 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 titulo 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:

M... RRERO V.
TRAD... OFICIAL
INGLE... ESPAÑOL INGLÉS
REG... NAL DE CIC... 1750 - 1988

COMPUESTOS ORGANICOS

Presentada* en el RO/ el **30 de agosto de 2007**, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional **PCT/EP2007/0590392**, (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 provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el **31 de agosto de 2006** y de acuerdo con las solicitud número **06119895.8**, (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 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

M. ... URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1998

compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 6 de Junio de 2007.
Oliver LOHSE, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 7 de Junio de 2007.
Stephanie MONNIER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 11 de Junio de 2007.
Guido JORDINE, (firma ilegible) L.S.

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "**COMPUESTOS ORGANICOS**" firmada por **Oliver LOHSE, Stephane MONNIER, Guido JORDINE,** ; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	(Firma ilegible)	(Firma ilegible)
Nombre:	Reto Halbeisen	Sabine Zeller
Cargo:	Administrador Profesional	Administrador Profesional
Fecha:	14 de junio de 2007.	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Señor Olivier Lohse, ciudadano Frances, residente en Rixheim, Francia; el Sra. Stephanie Monnier, ciudadano Frances, Residente en Readersheim, Francia; y el Sr. Guido Jordine, ciudadano Aleman, residente en Freiburg, Alemania.

Además, certifico que lo anterior son las firmas autenticas de firmas de la Sra. Sabine Zeller, ciudadana de Ormalingen/BL, Suiza, residente en Gelterkinden/BL, Suiza, y Sr. Reto Halbeisen, ciudadano de Wahlen/BL, Suiza, residente en Laufen/BL, Suiza, ambos actuando por **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, como residentes, ambas con firmas conjunta poseedoras.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 18 días del mes de Junio de 2007

(Firma) Ilegible

Leg.Prot.Nr. 200/2007

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1986

09/008 14

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. A352508

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

Certificate Number: 113534423
Verify this certificate online at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Columbia 15

Case 50384

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;

Olivier LOHSE	**June 6, 2007**
Stephanie MONNIER	**June 7, 2007** and
Guido JORDINE	**June 11, 2007**

Date: January 12, 2009

Kelly Stritenberger
Duly authorized signatory

ACKNOWLEDGEMENT

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

On this 12th 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)

MAUREEN C. McGEE
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires Jan. 23, 2010

BRIAN C. MAHER
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires Jan. 22, 2010

ASSIGNMENT

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

Olivier LOHSE	citizen of France	Rue des Sapins 18 68170 Rixheim FR
Stéphanie MONNIER	citizen of France	6 Le Parc 68190 Raedersheim FR
Guido JORDINE	citizen of Germany	Lehener Str. 148 79106 Freiburg DE

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 on 30 August, 20 07, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2007/058372) 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, patent application filed on August 31, 2006 and accorded Application Number 06119895.8, (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 6th day of June, 2017

Olivier Lohse L.S.

Name: Olivier LOHSE

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

Executed this 7th day of June, 2007.

X Stephanie 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

Executed this 11th day of June, 2007.

X _____ L.S.

Name: Guido JORDINE

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

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "ORGANIC COMPOUNDS" signed by Olivier LOHSE, Stéphanie MONNIER, Guido JORDINE ; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :		
Name :	Reto Halbeisen	Sabine Zeller
Function :	IP Admin. Expert	IP Admin. Expert
Date:	14.06.07	

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Olivier Lohse**, French citizen, residing in Rixheim, France; of **Ms. Stéphanie Monnier**, French citizen, residing in Raedersheim, France; and of **Dr. Guido Jordine**, German citizen, residing in Freiburg, Germany.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. Sabine Zeller**, citizen of Ormalingen/BL, Switzerland, residing in Gelterkinden/BL, Switzerland, and **Mr. Reto Halbeisen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen/BL, 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 18th (eighteenth) day of June 2007 (twothousandandseven)

S. Burkhardt, Not.

Leg.Prot.Nr. 209 /2007

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/025816 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 215/26 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/059039

(22) International Filing Date: 30 August 2007 (30.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06119895.8 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)*: LOHSE, Olivier [FR/FR]; Rue des Sapins 18, F-68170 Rixheim (FR). MONNIER, Stéphanie [FR/FR]; 6 Le Parc, F-68190 Raedersheim (FR). JORDINE, Guido [DE/DE]; Lehener Str. 148, 79106 Freiburg (DE).

(74) Agent: STUART, Graham; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

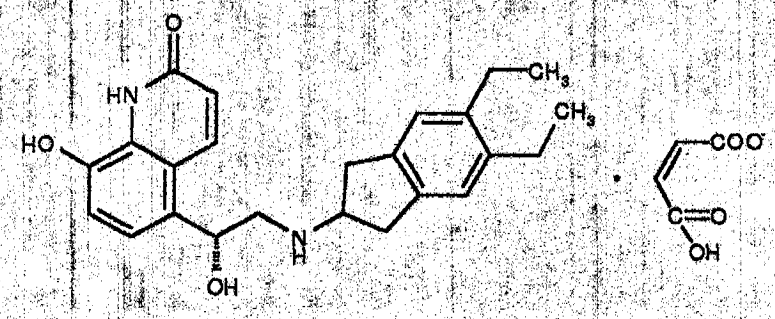
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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: POLYMORPHIC CRYSTAL FORM OF A INDAN-2-YLAMINO-HYDROXYETHYL-QUINOLINONE MALEATE DERIVATIVE AS BETA-ADRENOCEPTOR AGONIST



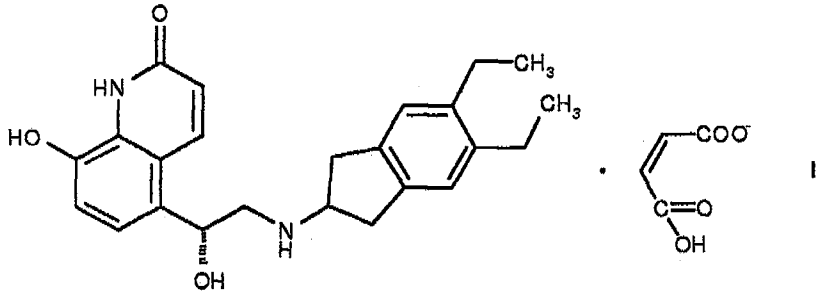
(57) Abstract: New polymorphic crystal form of (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8- hydroxy-1H -quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha that is useful in the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases. A method for preparing crystal form Qalpha is also described.

WO 2008/025816 A1

POLYMORPHIC CRYSTAL FORM OF A INDAN-2-YLAMINO-HYDROXYETHYL-QUINOLINONE MALEATE DERIVATIVE AS BETA-ADRENOCEPTOR AGONIST

This invention relates to a new polymorphic crystal form of (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha and methods for preparing same.

The compound (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate has the chemical structure of formula I



I

(R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate, herein the "compound of formula I" is a potent beta-2 adrenoceptor agonist and effective bronchodilator. Its rapid onset of action and prolonged stimulating action on the β_2-adrenoceptor, e.g. for 24 hours or longer, means it is especially suitable for the treatment of respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The compound of formula I is prepared by the processes described in international patent applications WO 2000/75114 and WO 2005/123684, the contents of which are 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 Qalpha. This crystal form has very good stability, facilitating its use in the preparation of pharmaceutical dosage forms. It is, for example, less prone to degradation or conversion than the amorphous form on storage. There is also a change in solubility behaviour in comparison to the amorphous part, i.e. lower kinetic of dissolution.

Accordingly, the present invention provides in one aspect crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha.

In a second aspect the invention provides crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha characterised by a melting point, by Differential Scanning Calorimetry, of about 192°C with simultaneous decomposition.

In a third aspect the invention provides crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate in crystal form Qalpha having the following characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees ± 0.2°) in the X-ray diffraction pattern thereof: 5.3 °, 10.1 °, 12.7 °, 16.4 °, 20.0 ° and 25.8°.

In a fourth aspect the invention provides a pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, an effective amount of crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha, 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)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha 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)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha which comprises crystallising (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate from a solution thereof in ethanol ALI.

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 described a disordered 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 of 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 Qalpha" contains ≤ about 1 % (w/w) of another form.

"Ethanol ALf" as used herein is denaturated ethanol, more specifically comprising 90% ethanol, 5% water and 5% isopropanol.

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 Qalpha.

Figure 2 is an X-ray diffraction pattern for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate.

Figure 3 is a Raman spectrum for crystal form Qalpha.

Figure 4 is a Raman spectrum for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate.

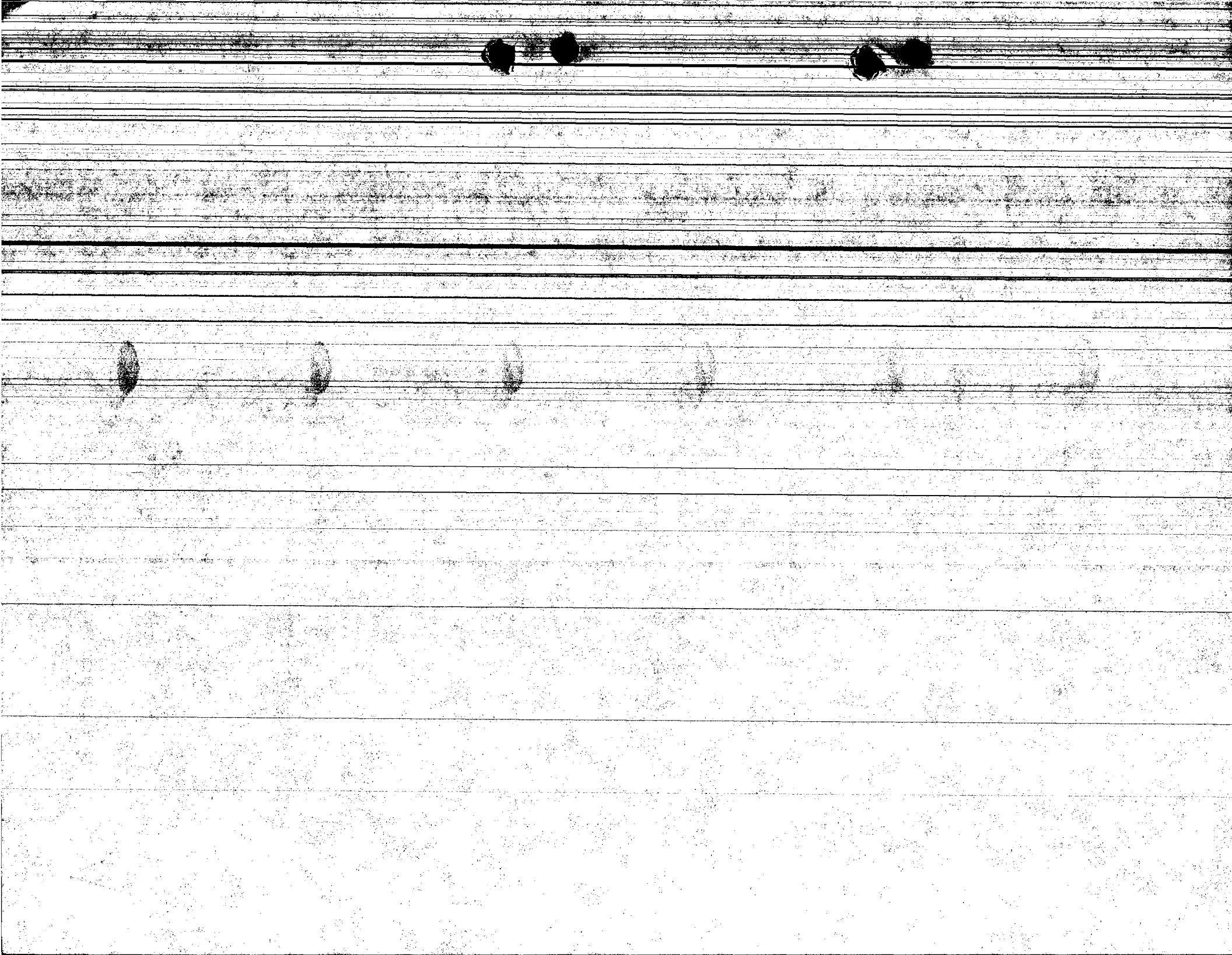


Figure 5 is an IR spectrum for crystal form Qalpha.

Figure 6 is an IR spectrum for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate.

The present invention provides crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha.

The compound of formula I in its partially amorphous form may be prepared in accordance with the method given in Example 21 of international patent application WO 2000/75114. This involves reacting (R)-8-benzyloxy-5-oxiranylcarbostyril with 5,6-diethyl-indan-2-ylamine to give 8-benzyloxy-5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-IH-quinolin-2-one, subjecting the latter to a deprotecting reaction to replace the benzyl group by hydrogen, and recovering the resultant compound as a maleate salt. (R)-8-benzyloxy-5-oxiranyl-carbostyril may be prepared as described in WO 1995/25104. 5,6-Diethyl-indan-2-ylamine may be prepared as described in WO 2003/76387.

However the compound of formula I is preferably prepared in accordance with the method described in international patent application WO 2005/123684, wherein the aforementioned 8-benzyloxy-5-(R)-oxiranyl-(1H)-quinolin-2-one intermediate is prepared by an asymmetric hydrogenation process.

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 could 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 the addition of water to an ethanolic solution of the amorphous compound.

Crystal form Qalpha may be prepared by crystallising the compound of formula I from a solution thereof in ethanol ALI (90% ethanol, 5% water, 5% isopropanol), for example by equilibrating the compound in that solvent over 3 days at 25° C ± 01, or analogously such as hereinafter described in Example 1. The crystallisation may be induced by, for example, cooling a supersaturated solution of the compound of formula I in the solvent, or by adding to the solution of the compound of formula I a solvent in which the compound of formula I is

less soluble. The starting solution of the compound of formula I may be at ambient or elevated (up to reflux) temperature.

It is preferred to add "seeds" of crystalline material to the solution in order to induce crystallization.

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 Qalpha 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.

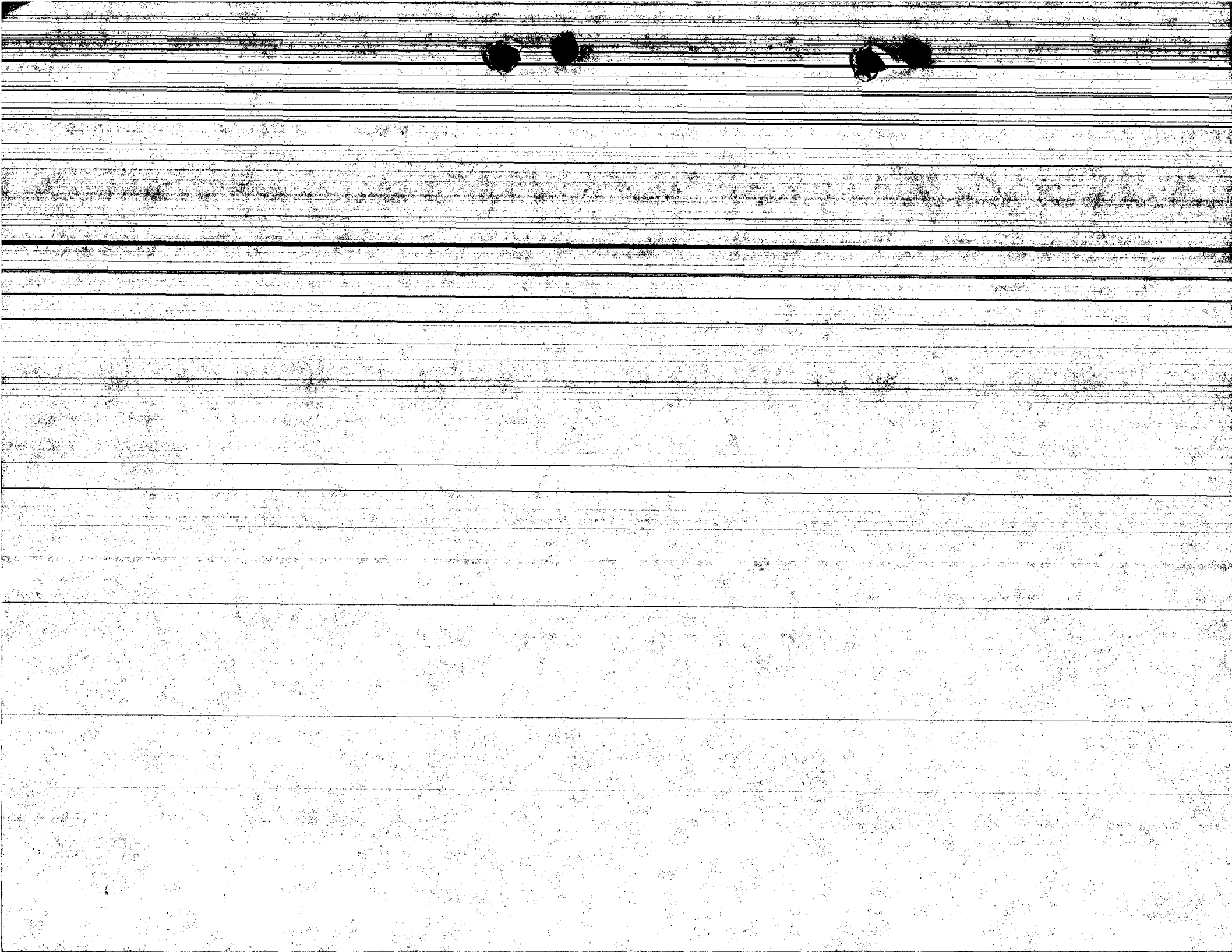
Amorphous parts can be converted into the crystalline form by suitable art-known methods.

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

Crystal form Qalpha has a melting point, by Differential Scanning Calorimetry, of about 192°C with simultaneous decomposition, for example at a heating rate of 10 K/min.

Crystal form Qalpha has the characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees ± 0.2°) 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 ± 0.2°) at 5.3 °, 10.1 °, 12.2 °, 12.7 °, 12.9 °, 16.4 °, 20.0 °, 23.4 °, 24.5 °, 25.8°, 26.8 °, 28.8° and 29.7°. The peaks at 5.3 °, 10.1 °, 12.7 °, 16.4 °, 20.0 ° and 25.8° are the predominant peaks. The strongest diffraction peak is at 5.3°. The X-ray diffraction pattern for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate is shown in Figure 2 and is clearly distinguishable from the XRPD pattern of crystal form Qalpha.

Crystal form Qalpha can be characterised by its FT-Raman spectrum. The FT-Raman spectrum of crystal form Qalpha is shown in Figure 3. This is described in more detail in Example 3. The FT-Raman spectrum for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate is shown in Figure 4 and is clearly distinguishable from the FT-Raman spectrum of crystal form Qalpha.



Crystal form Qalpha can be characterised by its FT-IR spectrum. The FT-IR spectrum of crystal form Qalpha is shown in Figure 5. This is described in more detail in Example 4. The FT-IR spectrum for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate is shown in Figure 6 and is clearly distinguishable from the FT-IR spectrum of crystal form Qalpha.

Crystal form Qalpha can be characterised by its crystallographic data as described in Example 5 and by its crystal packing as described in Example 6.

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

A second crystal form of the compound of formula I, namely qbeta, has been obtained by crystallising the compound from a solution thereof in tetrahydrofuran (THF) in water (1/1 V/V) at 80° C ± 01, but this is not pure. It contains crystal form Qalpha. Crystal form qbeta was also obtained on one occasion by crystallising the compound from the same solution at 25° C ± 01, as indicated by the presence of a small peak at 3.8° in the XRPD pattern. However it was not possible to reproduce this. A strong similitude of X-ray diffraction pattern was observed with an anhydrous racemic compound, which suggests that crystal form qbeta is a hydrate form of the racemic compound i.e. a pseudopolymorph.

Given its anti-inflammatory activity, the compound of formula I in crystal form Qalpha is useful in the treatment of inflammatory conditions, particularly inflammatory or obstructive airways diseases. Treatment in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic.

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".)

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 phthinoid 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 Qalpha 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 Qalpha 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, pemphisus, epidermolysis bullosa acquisita, and other inflammatory conditions of the skin.

The compound of formula I in crystal form Qalpha 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, kerato-conjunctivitis 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 Qalpha may also be used for the treatment of cystic fibrosis, pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis.

The compound of formula I in crystal form Qalpha 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 Qalpha 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, accolate, 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-[[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), Arofylline (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 05012253, 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); A2a 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 A2b antagonists such as those described in WO 02/42298 and WO 03/042214.

Such bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, in particular 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.

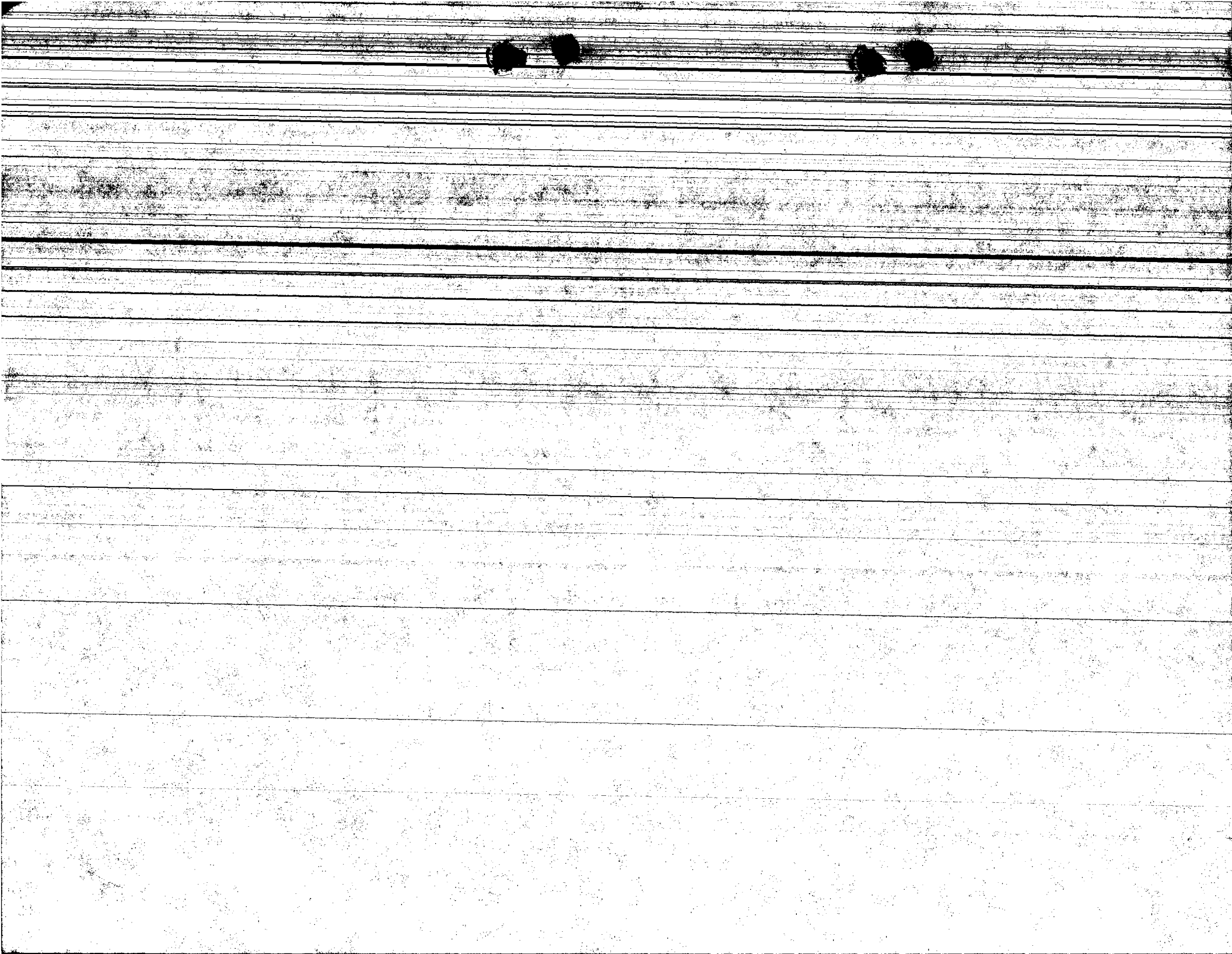
Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist / muscarinic antagonists such as those disclosed in US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 and WO 06/23475.

Suitable antihistaminic/anti-allergic drug substances include acetaminophen, activastine, astemizole, azelastin, bamipin, cetirizine hydrochloride, cexchloropheniramine, chlorophenoxamine, clemastine fumarate, desloratidine, dimenhydrinate, dimetinden, diphenhydramine, doxylamine, ebastine, emedastin, epinastine, fexofenadine hydrochloride, ketotifen, levocetirizine, 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 Qalpha and 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 Qalpha and anticholinergic or antimuscarinic agents, 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 Qalpha as hereinbefore described. In another aspect the invention provides the use of the compound of formula I in crystal form Qalpha for the manufacture of a medicament for the treatment of an inflammatory condition, particularly an inflammatory or obstructive airways disease.

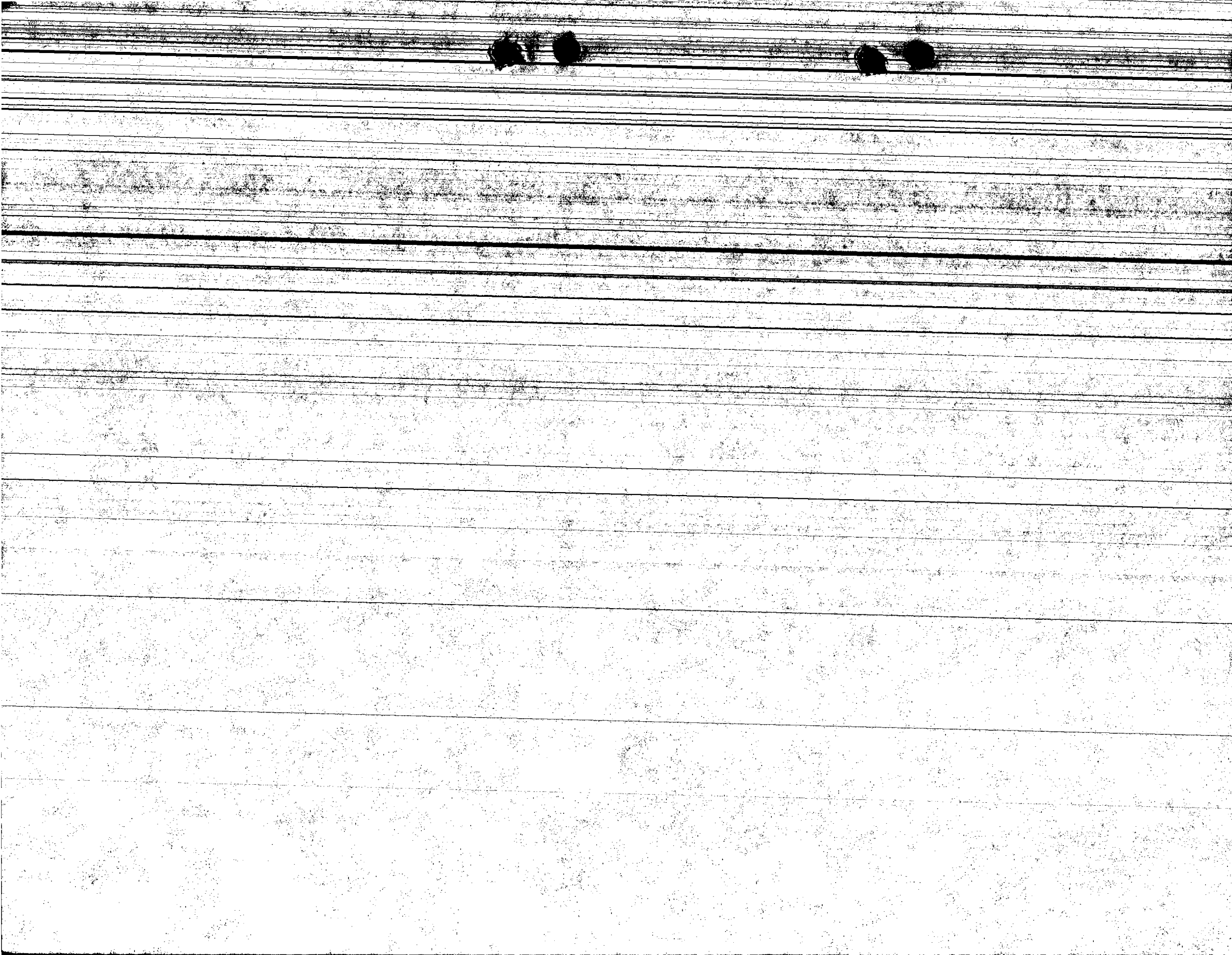


The compound of formula I in crystal form Qalpha may be administered by any appropriate route, e.g. orally, for example in the form of a tablet or capsule; parenterally, for example intravenously; by inhalation, for example in the treatment of inflammatory or obstructive airways disease; intranasally, 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 Qalpha 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 Qalpha 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 Qalpha 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 Qalpha 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 Qalpha in inhalable form; (C) a pharmaceutical product comprising the compound of formula I in crystal form Qalpha in inhalable form in association with an



inhalation device; and (D) an inhalation device containing the compound of formula I in crystal form Qalpha 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 Qalpha 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 Qalpha

50 mg (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate prepared by the process described in international patent application WO 05/123684 is equilibrated in 1 ml ethanol ALI (90% ethanol, 5% water, 5% isopropanol) over 3 days at 25 °C ± 0.1. The product is filtered and dried for 10 minutes in the air. The compound of formula I is obtained in the form of white crystals.

Example 2

Characterisation of crystal form Qalpha by X-ray powder diffraction

The X-ray diffraction pattern of crystal form Qalpha 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 Qalpha

2θ (°)	d-spacings (Å)	Relative Intensity
5.3	16.3	Strong
10.1	8.7	Medium
10.9	8.1	Low
11.3	7.8	Low
12.2	7.2	Medium
12.7	6.9	Medium
12.9	6.8	Medium
16.4	5.3	Medium
16.8	5.2	Low
17.8	4.9	Low
20.0	4.4	Medium
21.6	4.1	Low
22.0	4.0	Low
22.8	3.8	Low
23.4	3.7	Medium
23.6	3.7	Low
24.5	3.6	Medium
25.8	3.4	Medium
26.8	3.3	Medium
27.5	3.2	Low
27.9	3.1	Low
28.8	3.0	Medium
29.7	2.9	Medium
32.1	2.7	Low

The XRPD pattern shows a strong diffraction peak at 5.3°.

The X-ray diffraction pattern for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate obtained using the same diffractometer with alpha radiation source is shown in Figure 2.

Example 3

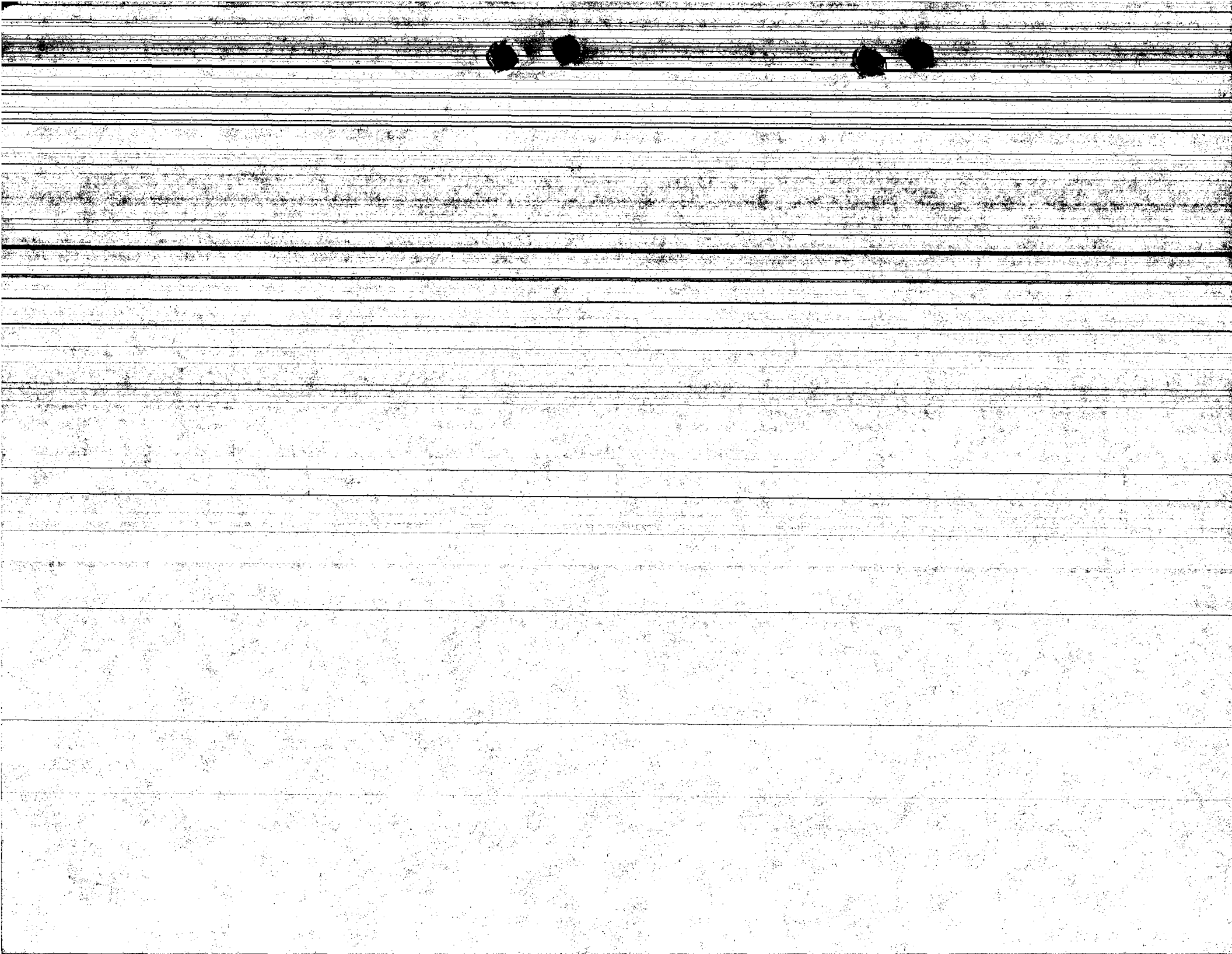
Characterisation of crystal form Qalpha by Raman spectroscopy

The FT-Raman spectrum of crystal form Qalpha 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 in Table 2 below by the reflection lines and intensities of the most important lines.

TABLE 2

FT-Raman spectral lines and intensities for crystal form Qalpha

Range/ cm^{-1}	cm^{-1}
3100-3000	3050, 2971, 2926,



	2874
1700 -1400	1691, 1665, 1619, 1568
1300-1000	1062
880-800	880-790
740-710	(735) 711

The FT-Raman spectrum for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate obtained using the same spectrometer is shown in Figure 4.

Example 4

Characterisation of crystal form Qalpha by IR spectroscopy

The FT-IR spectrum of crystal form Qalpha 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 3391, 3346, 2966, 2873, 1876, 1665, 1603, 1481, 1385, 1282, 1247, 1227, 1150, 1084, 1033, 872, 833, 657, 591 cm^{-1}.

The IR-Raman spectrum for amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate obtained using the same spectrometer is shown in Figure 6.

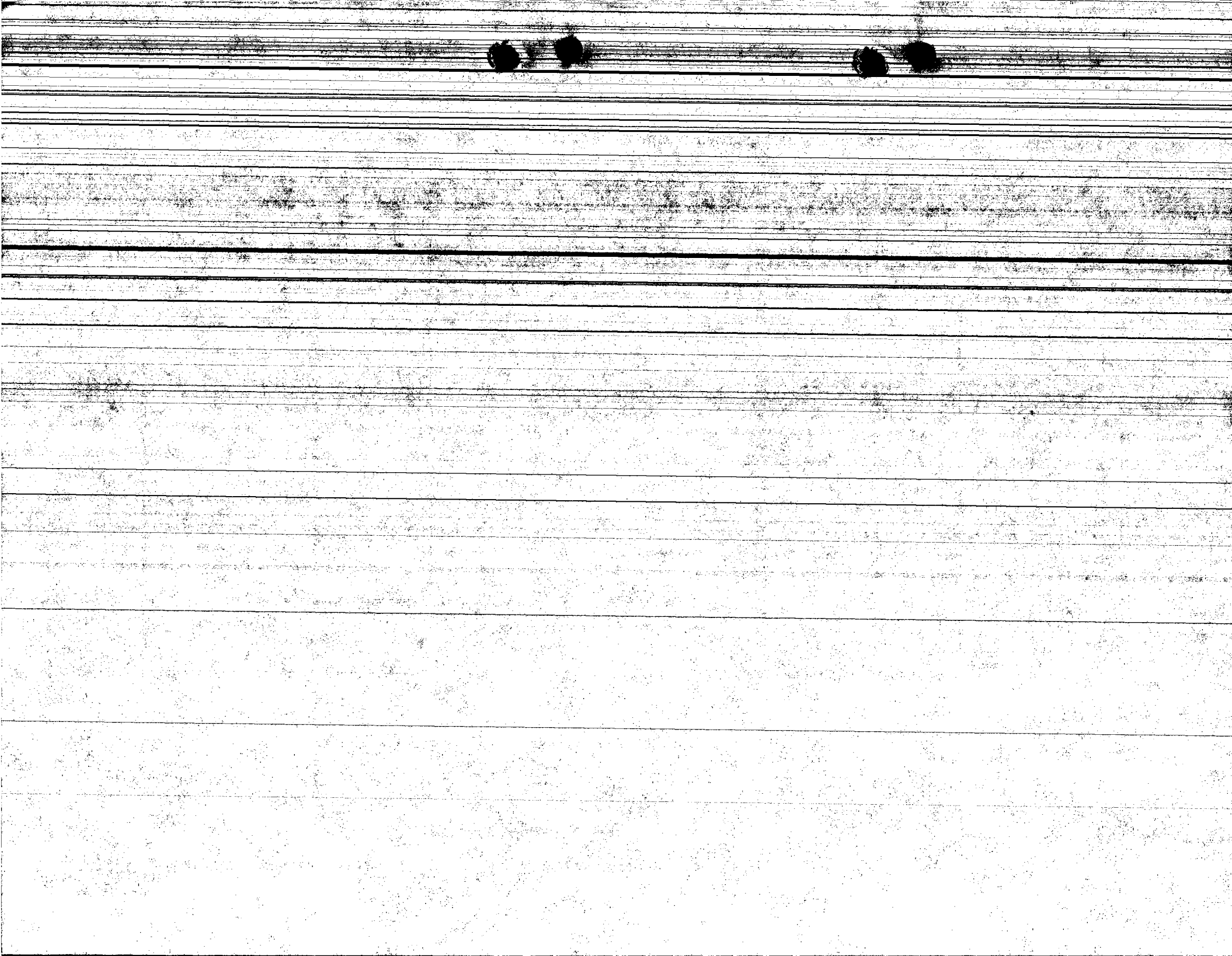
Example 5

Characterisation of crystal form Qalpha by its crystallographic data

Crystal form Qalpha prepared in accordance with Example 1 has the crystallographic data given in Table 3 below.

TABLE 3
Crystallographic data for crystal form Qalpha

Cell content	$C_{56}H_{64}N_4O_{14}$
Mw	508.56
system	Triclinic
space group	P1
a, Å	8.867(2)
b, Å	9.761(2)
c, Å	16.696(2)
α, °	102.60(1)
β, °	94.19(1)
γ, °	113.24(2)
V, Å3	1275.3(4)
Z	2



calc, g/cm³	1.324
R	0.070

Example 6

Characterisation of crystal form Qalpha by its crystal-packing pattern

The crystal packing of Qalpha consists of (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one cations and maleate anions held together by H-bonds and electrostatic forces. Distances and angles of H-bonds have the characteristics shown in Table 4.

TABLE 4
Crystal-packing data for crystal form Qalpha

Bond	Bond distance
O2 ... O72	2.601 Å
O3 ... O1	2.683 Å
N4 ... O62	2.760 Å
N4 ... O61	2.810 Å
O32 ... O60	2.665 Å
O33 ... O3	2.835 Å
N34 ... O70	2.787 Å
N34 ... O73	2.835 Å
N35 ... O33	2.962 Å
O63 ... O61	2.472 Å
O71 ... O73	2.431 Å

Bond	H-bond angle
O2-H ... O72	166°
O3-H ... O1	170°
N4-H ... O62	158°
N4-H ... O61	155°
O32-H ... O60	138°
O33-H ... O3	174°
N34-H ... O70	154°
N34-H ... O73	152°
N35-H ... O33	161°
O63-H ... O61	161°
O71-H ... O73	155°

Alternating columns of indane moieties and lines of quinolone fragments can be observed. From 12 available hydrogen atoms, 11 are involved in H-bonds. Only N5 is not participating.

Example 7

Characterisation of crystal form Qalpha by scanning electron microscopy

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

Example 8

Physico-chemical stability comparison

Samples of crystal form Qalpha and amorphous (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate are stress tested before and after storage for 1 month to provide for physico-chemical stability comparison.

In a first test the samples are stored at 60°C in an open container with a relative humidity < 30%. In a second test the samples are stored at 60°C in an open container with a relative humidity of about 75%. The results are shown in Tables 5 and 6 below respectively.

The tests determine (a) purity and (b) assay as determined by high performance liquid chromatography (HPLC) using HP1100 from Agillent with a YMC-packs ODS-AQ 3 µm column; (c) identity of the material as determined by the X-ray diffraction pattern measured using a SCINTAG™ X-ray diffractometer with a CuK alpha radiation source (45 kV, 40 mA); and (d) moisture content determined using a TGA851e Mettler Toledo STAR System thermogravimetry analysis balance with nitrogen flow 50 ml/min.

TABLE 5

Stress testing: 1 month, 60°C open (R.H. < 30% R.H.)

	Qalpha	Amorphous
Related substances (HPLC)		
Initial	0.23%*	0.22%#
1 month	0.25%	4.3%
Assay (HPLC)		
Initial	100.2%*	99.7%#
1 month	98.8%	91.5%
XRPD		
Initial	Qalpha*	Amorphous#
1 month	Qalpha	Amorphous
TG		
Initial	0.07%*	1.8%#
1 month	< 0.05%	0.74%

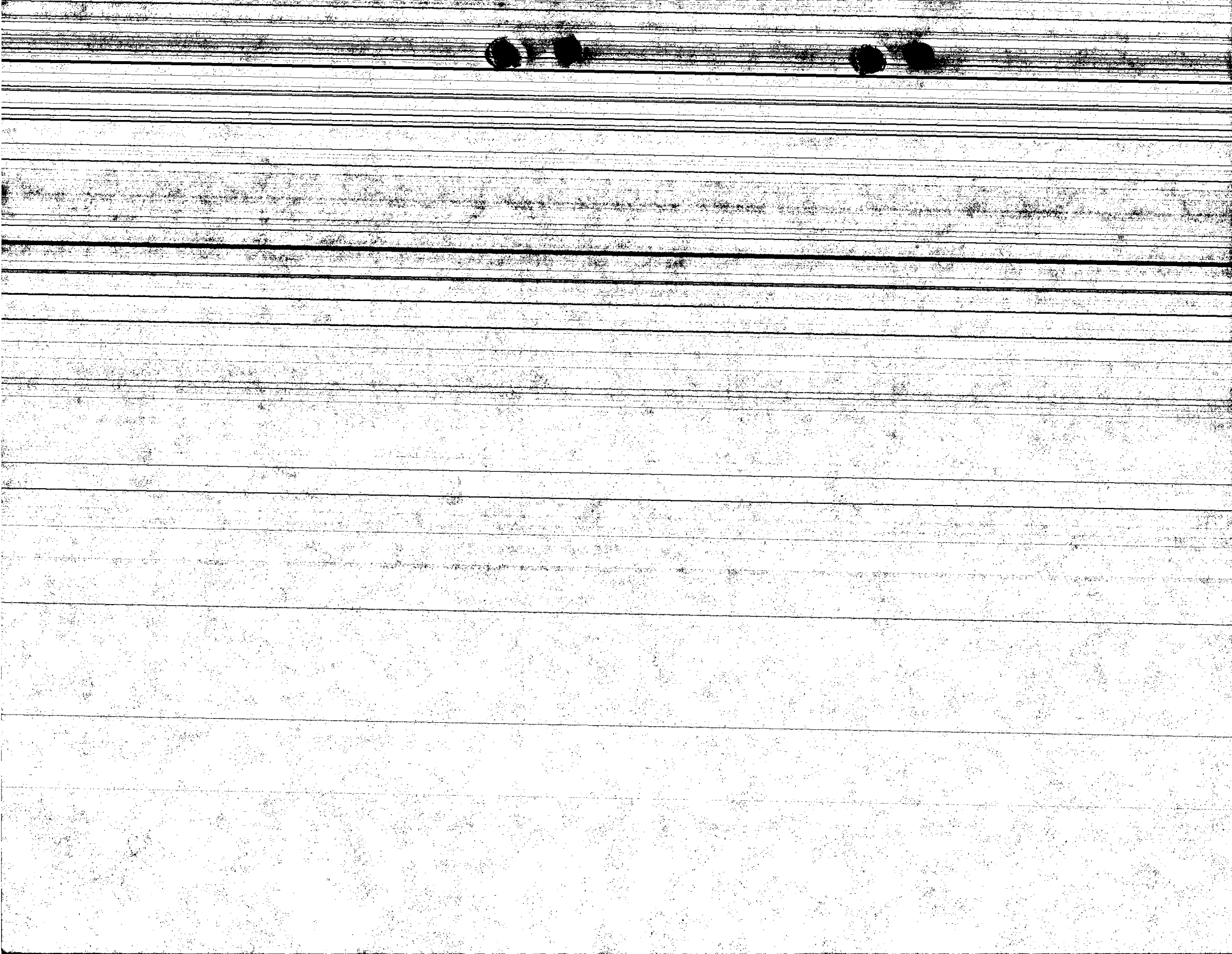
* Taken from release analysis
# Taken from recontrol analysis

TABLE 6

Stress testing: 1 month, 60°C/75% RH open

	Qalpha	Amorphous
Related substances (HPLC)		
Initial	0.23%*	0.22%#
1 month	0.26%	0.73%
Assay (HPLC)		
Initial	100.2%*	99.7%#
1 month	99.5%	98.9%
XRPD		
Initial	Qalpha*	Amorphous#
1 month	Qalpha	Qalpha
TG		
Initial	0.07%*	1.8%#
1 month	< 0.05%	0.23%

* Taken from release analysis
# Taken from recontrol analysis



CLAIMS

1. Crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha.

2. Crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha characterised by a melting point, by Differential Scanning Calorimetry, of about 192°C with simultaneous decomposition.

3. Crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated in crystal form Qalpha having the following characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees ± 0.2°) in the X-ray diffraction pattern thereof: 5.3 °, 10.1 °,
12.7 °, 16.4 °, 20.0 ° and 25.8°.

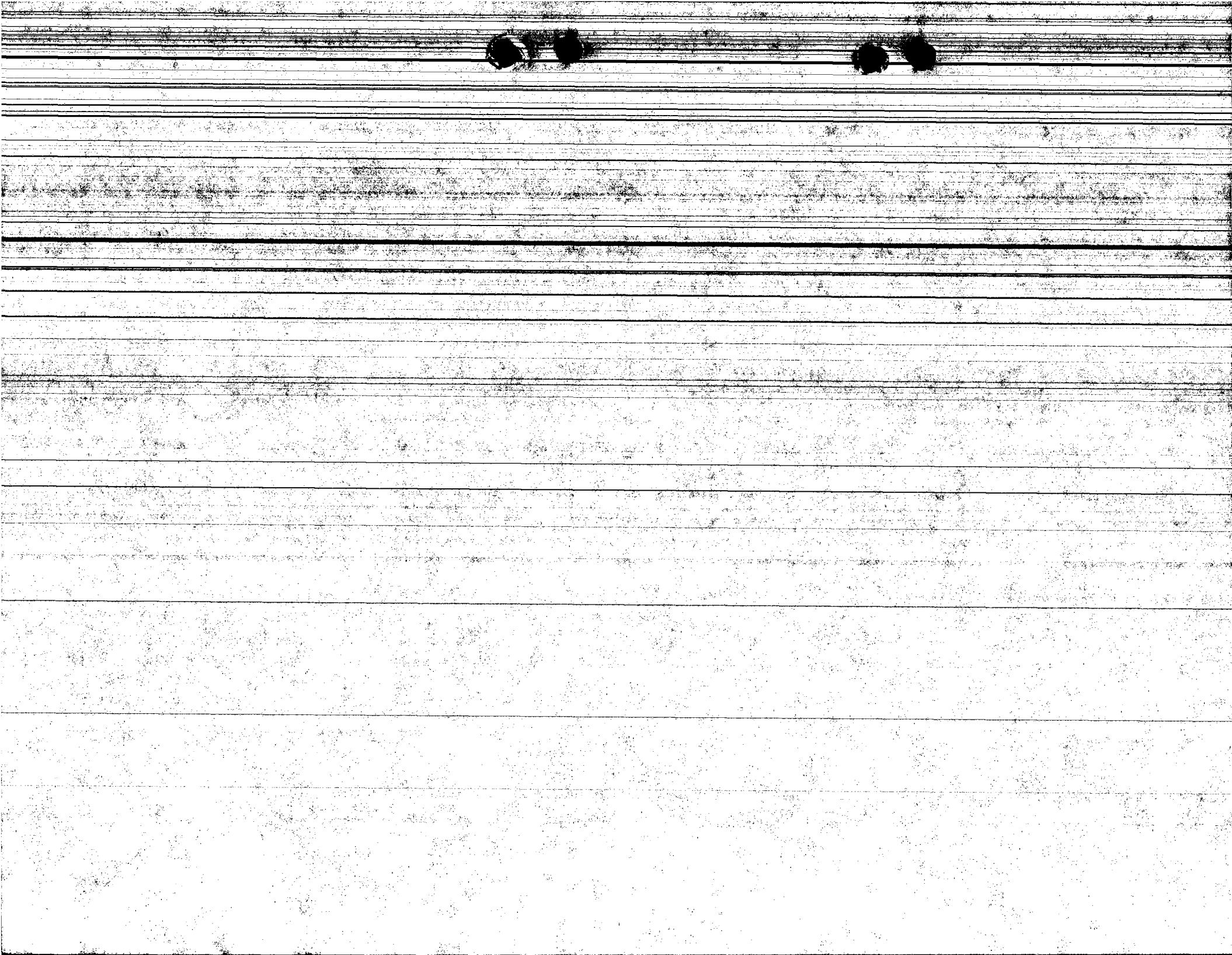
4. Crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate according to claim 3, that also has the following characteristic diffraction lines (2θ in angular degrees ± 0.2°) in the X-ray diffraction pattern thereof: 12.2 °, 12.9 °, 23.4 °, 24.5 °, 26.8 °, 28.8° and 29.7°.

5. Crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate 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)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha, 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.



9. The use of crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha for the preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory or obstructive airways disease.

10. A method of preparing crystalline (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate designated crystal form Qalpha which comprises crystallising (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one maleate from a solution thereof in denaturated ethanol comprising 90% ethanol, 5% water and 5% isopropanol.

FIG 1

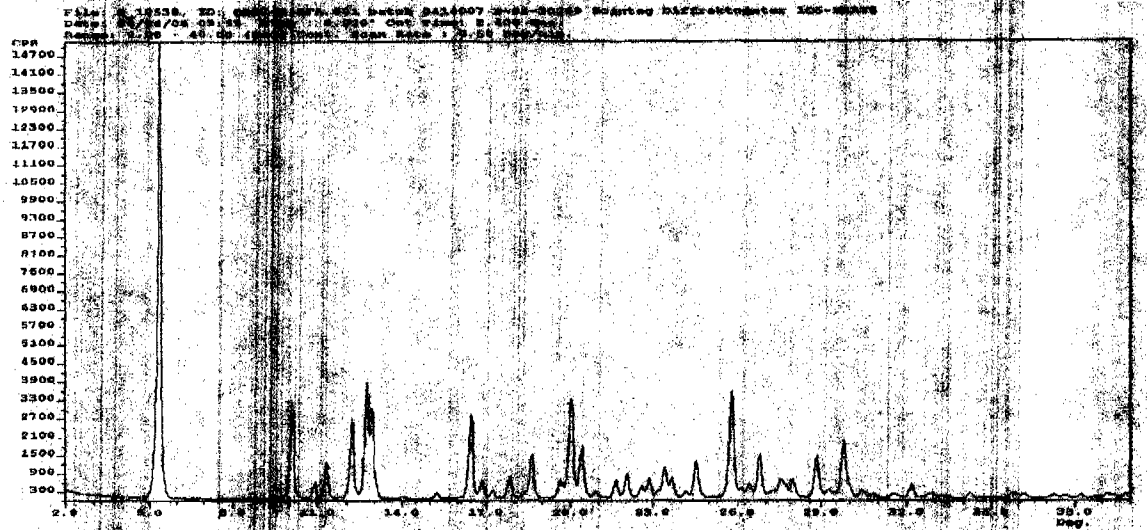


FIG 2

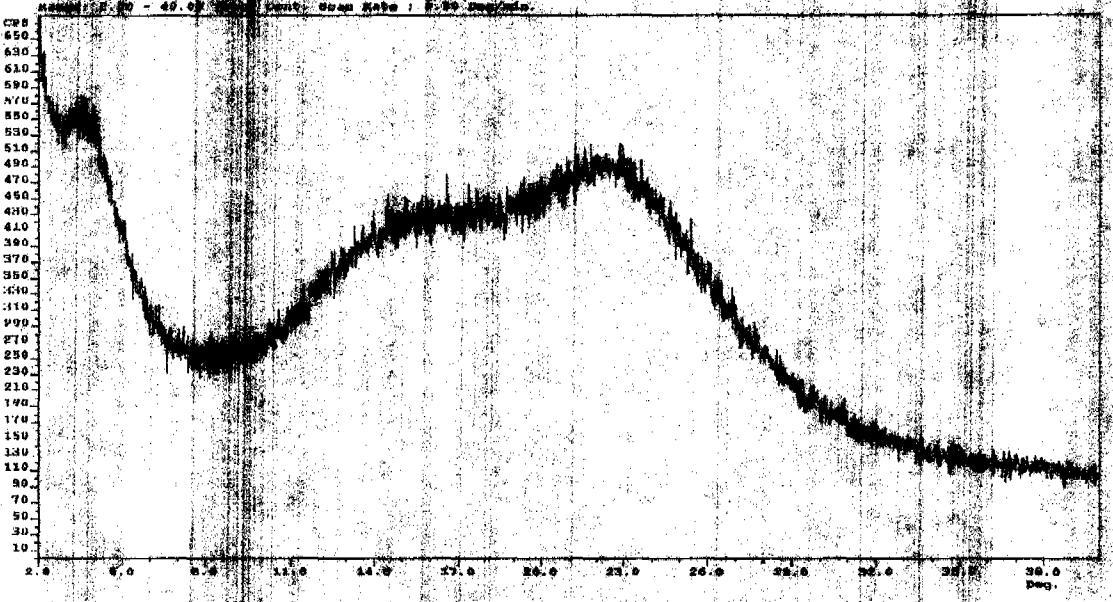


FIG 3

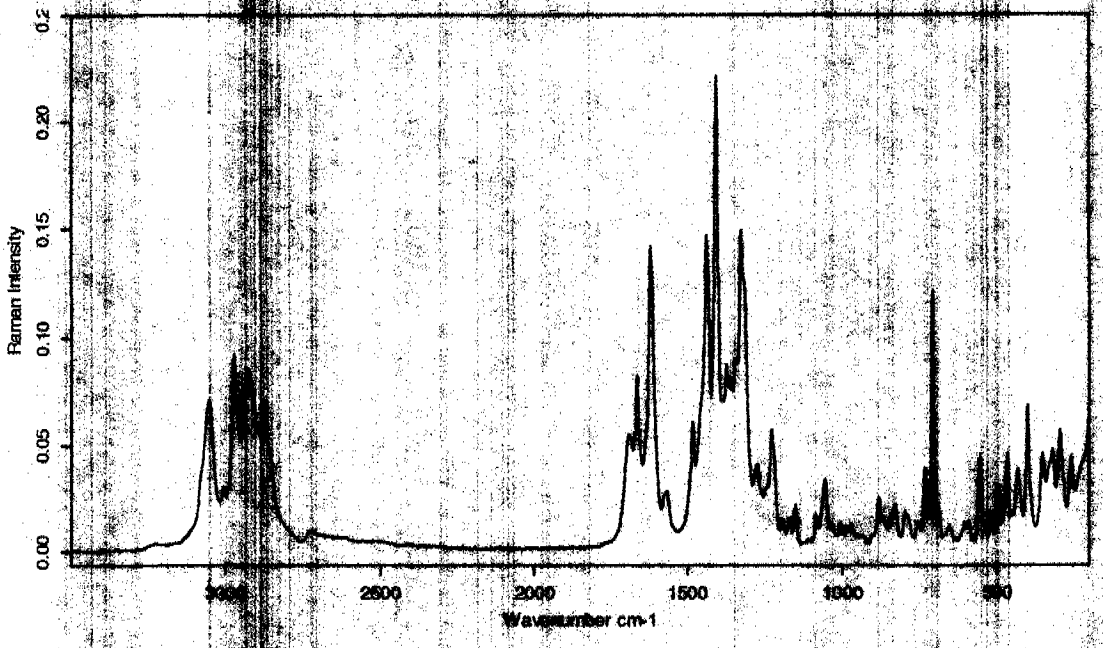

Raman Intensity
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
2500
2000
1500
1000
Wavenumber cm-1

FIG 4

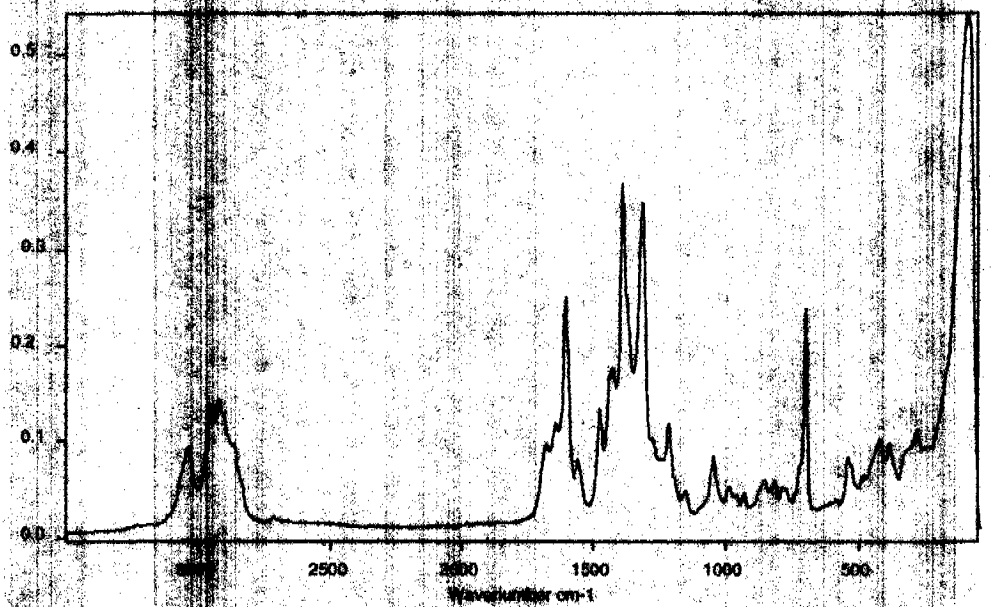

0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumber cm-1

FIG 5

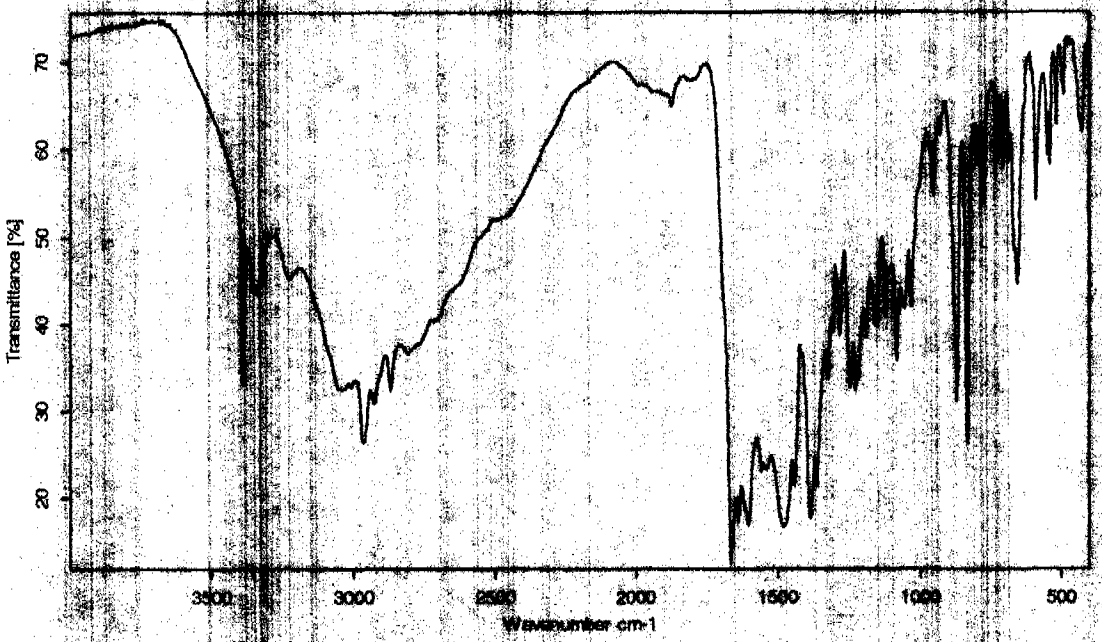
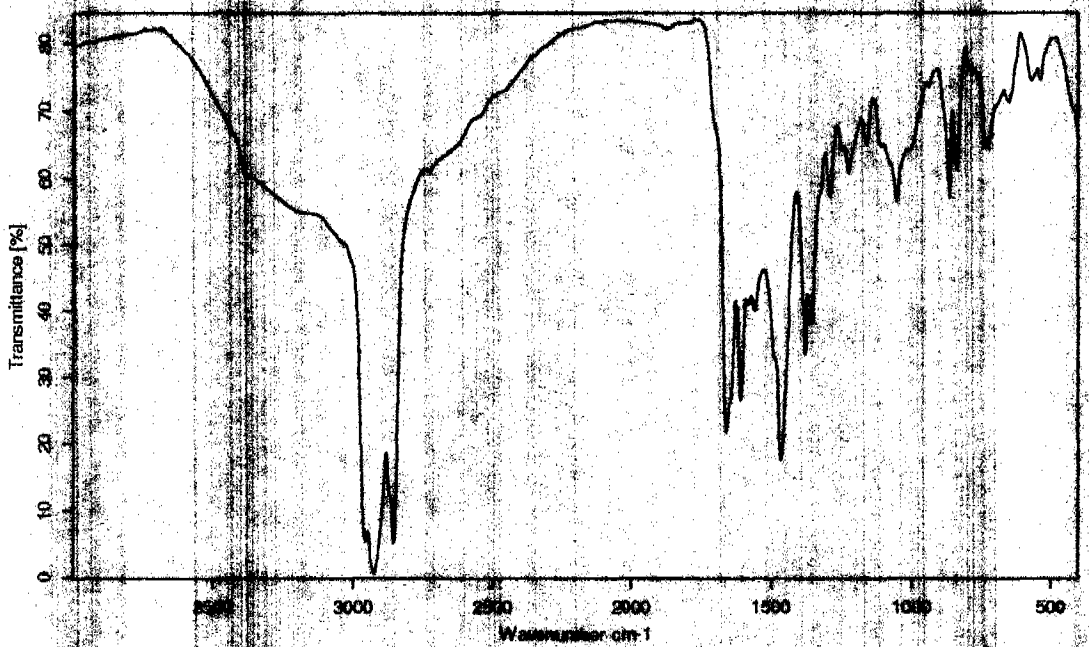

Transmittance [%]
70
60
50
40
30
20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumber cm-1

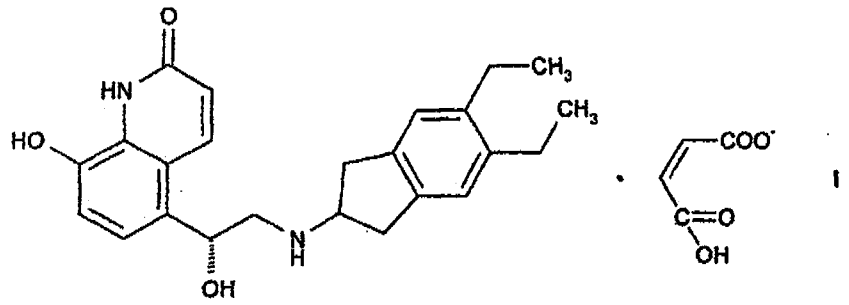
FIG 6


Transmittance [%]
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumber cm-1

FORMA DE CRISTAL POLIMORFICO DE UN DERIVADO DE MALEATO DE INDAN-2-ILAMINO-HIDROXIETIL-QUINOLINONA COMO AGONISTA BETA-ADRENOCEPTOR

Esta invención se refiere a una nueva forma de cristal polimórfica de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, designada como la forma del cristal Qalfa, y a métodos para su preparación.

El compuesto de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona tiene la estructura química de la Fórmula I:



I

El maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, en la presente el "compuesto de la Fórmula I" es un potente agonista del adrenoceptor beta-2, y un broncodilatador efectivo. Su rápido establecimiento de acción y su acción estimulante prolongada sobre el adrenoceptor β_2, por ejemplo durante 24 horas o más, significa que es especialmente adecuado para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (COPD).

El compuesto de la Fórmula I se prepara mediante el proceso descrito en las Solicitudes de Patente Internacionales Números WO 2000/75114 y WO 2005/123684, el contenido de las cuales 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 novedosa del compuesto de la Fórmula I, y se ha designado como la forma de cristal Qalfa. Esta forma de cristal tiene muy buena estabilidad, facilitando su uso en la preparación de formas de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, es menos susceptible a la degradación o a la conversión que la forma amorfa en almacenamiento. También hay un cambio en el comportamiento de solubilidad en comparación con la parte amorfa, es decir, cinética de disolución más baja.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto, el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa.

En un segundo aspecto, la invención proporciona el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-

8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, caracterizado por un punto de fusión, mediante calorimetría de exploración diferencial, de aproximadamente 192°C con descomposición simultánea.

En un tercer aspecto, la invención proporciona el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, en la forma del cristal Qalfa, que tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares ± 0.2°) en el patrón de difracción de rayos-X del mismo: 5.3°, 10.1°, 12.7°, 16.4°, 20.0°, y 25.8°.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, una cantidad efectiva del maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, 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 maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, para 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

para la preparación del maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, el cual comprende cristalizar el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona a partir de una solución del mismo en etanol ALI.

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

"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.

"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, 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).

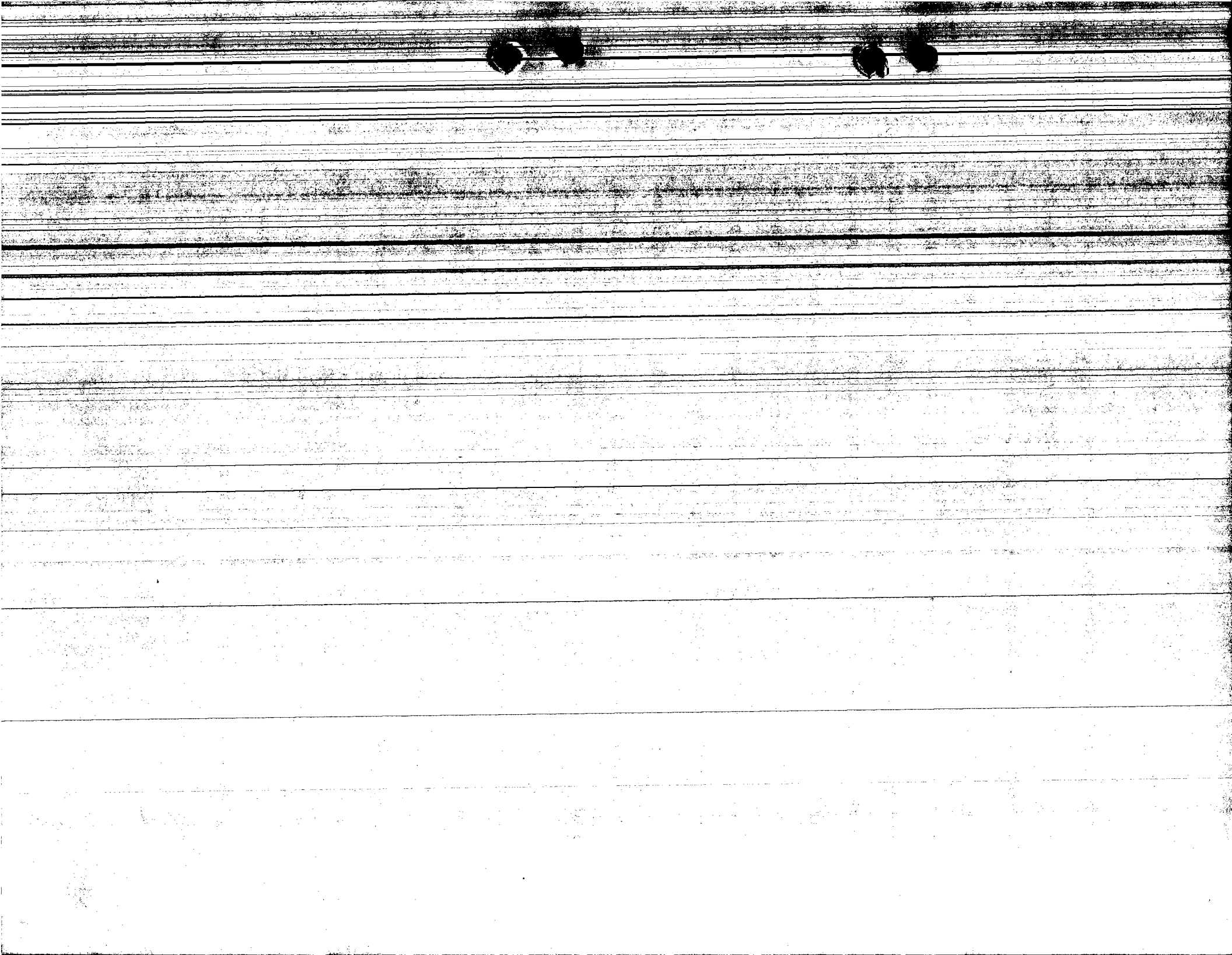
"Cristalográficamente pura", como se utiliza en la presente en relación con una forma de cristal, significa que la forma de cristal contiene cuando mucho aproximadamente el 1 por ciento (peso/peso) de otra forma. Por consiguiente, por ejemplo, la "forma de cristal Qalfa cristalográficamente pura" contiene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

"Etanol ALI", como se utiliza en la presente, es etanol desnaturalizado, más específicamente que comprende el 90 por ciento de etanol, el 5 por ciento de agua, y el 5 por ciento de isopropanol.

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 Qalfa.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos-X para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo.

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

La Figura 4 es un espectro de Raman para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo.

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

La Figura 6 es un espectro IR para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo.

La presente invención proporciona el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa.

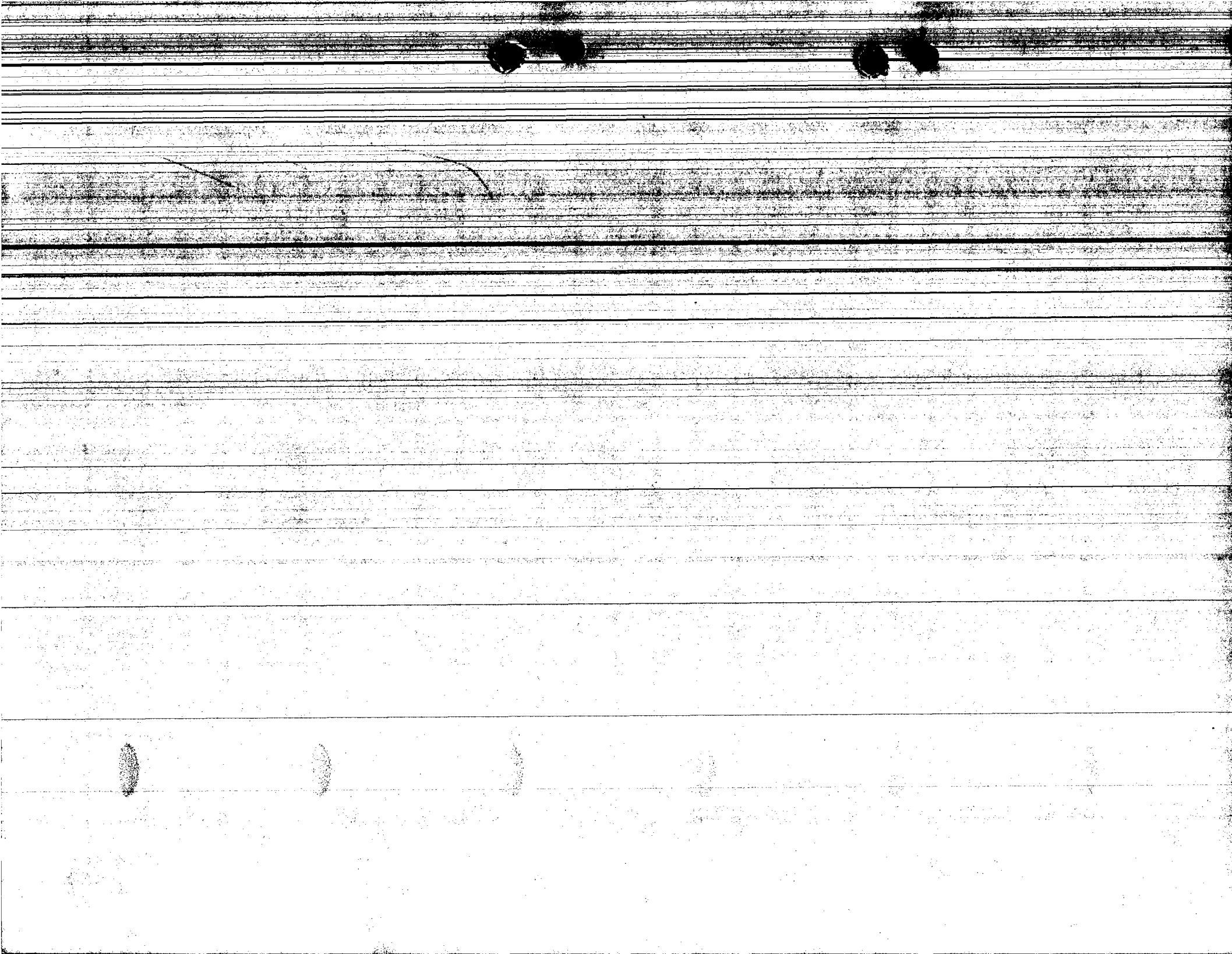
El compuesto de la Fórmula I, en su forma parcialmente amorfa, se puede preparar de acuerdo con el método dado en el Ejemplo 21 de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2000/75114. Esto involucra hacer reaccionar el (R)-8-benciloxi-5-oxiranil-carboestirilo con 5,6-dietil-indan-2-il-amina, para dar la 8-benciloxi-5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-quinolin-2-ona, someter a ésta última a una reacción de desprotección para reemplazar el grupo bencilo por hidrógeno,

y recuperar el compuesto resultante como una sal de maleato. El (R)-8-benciloxi-5-oxiranil-carboestirilo se puede preparar como se describe en la Publicación Internacional Número WO 1995/25104. La 5,6-dietil-indan-2-il-amina se puede preparar como se describe en la Publicación Internacional Número WO 2003/76387.

Sin embargo, el compuesto de la Fórmula I de preferencia se prepara de acuerdo con el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2005/123684, en donde se prepara el intermediario de 8-benciloxi-5-(R)-oxiranil-(1H)-quinolin-2-ona anteriormente mencionado, mediante un proceso de hidrogenación asimétrica.

Aunque la primera recuperación del compuesto de la 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 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 la adición de agua a una solución etanólica del compuesto amorfo.

La forma del cristal Qalfa se puede preparar mediante la cristalización del compuesto de la Fórmula I a partir de una



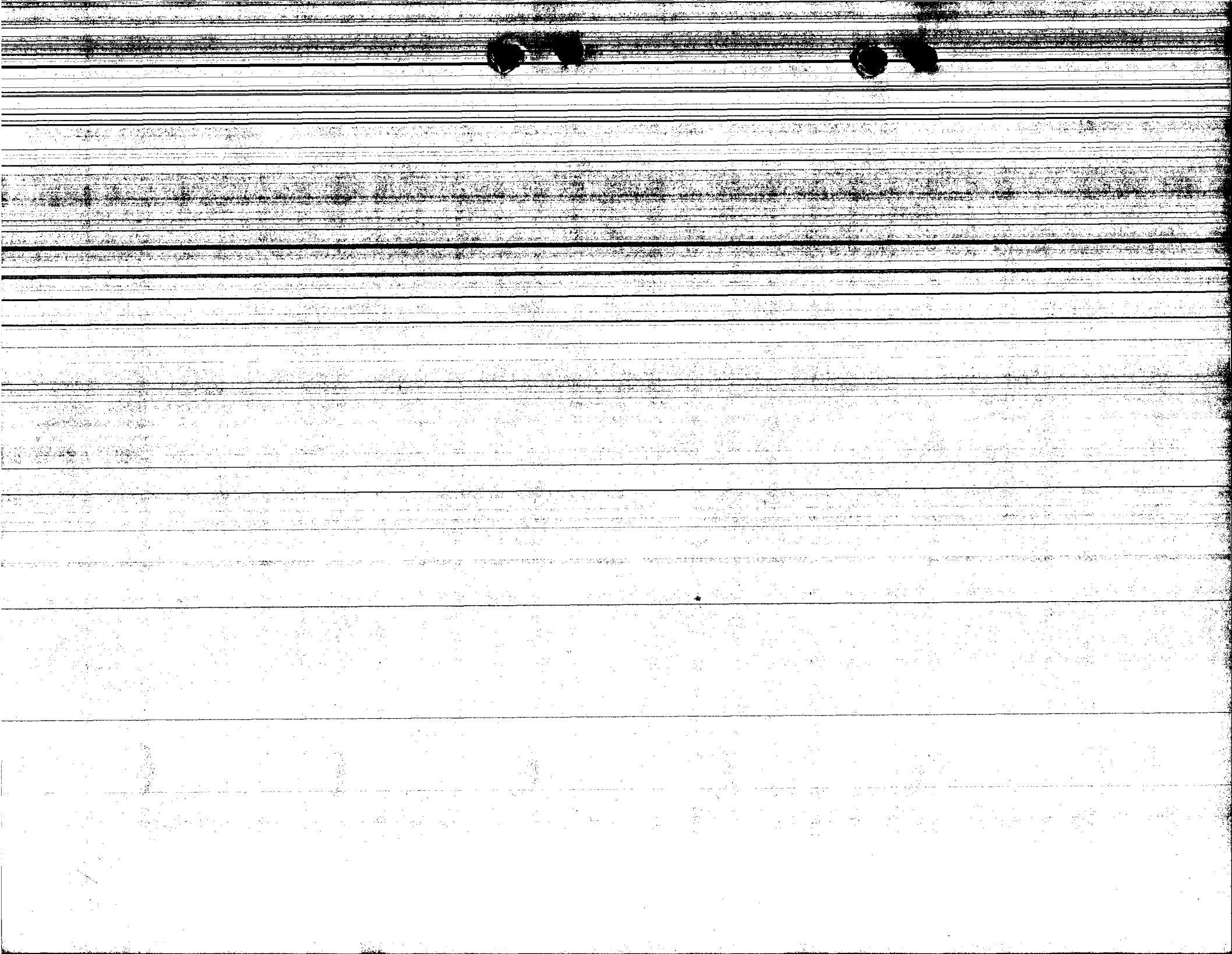
solución del mismo en etanol ALI (90 por ciento de etanol, 5 por ciento de agua, 5 por ciento de isopropanol), por ejemplo, mediante el equilibrio del compuesto en ese solvente durante 3 días a 25°C ± 0.1, o de una manera análoga, tal como se describe posteriormente en la presente, en el Ejemplo 1. La cristalización se puede inducir, por ejemplo, mediante el enfriamiento de una solución súper-saturada del compuesto de la Fórmula I en el solvente, o agregando a la solución del compuesto de la Fórmula I, un solvente en donde el compuesto de la Fórmula I sea menos soluble. La solución de partida del compuesto de la Fórmula I puede estar a temperatura ambiente o elevada (hasta el reflujo).

Se prefiere agregar "semillas" del material cristalino a la solución, con el objeto de inducir la cristalización.

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 Qalfa, el procesamiento se puede llevar a cabo en general empleando los procedimientos conocidos para la separación del cristalizado 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 Qalfa se puede caracterizar en una variedad de maneras.

La forma del cristal Qalfa tiene un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 192°C con descomposición simultánea, por ejemplo a una velocidad de calentamiento de 10°K/minuto.

La forma del cristal Qalfa tiene las líneas de difracción características (2θ en grados angulares ± 0.2°) 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 5.3°, 10.1°, 12.2°, 12.7°, 12.9°, 16.4°, 20.0°, 23.4°, 24.5°, 25.8°, 26.8°, 28.8°, y 29.7°. Los picos a 5.3°, 10.1°, 12.7°, 16.4°, 20.0°, y 25.8°, son los picos predominantes. El pico de difracción más fuerte está a 5.3°. El patrón de difracción de rayos-X para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo se muestra en la Figura 2, y es claramente distinguible del patrón de difracción en polvo de rayos-X de la forma del cristal Qalfa.

La forma del cristal Qalfa se puede caracterizar por su espectro de FT-Raman. El espectro de FT-Raman de la forma del cristal Qalfa se muestra en la Figura 3. Esto se describe con mayor detalle en el Ejemplo 3. El espectro de FT-Raman para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-

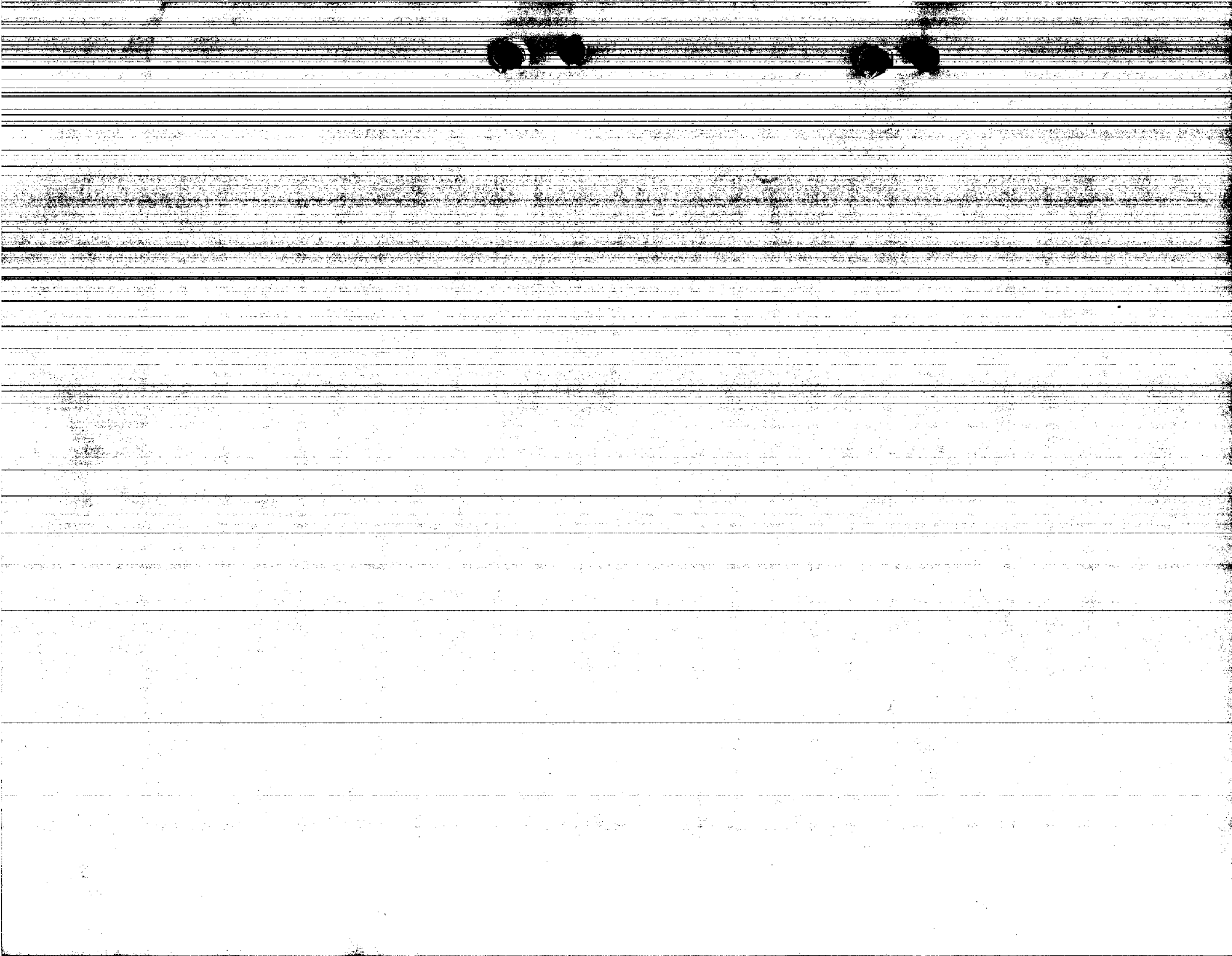
hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo se muestra en la Figura 4, y es claramente distinguible del espectro de FT-Raman de la forma del cristal Qalfa.

La forma del cristal Qalfa se puede caracterizar por su espectro de FT-IR. El espectro de FT-IR de la forma del cristal Qalfa se muestra en la Figura 5. Esto se describe con mayor detalle en el Ejemplo 4. El espectro de FT-IR para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo se muestra en la Figura 6, y es claramente distinguible del espectro de FT-IR de la forma del cristal Qalfa.

La forma del cristal Qalfa se puede caracterizar por sus datos cristalográficos, como se describe en el Ejemplo 5, y por su empaque de cristal como se describe en el Ejemplo 6.

Las muestras de la forma del cristal Qalfa observadas mediante el microscopio de electrones de exploración (SEM) revelan una población de cristales en forma de agujas grandes.

Se ha obtenido una segunda forma de cristal del compuesto de la Fórmula I, es decir, qbeta, mediante la cristalización del compuesto a partir de una solución del mismo en tetrahidrofurano (THF) en agua (1/1, volumen/volumen) a 80°C $\pm$ 0.1, pero no es pura. Contiene la forma del cristal Qalfa. La forma del cristal qbeta también se obtuvo en una ocasión mediante la cristalización del compuesto a partir de la misma solución a 25°C $\pm$ 0.1, como se indica por la presencia de un



pequeño pico a 3.8° en el patrón de difracción en polvo de rayos-X. Sin embargo, no fue posible reproducirlo. Se observó una fuerte similitud del patrón de difracción de rayos-X con un compuesto racémico anhidro, lo cual sugiere que la forma del cristal qbeta es una forma de hidrato del compuesto racémico, es decir, un seudo-polimorfo.

Dada su actividad anti-inflamatoria, el compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa es útil en el tratamiento de condiciones inflamatorias, en particular enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

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 hiper-reactividad 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 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.

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 Qalfa 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.

El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa, también es útil en el tratamiento de condiciones inflamatorias 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, pénfigo, epidermólisis bulosa acquisita, y otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

El compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa 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 Qalfa 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 Qalfa 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 Qalfa 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-dihidro-ergocriptina, 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 esteroidales, 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 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, y WO 05/090345 (incluyendo las sales de adición de ácido fisiológicamente 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); los agonistas de A2a, tales como los descritos en las Patentes Números 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, 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.

Estos fármacos broncodilatadores incluyen agentes anti-colinérgicos o anti-muscarínicos, en particular 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 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.

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 06/23475.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas/anti-alérgicas adecuadas incluyen acetaminofeno, activastina, astemizol, azelastina, bamipina, clorhidrato de cetirizina, cexclorofeniramina, clorofenoxamina, fumarato de clemastina, desloratidina, dimenhidrinato, dimetindeno, difenhidramina, doxilamina, ebastina, emedastina, epinastina, clorhidrato de fexofenadina, quetotifeno, levocetirizina, levocabastina, loratidina, meclizina, mizolastina, feniramina, prometazina, y tefenadina, así como 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).

Las combinaciones del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa y 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 Qalfa y agentes anti-colinérgicos o anti-muscarínicos, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTB4, son particularmente adecuadas para utilizarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

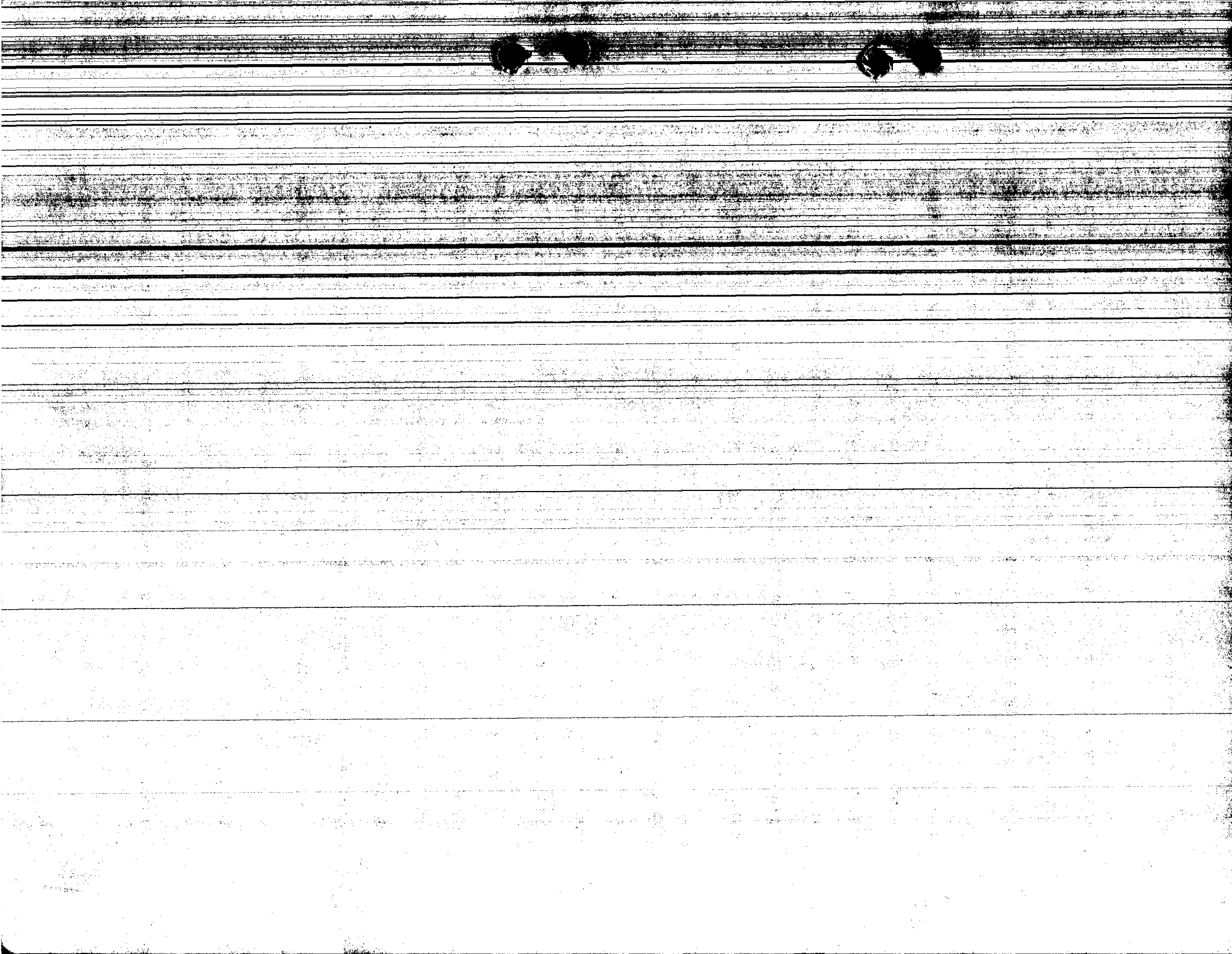
De conformidad con lo anterior, la invención también proporciona un método para el tratamiento de una condición inflamatoria, en particular una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa 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 Qalfa 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 Qalfa 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 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.

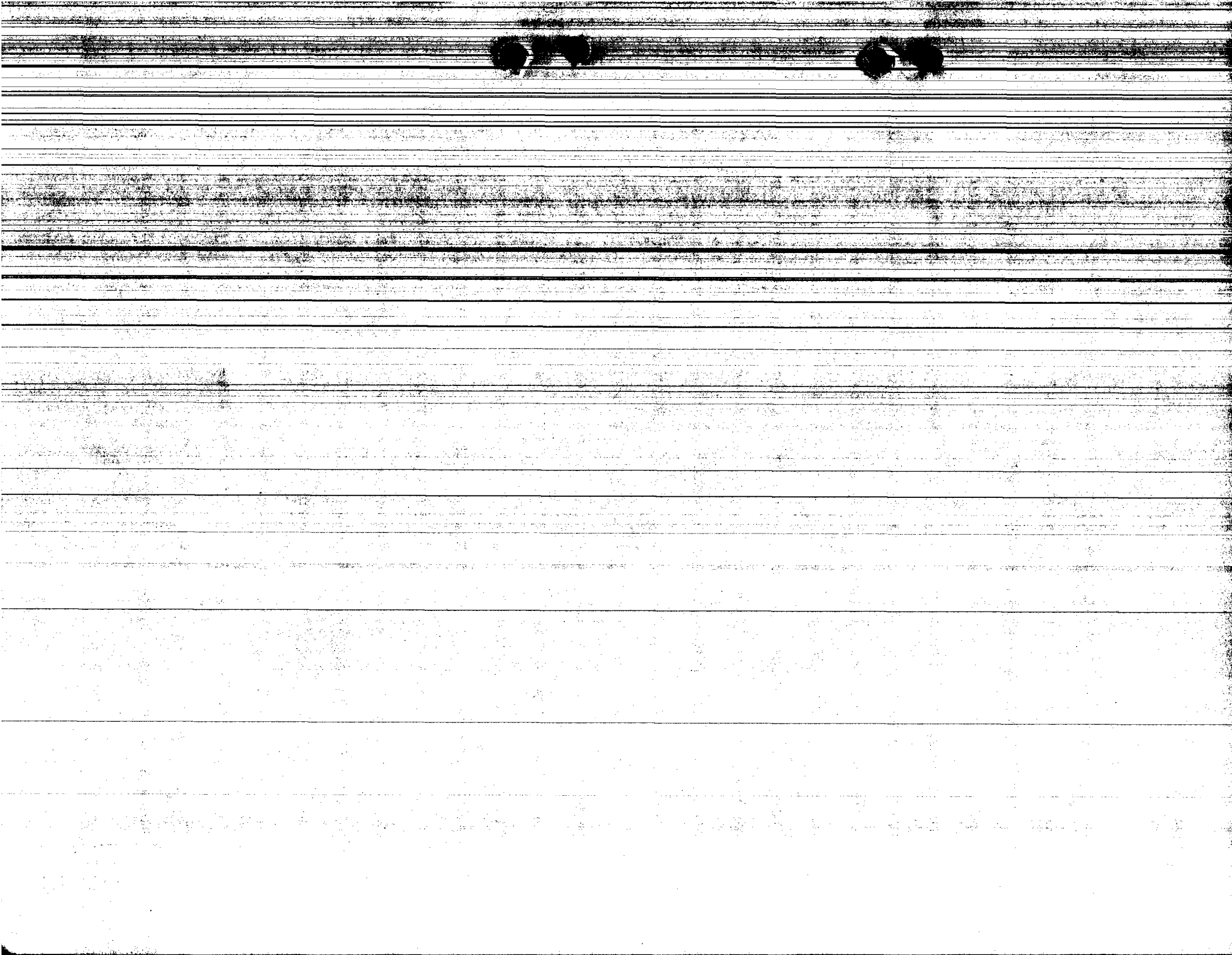
En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener 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 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 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 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 Qalfa, 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 Qalfa, 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 Qalfa 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 Qalfa en una forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende al compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa, en una forma inhalable, en asociación con un dispositivo para inhalación; y (D) un dispositivo para inhalación que contiene al

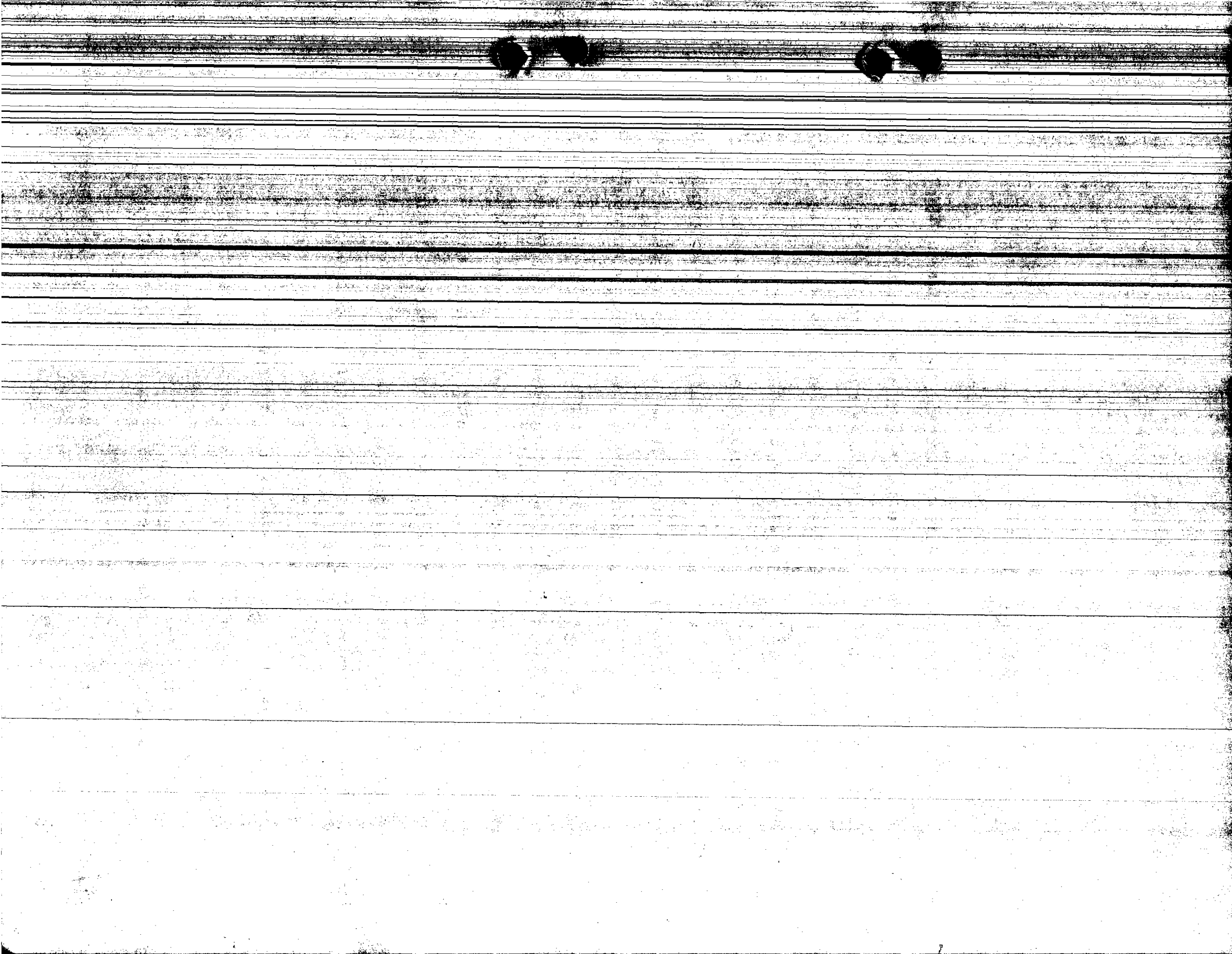


compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa en una forma inhalable.

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}).

Las dosificaciones del compuesto de la Fórmula I en la forma del cristal Qalfa 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

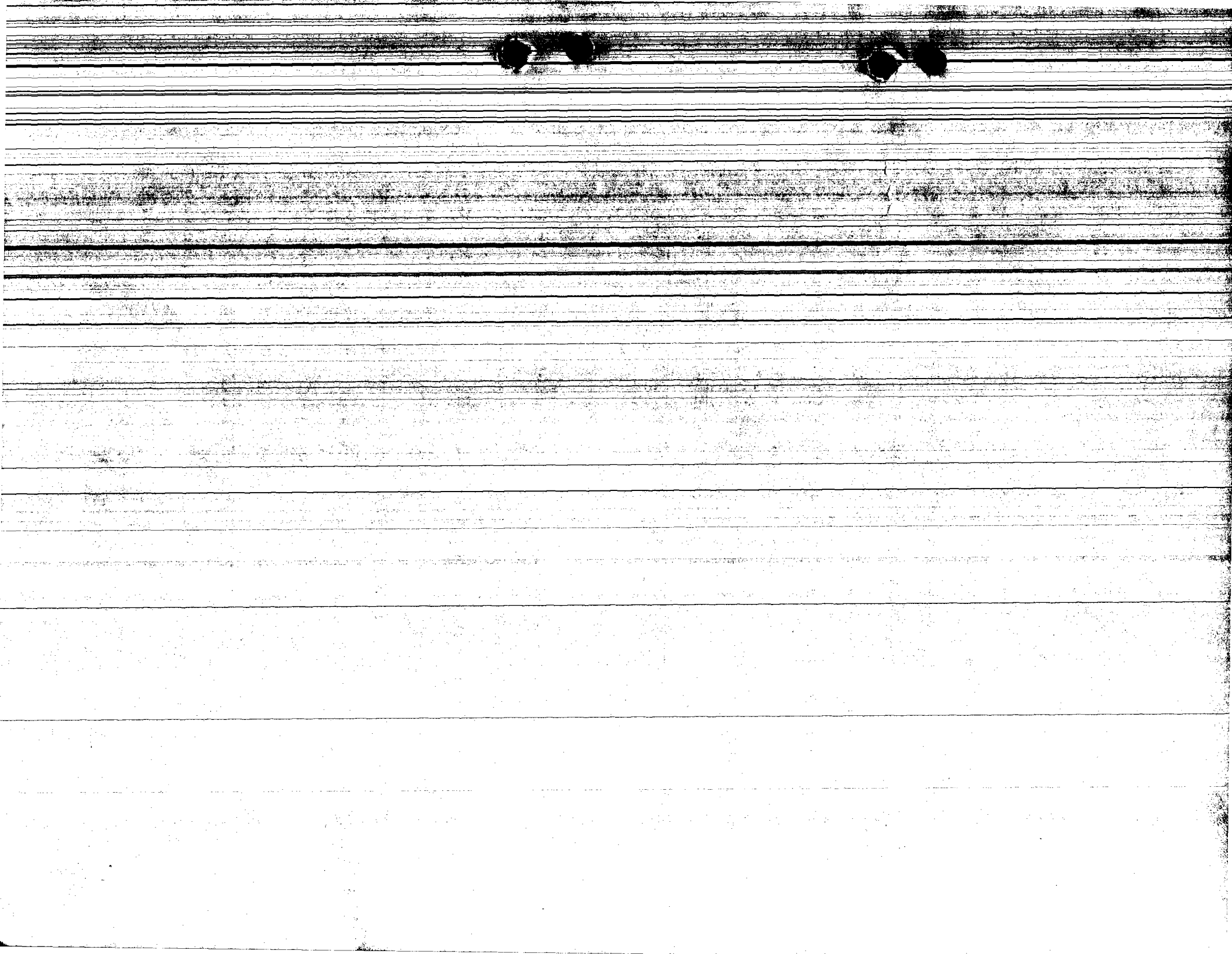
Preparación de la forma del cristal Qalfa

Se equilibran 50 gramos del maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, preparado mediante el proceso descrito en la Solicitud de Patente Internacional Número WO 05/123684, en 1 mililitro de etanol ALI (90 por ciento de etanol, 5 por ciento de agua, 5 por ciento de isopropanol) durante 3 días a 25°C ± 0.1. El producto se filtra y se seca durante 10 minutos en aire. El compuesto de la Fórmula I se obtiene en la forma de cristales blancos.

Ejemplo 2

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

El patrón de difracción de rayos-X de la forma del cristal Qalfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se mide utilizando un refractómetro de rayos-X SCINTAG^{MR}, con una fuente de radiación alfa de CuK. El patrón de difracción de rayos-X determinado de esta manera se muestra en la Figura 1, y está representado en el siguiente Cuadro 1 por las líneas de reflexión e intensidades de las líneas más importantes.



CUADRO 1

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

2θ (°)	Espacios-d (Å)	Intensidad relativa
5.3	16.3	Fuerte
10.1	8.7	Media
10.9	8.1	Baja
11.3	7.8	Baja
12.2	7.2	Media
12.7	6.9	Media
12.9	6.8	Media
16.4	5.3	Media
16.8	5.2	Baja
17.8	4.9	Baja
20.0	4.4	Media
21.6	4.1	Baja
22.0	4.0	Baja
22.8	3.8	Baja
23.4	3.7	Media
23.6	3.7	Baja
24.5	3.6	Media
25.6	3.4	Media
26.8	3.3	Media
27.5	3.2	Baja
27.9	3.1	Baja
29.8	3.0	Media
29.7	2.9	Media
32.1	2.7	Baja

El patrón de difracción en polvo de rayos-X muestra un fuerte pico de difracción a 5.3°.

El patrón de difracción de rayos-X para el maleato de (R)-8-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-

quinolin-2-ona amorfo obtenido utilizando el mismo difractómetro con la fuente de radiación alfa, se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 3

Caracterización de la forma del cristal Qalfa mediante espectroscopía de Raman

El espectro de FT-Raman de la forma del cristal Qalfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se mide utilizando un espectrómetro BRUKER OPTICS RFS 100. El espectro de FT-Raman así determinado se muestra en la Figura 3, y está representado en el siguiente Cuadro 2 por las líneas de reflexión y las intensidades de las líneas más importantes.

CUADRO 2

Líneas espectrales de FT-Raman e intensidades para la forma del cristal Qalfa

Intervalo/cm^{-1}	cm^{-1}
3100-3000	3050, 2971, 2926, 2874
1700-1400	1691, 1665, 1619, 1568
1300-1000	1062
880-800	880-790
740-710	(735) 711

El espectro de FT-Raman para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-

ona amorfo, obtenido utilizando el mismo espectrómetro, se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 4

Caracterización de la forma del cristal Qalfa mediante espectroscopía IR

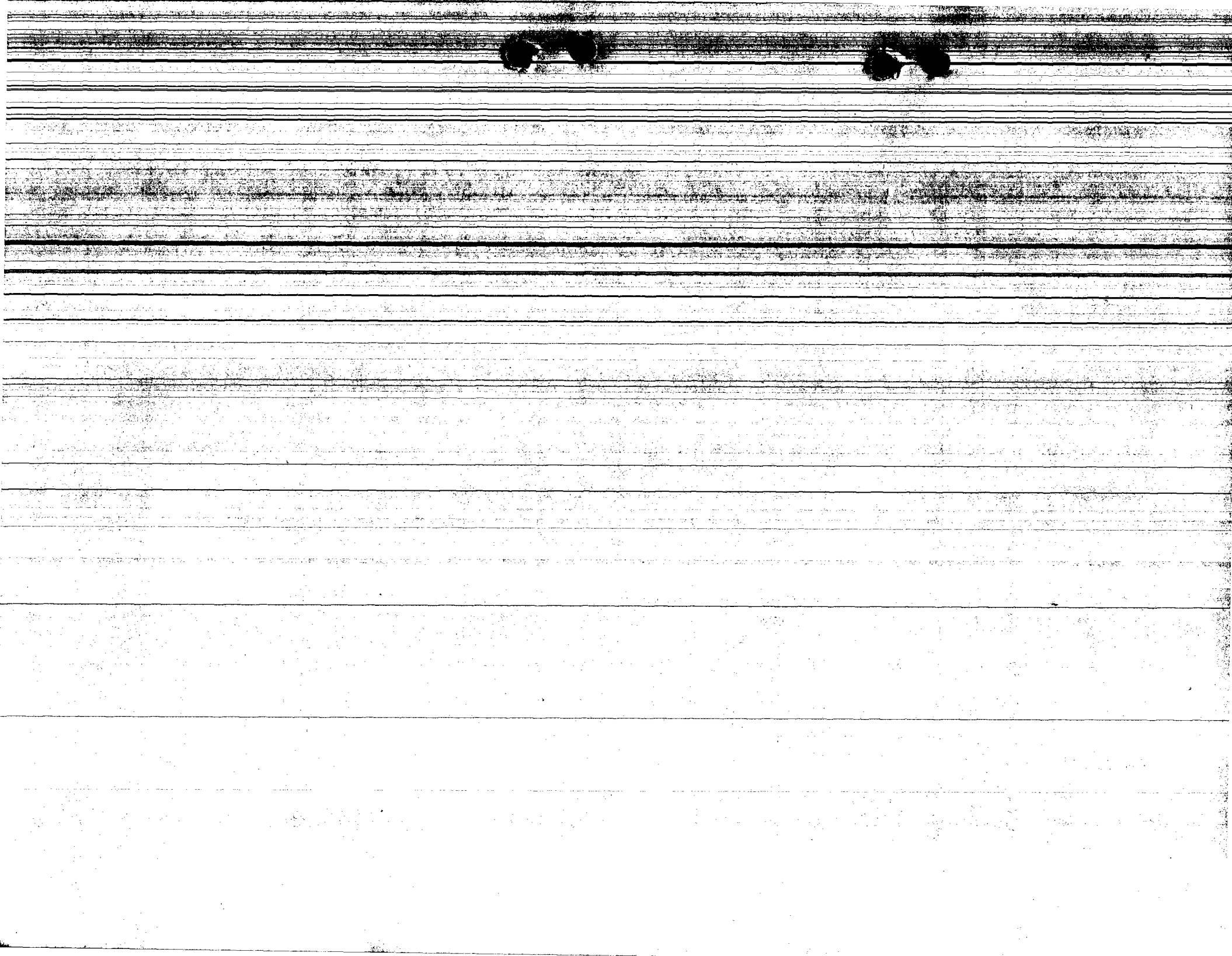
El espectro de FT-IR de la forma del cristal Qalfa preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, se mide utilizando la técnica de KBr de transmisión, y un espectrómetro Infrarrojo de Transmisión Fourier (FTIR) BRUKER OPTICS IFS-55. El espectro de FT-IR así determinado se muestra en la Figura 5. Las bandas IR mayores se registran a 3391, 3346, 2966, 2873, 1876, 1665, 1603, 1481, 1385, 1282, 1247, 1227, 1150, 1084, 1033, 872, 833, 657, 591 cm^{-1}.

El espectro de IR-Raman para el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo obtenido utilizando el mismo espectrómetro, se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 5

Caracterización de la forma del cristal Qalfa mediante sus datos cristalográficos

La forma del cristal Qalfa, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1, tiene los datos cristalográficos que se dan en el siguiente Cuadro 3.



71

CUADRO 3

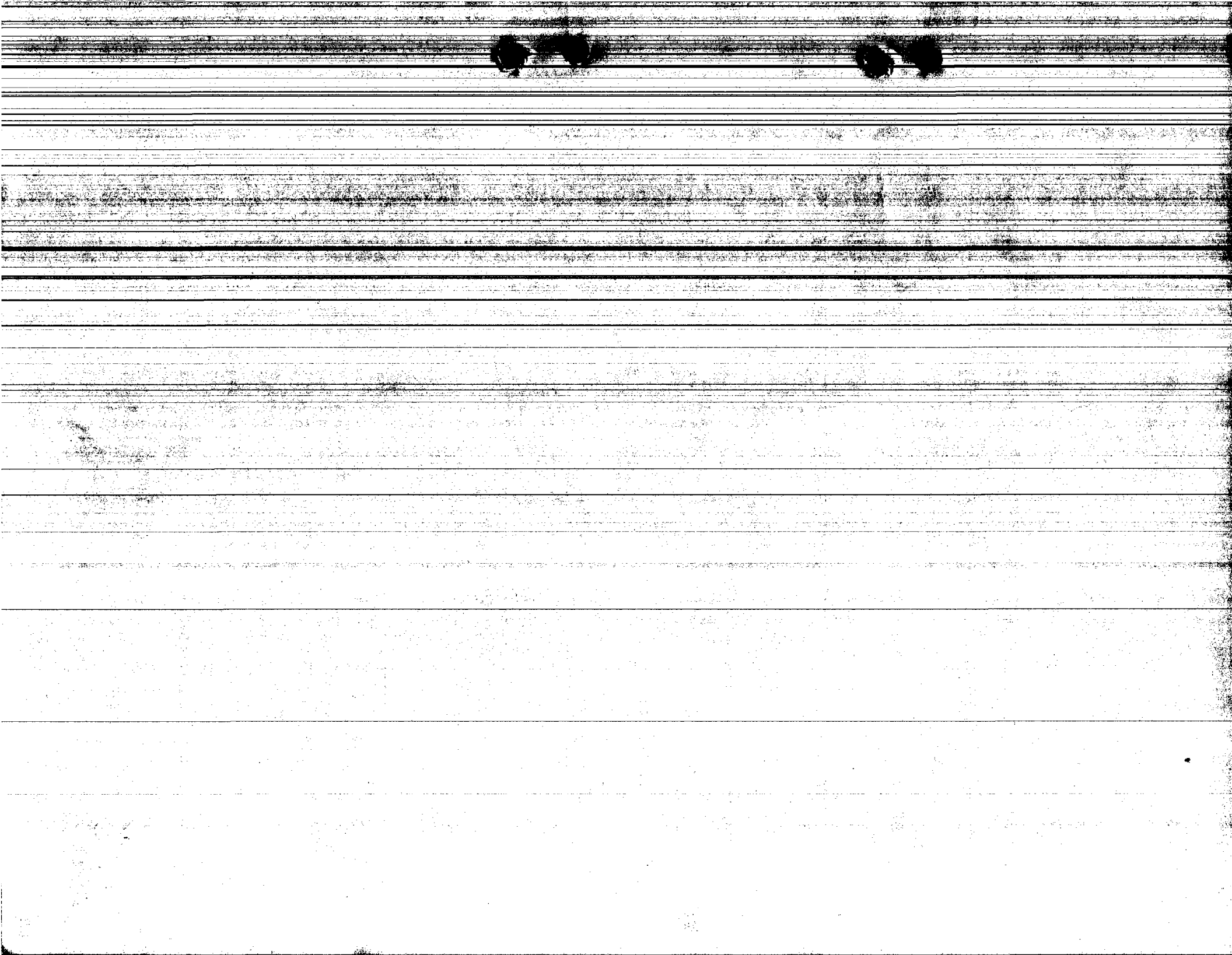
Datos cristalográficos para la forma del cristal Qalfa

Contenido celular	$C_{28}H_{34}N_4O_{14}$
fw	508.56
sistema	triclínico
grupo de espacio	P1
a, Å	8.867(2)
b, Å	9.761(2)
c, Å	16.696(2)
α, °	102.60(1)
β, °	94.19(1)
γ, °	113.24(2)
V, Å3	1275.3(4)
Z	2
calc. g/cm^3	1.324
R	0.070

Ejemplo 6

Caracterización de la forma del cristal Qalfa por su patrón de empaque del cristal

El empaque del cristal de Qalfa consiste en cationes de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y aniones de maleato, mantenidos juntos mediante enlaces de H y fuerzas electrostáticas. Las distancias y los ángulos de los enlaces de H tienen las características mostradas en el Cuadro 4.



72

CUADRO 4

Datos de empaque del cristal para la forma del cristal Qalfa

Enlace	Distancia de Enlace
02 ... 072	2.601 Å
03 ... 01	2.683 Å
N4 ... 062	2.760 Å
N4 ... 061	2.810 Å
032 ... 060	2.665 Å
033 ... 03	2.835 Å
N34 ... 070	2.787 Å
N34 ... 073	2.835 Å
N35 ... 033	2.962 Å
063 ... 061	2.472 Å
071 ... 073	2.431 Å

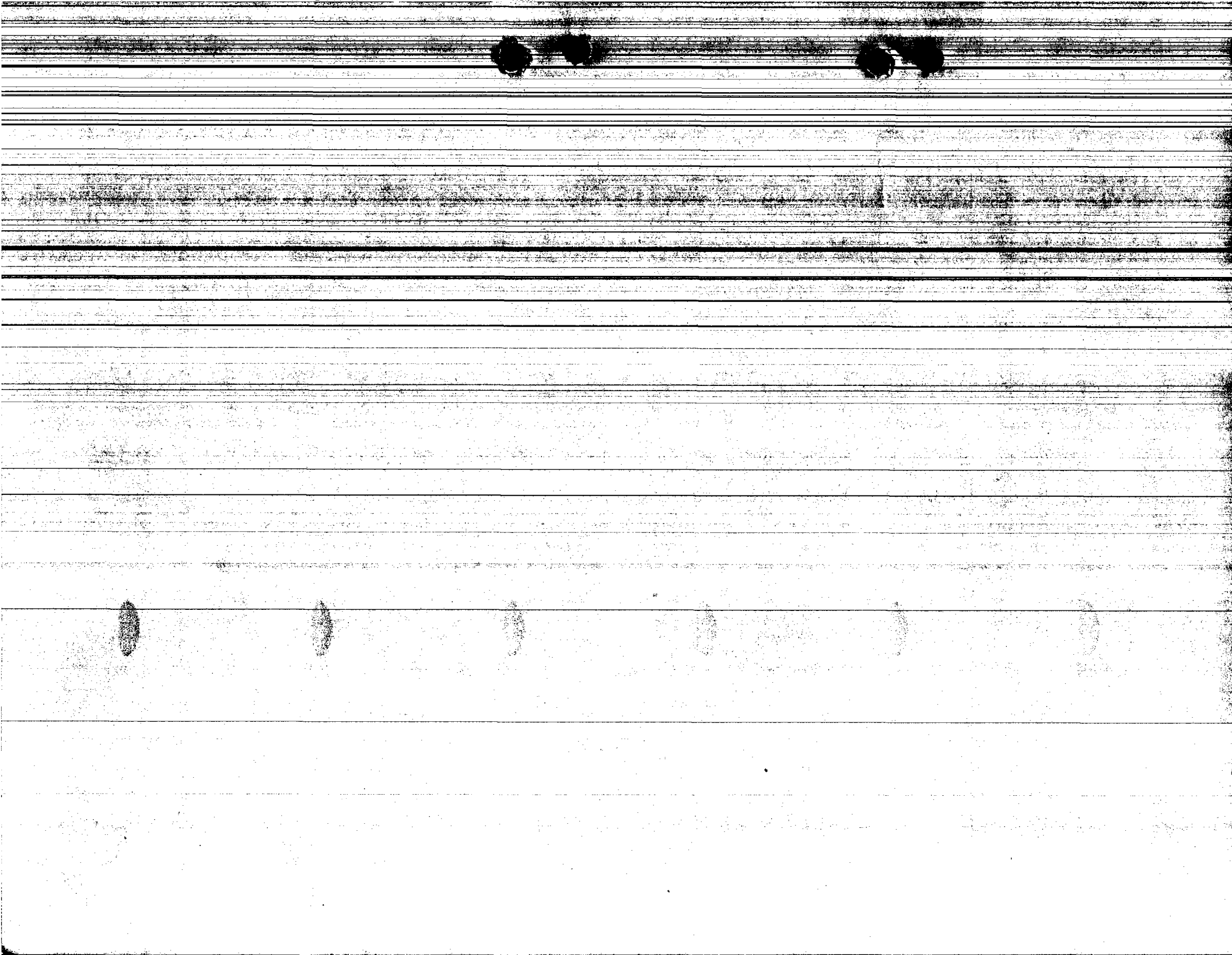
Enlace	Ángulo de enlace-H
02-H ... 072	166°
03-H ... 01	170°
N4-H ... 062	158°
N4-H ... 061	155°
032-H ... 060	138°
033-H ... 03	174°
N34-H ... 070	154°
N34-H ... 073	152°
N35-H ... 033	161°
063-H ... 061	161°
071-H ... 073	155°

Se pueden observar columnas alternadas de fracciones de indano y líneas de fragmentos de quinolona. De 12 átomos de hidrógeno disponibles, 11 están involucrados en los enlaces-H. Solamente N5 no está participando.

Ejemplo 7

<u>Caracterización de la forma del cristal Qalfa mediante el microscopio de electrones de exploración</u>

Las muestras de la forma del cristal Qalfa 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.

Ejemplo 8

Comparación de estabilidad fisicoquímica

Las muestras de la forma del cristal Qalfa y el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona amorfo se prueban para determinar la tensión, antes y después de su almacenamiento durante un mes, para proporcionar la comparación de estabilidad fisicoquímica.

En una primera prueba, las muestras se almacenan a 60°C en un recipiente abierto con una humedad relativa <30 por ciento. En una segunda prueba, las muestras se almacenan a 60°C en un recipiente abierto con una humedad relativa de aproximadamente el 75 por ciento. Los resultados se muestran en los Cuadros 5 y 6 que se encuentran más adelante, respectivamente.

Las pruebas determinan: (a) la pureza determinada mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC); (b) la pureza enantiomérica determinada mediante HPLC; (c) la identidad del material como se determina por el patrón de difracción de rayos-X, medida utilizando un difractómetro de rayos-X SCINTAG^{MR}, con una fuente de radiación alfa de CuK (45 kV, 40 mA); y (d) el contenido de humedad determinado utilizando una balanza de análisis de termogravimetría

79

TGA851e Mettler Toledo STAR System, con flujo de nitrógeno a 50 mililitros/minuto.

CUADRO 5

Prueba de tensión: 1 mes, 60°C abierto (R. H. <30% R. H.)

	Qalfa	Amorfo
Sustancias relacionadas (HPLC)		
Inicial	0.23%*	0.22%#
1 mes	0.25%	4.3%
Ensaye (HPLC)		
Inicial	100.2%*	99.2%#
1 mes	98.8%	91.5%
XRPD		
Inicial	Qalfa*	Amorfo#
1 mes	Qalfa	Amorfo
TG		
Inicial	0.07%*	1.5%#
1 mes	<0.05%	0.7%

*Tomado del análisis de liberación.

#Tomado del análisis de re-control.

CUADRO 6

Prueba de tensión: 1 mes, 60°C/75% HH abierto

	Qalfa	Amorfo
Sustancias relacionadas (HPLC)		
Inicial	0.23%*	0.22%#
1 mes	0.26%	0.73%
Ensayo (HPLC)		
Inicial	100.2%*	99.7%#
1 mes	99.5%	98.9%
XRPD		
Inicial	Qalfa*	Amorfo#
1 mes	Qalfa	Qalfa
TG		
Inicial	0.07%*	1.8%#
1 mes	<0.05%	0.23%

*Tomado del análisis de liberación.

#Tomado del análisis de re-control.

Estas pruebas muestran que el material amorfo es más susceptible a la degradación que Qalfa, y cuando se almacena a 60°C/75 por ciento de humedad relativa, el material amorfo se convierte hasta la forma del cristal Qalfa. No se observan cambios significativos en la forma del cristal Qalfa después de un almacenamiento durante 1 mes.

REIVINDICACIONES

1. Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa.

2. Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, caracterizado por un punto de fusión, mediante Calorimetría de Exploración Diferencial, de aproximadamente 192°C con descomposición simultánea.

3. Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, que tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares ± 0.2°) en el patrón de difracción de rayos-X del mismo: 5.3°, 10.1°, 12.7°, 16.4°, 20.0°, y 25.8°.

4. Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, de acuerdo con la reivindicación 3, que también tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ en grados angulares ± 0.2°) en el patrón de difracción de rayos-X del mismo: 12.2°, 12.9°, 23.4°, 24.5°, 26.8°, 28.8°, y 29.7°.

5. Maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para utilizarse

como un producto farmacéutico.

6. Una composición farmacéutica, la cual comprende, como ingrediente activo, una cantidad efectiva de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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.

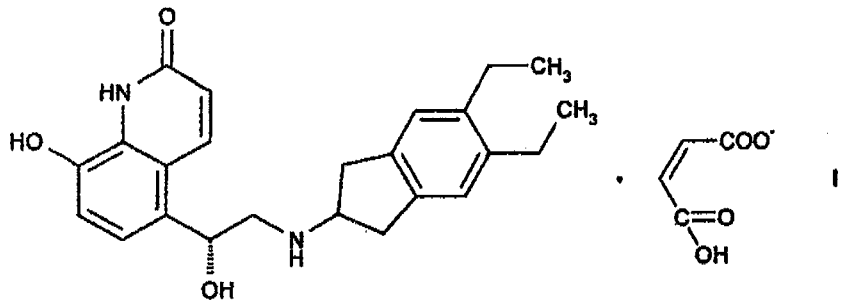
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, la cual está en una forma inhalable.

9. El uso de maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

10. Un método para la preparación del maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona cristalino, designado como la forma del cristal Qalfa, el cual comprende cristalizar el maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona a partir de una solución del mismo en etanol

RESUMEN

Una nueva forma del cristal polimórfico del maleato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, designada como la forma del cristal Qalfa, que es útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. También se describe un método para la preparación de la forma del cristal Qalfa.



I

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference 50384-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/EP2007/059039	International filing date *(day/month/year)* 30 August 2007 (30.08.2007)	Priority date *(day/month/year)* 31 August 2006 (31.08.2006)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 03 March 2009 (03.03.2009)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Yolaine Cussac e-mail: pt05.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	see form PCT/ISA/210 (second sheet)
Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below
see form PCT/ISA/220	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2007/059039	30.08.2007	31.08.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D215/26 A61K31/4704 A61P11/00

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Lauro, Paola Telephone No. +49 89 2399-8288

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/EP2007/059039

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2.. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2007/059039

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-10
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-10
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No. PCT/EP2007/059039

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 00/75114 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; CUENOUD BERNARD [) 14 December 2000 (2000-12-14)
D2: WO 2005/123684 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LOHSE OLIVIER [FR]; VOGEL) 29 December 2005 (2005-12-29)

2. **Novelty**

A crystalline maleate compound as well as its pharmaceutical use is prepared in Example 21 of D1 and in example 10 of D2, where the final compound is obtained by recrystallization from ethanol. No crystallographic data are given in D1 and D2, so that it cannot be assessed whether the claimed Qalpha form differs from those already known. The applicant is invited to take position on this matter, before a final assessment on novelty can be made.

3. **Inventive step**

For the crystal Qalpha form(in case it indeed differs from the crystalline forms which are already known) no unexpected advantages have been shown compared to the crystals known from D2; therefore, no inventive step can be acknowledged.

4. Further observations:

In claim 1 crystallographic data should be inserted, since the name Qalpha does not allow to identify unequivocally the compound. All dependent claims which refer to the Qalpha form should then contain a reference to a previous claim which contains all the crystallographic data, which allow to define the crystal.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
50384-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2007/059039	30/08/2007	31/08/2006

Applicant

NOVARTIS AG

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

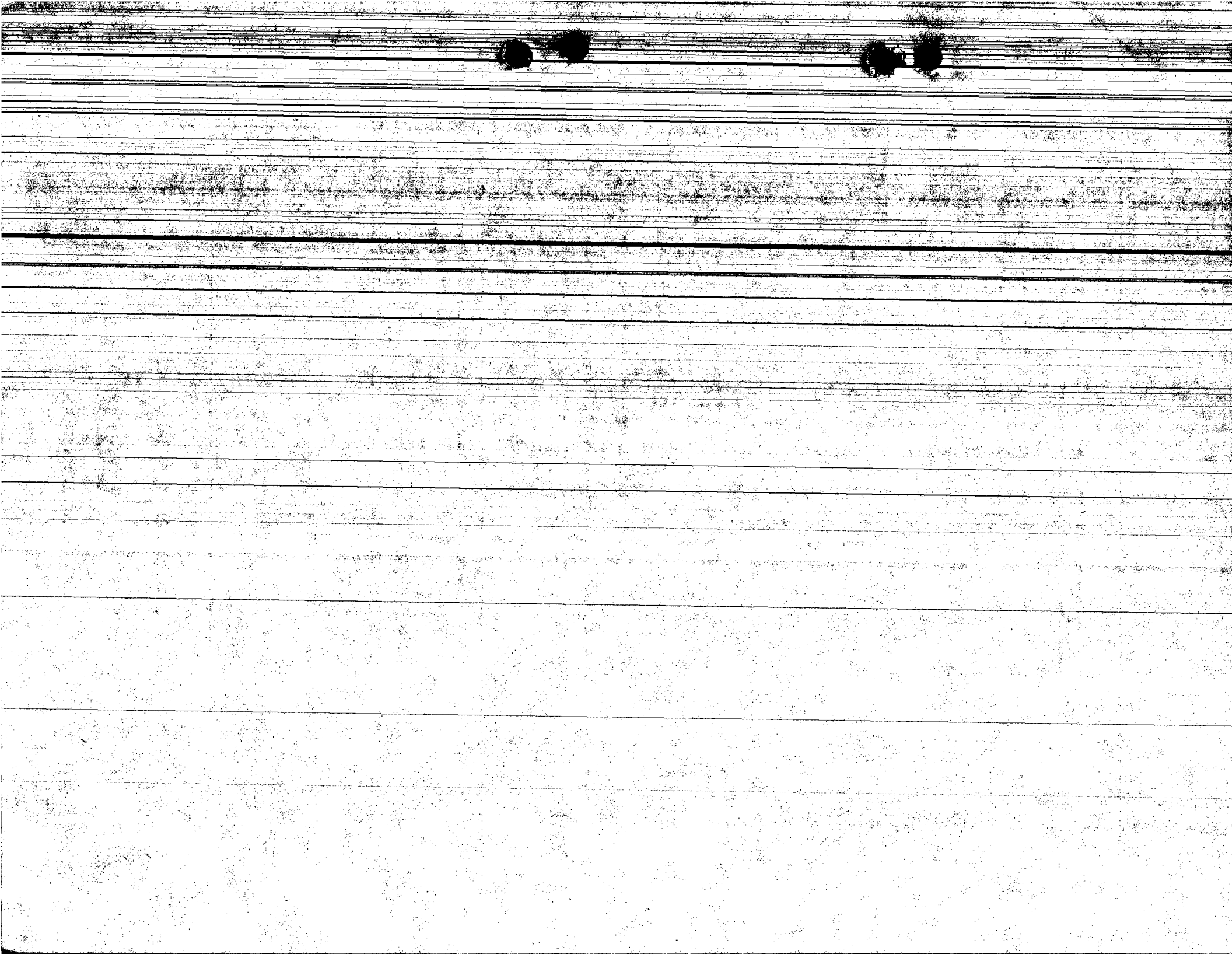
3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   POLYMORPHIC CRYSTAL FORM OF A INDAN-2-YLAMINO-HYDROXYETHYL-QUINOLINONE MALEATE DERIVATIVE AS BETA-ADRENOCEPTOR AGONIST

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/059039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/26 A61K31/4704 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/75114 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; CUENOUD BERNARD [) 14 December 2000 (2000-12-14) cited in the application example 21	1-10
X	WO 2005/123684 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LOHSE OLIVIER [FR]; VOGEL) 29 December 2005 (2005-12-29) cited in the application example 10	10

☐ 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	Date of mailing of the international search report
12 November 2007	22/11/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, Paola

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/059039

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0075114 A	14-12-2000	AU 765919 B2	02-10-2003
		AU 5074500 A	28-12-2000
		BR 0011324 A	05-03-2002
		CA 2375810 A1	14-12-2000
		CN 1353692 A	12-06-2002
		CZ 20014301 A3	13-03-2002
		EP 1183240 A1	06-03-2002
		HU 0201658 A2	28-08-2002
		JP 3785365 B2	14-06-2006
		JP 2003501417 T	14-01-2003
		MX PA01012474 A	04-06-2002
		NO 20015912 A	21-01-2002
		NZ 515669 A	30-01-2004
		PL 352100 A1	28-07-2003
		SK 17432001 A3	04-06-2002
		TR 200103497 T2	21-05-2002
		TW 253447 B	21-04-2006
		US 6878721 B1	12-04-2005
		ZA 200109931 A	05-06-2002
WO 2005123684 A2	29-12-2005	AR 049553 A1	16-08-2006
		AU 2005254698 A1	29-12-2005
		CA 2566388 A1	29-12-2005
		CN 1968927 A	23-05-2007
		EP 1791820 A2	06-06-2007
		KR 20070029752 A	14-03-2007

91

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-031232- -00000-0000
Fecha: 2009-03-26 17:11:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

rrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

92

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 92

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	9 31232
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/059039
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8079
	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