



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-107340

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO **"SALES MONOCLORHIDRATO DE UN INHIBIDOR
DE HISTONA DEACETILASA"**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 211/26

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C.

30 SEP 2009

(FORMA P 10)

Rb

KN- 14-12-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:56:44

Dep. 2020 NUECREACION

Tra 11 PATENTEIYII

Eve. 378 FASENACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 122

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: DICKENS, Julius W.J.; HOUPIS, Ioannes Nicolaos; LANG, Yolande
Lydia; LEYS, Carina; STOKBROEKX, Sigrid Carl Maria y WEERTS, Johan
Erwin Edmond

Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse,
Bélgica

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/ EP2008/055804

Fecha: 13/05/08

Publicación Internacional No. WO 2008/138918 A1

Fecha: 20/11/08

⑥

Título (54)

“SALES MONOCLORHIDRATO DE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA”

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/26

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

14/05/07

14/05/07

(31) Número de Solicitud

07108176.4

60/917,821

⑨

Comprobante de Pago No. 09 -66.375

Fecha: 07/09/09

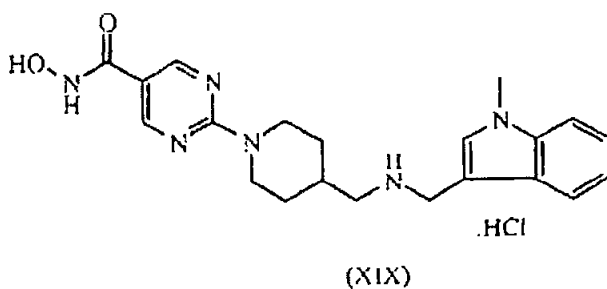
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación, opinión escrita y dibujos.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,375
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107340- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 16:56:44

Tra 11 PATENTEIYII

Act 411 PRESENTACION

Dep 2020 NUECREACIONE

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463554	07/09/2009	19,204,360.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-469 de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

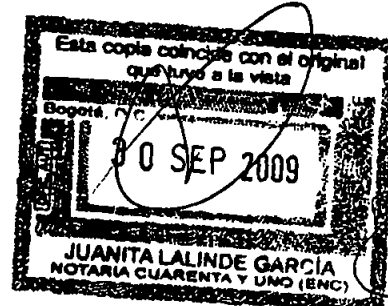
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Coppens Jozef

3. actuando en calidad de Notario

4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267560

9. sello

10. firma

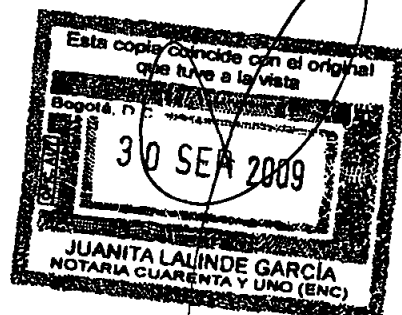
[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

SYLVIA E. VAN UDEN PÉREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998



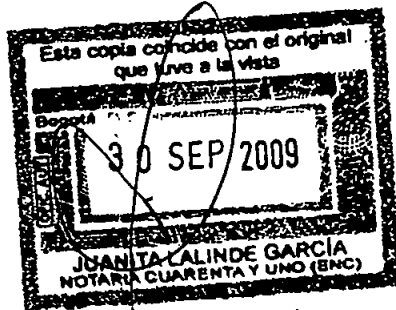
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

268641
Sylvia Ven
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT -4 A 11: 16

WCB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



Traducción oficial Nr 0464/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

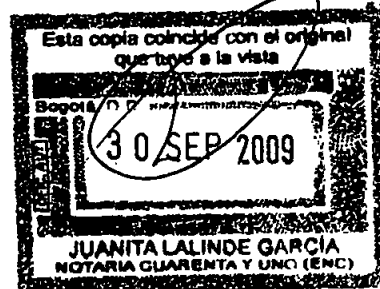
ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros

Nr rep. 2004.00307

ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development” dentro del marco de su departaemnto de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta , la importación y la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus



SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1998

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

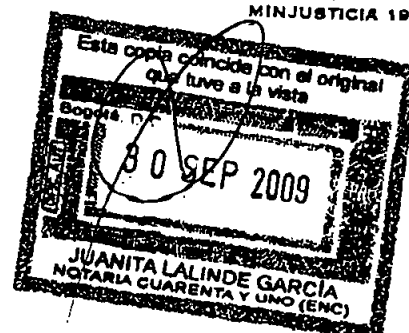
Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonchenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998



Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

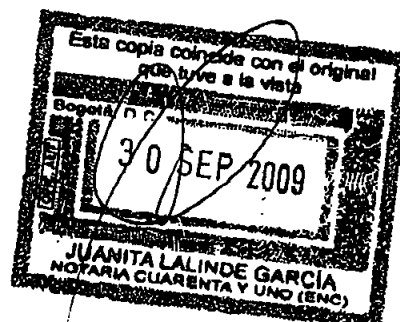
Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1998



Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma
de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267340

9. sello

10. firma

[fue firmado]

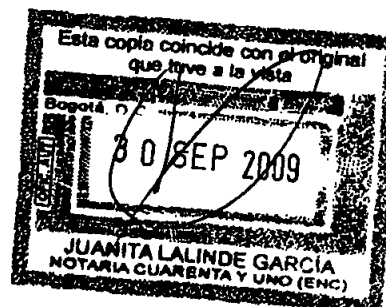
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004

[Firma manuscrita]
SYLVIA S. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995



Los abajo firmados, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

110.011AGHEBEUR

The undersigned, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

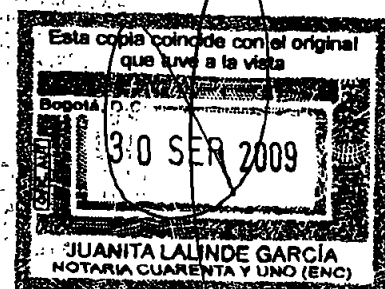
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments; to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers, to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Beerse

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

JANSSEN

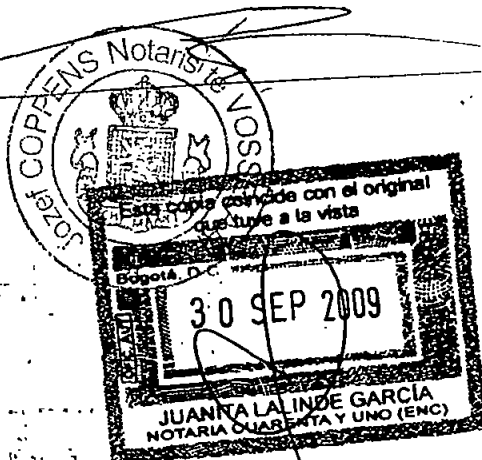
PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Bélgica**, domiciliada en la ciudad de **Beerse**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Bélgica**, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris verblijvende te B-2350 Vosselaar, België voor echtverklaring van de handtekening van Luc Quaghebeur Vosselaar, de 24/10/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire, résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour certification de la signature de Luc Quaghebeur Vosselaar, le 24/10/2004



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

Beerse

On this day of , 200 , personally came to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of

JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Belgium**, domiciled at the City of **Beerse**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Belgium**, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of

, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

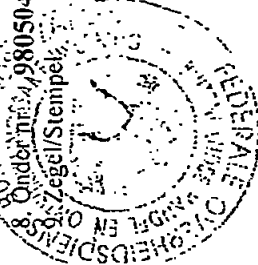
1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking

Onder nr. 4/9805040831267560 Zegel/Stempel

10. Ondertekening: C. Melard



RECHTBANK VAN KOOPHANDEL
AKTEN VAN ONDERNEMINGEN
NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT
GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro

Rep.nr.2004.00307

ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante produkten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratorariumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octrooien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zeventenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Snetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap op vandaag rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004

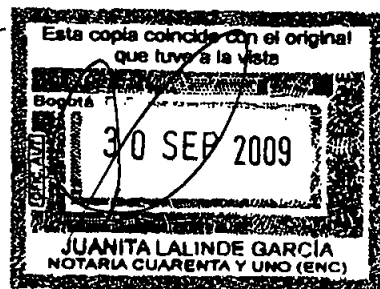
de griffier,

J. Meyvis

Wij, G. Somers, Rechter en Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.

Turnhout, 24 augustus 2004

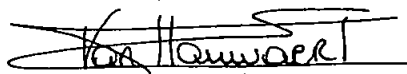
de wnd. Voorzitter



Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. SOMERS.....
Brussel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,


Y VAN HAUWAERT



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

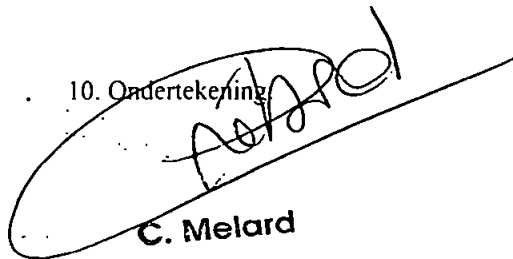
1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805040831267340
9. Zegel/Stempel



10. Ondertekening


C. Melard



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 5o.

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PC1/EP2008/055804

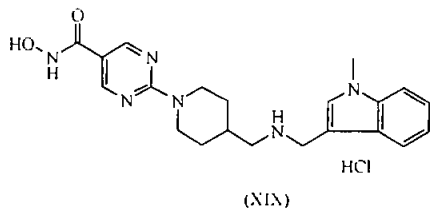
ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 211/26	
(22) Fecha de solicitud: 30-09-09		(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	07108176.4	14/05/07	EP
	60/917,821	14/05/07	US
		(72) Inventor(es): DICKENS, Julius W.J.; HOUPIS, Ioannes Nicolaos; LANG, Yolande Lydia; LEYS, Carina; STOKBROEKX, Sigrid Carl Maria y WEERTS, Johan Erwin Edmond	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14-12-09		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 20/11/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 13-05-08		No. publicación: WO 2008/138918 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2008/055804			
(54) Titulo: "SALES MONOCLORHIDRATO DE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

1. Una sal monoclорhidrato de la fórmula (XIX)





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-09-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 211/26

(71) Solicitante(s): **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**

(72) Inventor(es): DICKENS, Julius W.J.; HOUPIS, Ioannes Nicolaos; LANG, Yolande Lydia; LEYS, Carina; STOKBROEKX, Sigrid Carl Maria y WEERTS, Johan Erwin Edmond.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	07108176.4	14-05-07	EP
	60/917.821	14-05-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-12-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **20-11-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 13-05-08

Nº publicación: **WO 2008/138918 A1**

No. de solicitud: **PCT/EP2008/055804**

(54) Título: "SALES MONOCLORHIDRATO DE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA"

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-09-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 211/26

(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es): DICKENS, Julius W.J.; HOUPIS, Ioannes Nicolaos; LANG, Yolande Lydia; LEYS, Carina; STOKBROEKX, Sigrid Carl Maria y WEERTS, Johan Erwin Edmond

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	07108176.4	14/05/07	EP
	60/917,821	14/05/07	US

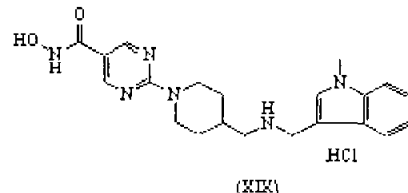
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14-12-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13/05/08
No. de solicitud: **PCT/EP/2008/055804**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **20/11/08**

No. Publicación : **WO 2008/138918 A1**

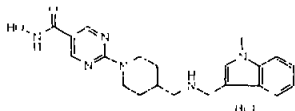


(54) Título: "SALES MONOCLORHIDRATO DE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Una sal monoclórhidrato de la fórmula (XIX)



PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
BELGIQUE

RECEIVED

06-08-2008

Patent department

PIETER VAN DER STEEN

11-08-2008

7742

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

06/08/2008

Applicant's or agent's file reference

PRD2806-PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/EP2008/055804

International filing date
(day/month/year)

13/05/2008

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA NV

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

06-10-2008

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Eva Brell

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD2806-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2008/055804	International filing date (day/month/year) 13/05/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/05/2007
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

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.

☒ 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:

- ☒ 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. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ 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
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ 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. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/055804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/26 C07D401/14 A61K31/506 A61P35/00

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/010750 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; VERDONCK MARC GUSTAAF CELINE [BE]; ANGI) 2 February 2006 (2006-02-02) cited in the application page 6, paragraph 2; claims 1,4,9-12; examples A1,B1; tables F-3 page 21, paragraph 2	1-16, 20-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2008

Date of mailing of the international search report

06/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Guspanová, Jana

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/055804

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006010750 A	02-02-2006	AR 050272 A1	11-10-2006
		AU 2005266312 A1	02-02-2006
		BR PI0512676 A	01-04-2008
		CA 2572833 A1	02-02-2006
		JP 2008508235 T	21-03-2008
		KR 20070046118 A	02-05-2007
		NO 20071125 B	28-02-2007

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/138918 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 211/26 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA NV; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/055804

(22) International Filing Date: 13 May 2008 (13.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07108176.4 14 May 2007 (14.05.2007) EP
60/917,821 14 May 2007 (14.05.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DICKENS, Julius W.J. [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). HOUPIS, Ioannes Nicolaos [GR/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). LANG, Yolande Lydia [FR/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). LEYS, Carina [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). STOKBROEKX, Sigrid Carl Maria [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). WEERTS, Johan Erwin Edmond [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, 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, SI, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(54) Title: MONO-HYDROCHLORIC SALTS OF AN INHIBITOR OF HISTONE DEACETYLASE

(57) Abstract: This invention provides novel crystalline forms of mono-HCl salts and a mono-HCl salt hydrate of JNJ-26481585, an inhibitor of histone deacetylases. The invention also relates to processes for production of these forms, to intermediates used in these processes, to pharmaceutical compositions comprising these forms, and to the use of these forms in medical treatment for instance as a medicine to inhibit proliferative conditions, such as cancer and leukemia.



WO 2008/138918 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/055804

International filing date (day/month/year)
13.05.2008

Priority date (day/month/year)
14.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D211/26 C07D401/14 A61K31/506 A61P35/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA NV

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 43bis.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 66.1bis(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:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Guspanová, Jana

Telephone No. +49 89 2399-7834



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/055804

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. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. 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.
4. ☐ 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.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/055804

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. ☐ This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>17-19</u>
	No: Claims	<u>1-16, 20-26</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-26</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/055804

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item IV

Lack of unity of invention

2. Unity

The application **lacks unity** within the meaning of Rule 13.1 PCT for the following reason:

The Examining Division considers that the following separate inventions are not so linked as to form a single general inventive concept:

1. Compound of formula (XIX) (claims 1-13), processes for its preparation (claims 14-16) and the intermediate compounds of formulae (XIII), (XVII) and (XVIII) (claim 20(part)).
2. Intermediate compound of formula (XI) (claim 20(part)), a process for its preparation (claim 19) and its use in the process for the preparation of another intermediate compound (claims 17 and 18).

According to Rule 13.1 PCT all independent claims must be so linked as to form a single general inventive concept. There must be the same or corresponding special technical feature in every invention which defines a contribution of each invention over the prior art. The intermediates and the final products must have the same essential structural element or their chemical structures must be technically closely interrelated. Since the free amino base of the intermediates of formulae (XIII), (XVII) and (XVIII) are known from D1 (Example A1), the essential technical feature is seen in the salt form of amino moiety of the intermediates and the final product. This feature is not shared by intermediate of formula (XI). In respect to what is stated above, there is nothing in common which would link the two mentioned inventions together and the requirement for unity referred to in Rule 13.1 PCT is therefore not fulfilled.

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

The parts of the description relate to methods (pages 25 and 26) considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

1. Relevant documents

The following document **D1** is referred to in this communication.

D1: WO 2006/010750 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; VERDONCK MARC GUSTAAF CELINE [BE]; ANGI) 2 February 2006 (2006-02-02)

2. Novelty

The first invention of the present application relates to a monohydrochloric salt of a known compound JNJ-26481585 of formula (XIX) (claims 1-13), processes for its preparation (claims 14-18) and the intermediate compounds of formulae (XIII), (XVII) and (XVIII) (claim 20(part)).

The second invention of the present application relates to an intermediate compound of formula (XI) (claim 20(part)) and a process for its preparation (claim 19).

Prior art D1 discloses a broad family of compounds of general formula (I) and their salts given in claim 1. The present compound of claim 1 is encompassed within the scope of general formula (I) of D1. However, it is not explicitly exemplified. Compound JNJ-26481585 is disclosed in D1 in form of dihydrochloric salt and trifluoroacetate salt (Example B1), but not as monohydrochloride. Further, D1 discloses a process for the preparation of these salts as well as the intermediates of Example A1 which differ from the intermediates presently claimed in that they are disclosed as a free amino base and not in a salt form like it is in the present application.

Intermediate compound of formula (XI) and a process for its preparation are not disclosed in D1.

Since certain differences between the products, processes and intermediates of the prior art and those of the present application have been found, the subject-matter of the present application is considered **to be novel** in the light of prior art **D1**, according to Article 54 (1) and (2) EPC.

3. Inventive step

FIRST INVENTION

The problem underlying the first present invention is seen in the provision of an alternative salt of a known compound JNJ-26481585.

The closest prior art represented by D1 discloses a broad family of compounds of general formula (I) and their salts given in claim 1. The present compound of claim 1 is encompassed within the scope of general formula (I) of D1. However, it is not explicitly exemplified. Compound JNJ-26481585 is disclosed in D1 in form of dihydrochloric salt and trifluoroacetate salt.

The solution of the problem stated above resides in a provision of monohydrochloride salt of JNJ-26481585 (claim 1). Starting with the disclosure of D1, the solution is obtained by transforming a free base, dihydrochloric salt or trifluoroacetate salt of JNJ-26481585 into its monohydrochloric salt. Such a solution seems to be obvious in view of D1 as the skilled person seeking for an additional salt of JNJ-26481585 would solely choose hydrochloric acid from the list of appropriate acids given on page 6 in D1 in order to prepare the hydrochloric salt and thus he would arrive at the subject-matter claimed in claim 1. The feature hydrochloric salt is merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed. All other technical features (spectral data, crystalline form, purity) given in the present claims 2-13 which depend upon claim 1 are considered not essential, because there is no evidence given in the present application

about their essential meaning for an inventive step. In other words, comparative data for the present crystalline forms and for the crystalline forms of the salts known from D1 (Example B1) are missing in the present application. The skilled person seeking for further crystalline forms of hydrochloric salt would try to change the reaction/crystallisation conditions (various solvents, temperatures etc.) in the preparation of said hydrochloric salt and so arrive at the subject-matter presently claimed. Changing of the reaction/crystallisation conditions belongs to the every day practice of the chemist facing the problem stated above. Also the use of crystals as seeding material belongs to every day practice of those skilled in the art. Furthermore, the pharmaceutical effect of an active compound is based on its molecular structure rather than on its solid state properties. The crystalline forms of monohydrochloric salt of JNJ-26481585 presently claimed are merely an obvious alternative of the crystalline forms of salts of JNJ-26481585 known from D1 for the same therapeutic application. In the absence of any substantiated unexpected effect of the claimed polymorphic form in comparison with the salt forms known from D1, no inventive step can be acknowledged for the claimed crystalline forms. Therefore, the subject-matter of the dependent claims 2-13 as well as the subject-matter of the process claims 14-16 and the use claim 25 are also considered not inventive, according to Article 56 EPC. Intermediate compounds of formulae (XII), (XVII) and (XVIII) are also considered not inventive, because they are solely an alternative salt of a free base known from D1 (Example A1). Since the compounds of D1 have the same therapeutic application as the compound presently claimed, the subject-matter of the present claims 21-24 and 26 are also considered not inventive.

Having regard to what was stated above the first invention of the present application is considered not inventive in view of D1, according to Article 56 EPC.

SECOND INVENTION

The problem underlying the second invention of the present application resides in the provision of further intermediate compound useful in the preparation of another intermediate which can be converted into known compound JNJ-26481585 (claims 17-20). The solution to a problem stated above is a provision of a piperidine derivative of formula (XI) (claim 20). This compound is used in the process for the preparation of intermediate of

formula (XVIII) (claim 17).

Since D1 is silent about such a type of intermediate compound in the multi step process for the preparation of JNJ-26481585, the subject-matter of the second invention is considered inventive in view of D1, according to Article 56 EPC.

Re Item VII

Certain defects in the international application

It is to be mentioned that conventional methods for the purification of low molecular organic reaction products, which could normally be successfully applied in purification steps are within the common general knowledge. In general, a document disclosing a low molecular chemical compound and its manufacture made this compound available to the public within the meaning of Article 33(2) PCT in all grades of purity. Term "essentially pure" seems to be redundant in the present claims 11-13.

Hydrogen atom is missing on a nitrogen atom of piperidine in formulae (IX) and (XI).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

SALES MONOCLORHIDRATO DE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee formas cristalinas novedosas de sales mono-HCl y una sal hidrato mono-HCl de JNJ-26481585, un inhibidor de histona deacetilasa. La invención se refiere, además, a procesos para la producción de dichas formas, a intermediarios utilizados en dichos procesos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas, y a la utilización de dichas formas en un tratamiento médico, por ejemplo, como medicamento para inhibir afecciones proliferativas, tales como, por ejemplo, cáncer y leucemia.

SALES MONOCLORHIDRATO DE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a formas cristalinas novedosas de sales monoclórhidrato y un hidrato de la sal monoclórhidrato de JNJ-26481585, un inhibidor de histonas deacetilasas. La invención se refiere, además, a procesos para la producción de dichas formas, a intermediarios utilizados en dichos procesos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas, y a la utilización de dichas formas en un tratamiento médico, por ejemplo como medicamento para inhibir afecciones proliferativas tales como, por ejemplo, cáncer y leucemia.

Antecedentes de la Invención

Varios sólidos farmacéuticos pueden presentarse en distintas formas físicas, por ejemplo, en forma amorfa, en una o varias formas cristalinas (por ejemplo, formas anhidro o solvatadas), en forma de mezcla de distintas formas cristalinas, o como mezcla de una forma amorfa y forma(s) cristalina(s).

Una forma amorfa representa una forma en la cual no existe un orden tridimensional de largo alcance. En la forma amorfa, la posición de las moléculas entre sí es básicamente aleatoria, es decir, sin un ordenamiento regular de las moléculas en una estructura reticular. Los materiales amorfos y desordenados a menudo tienen propiedades mejoradas, pero la generación y estabilización de dicho estado puede significar un gran desafío.

Un cristal o forma cristalina es la forma en la cual la posición de las moléculas entre sí está organizada de acuerdo con una estructura reticular tridimensional. Las formas cristalinas generalmente incluyen polimorfos y pseudopolimorfos. Los polimorfos son distintas formas cristalinas del mismo

compuesto que provienen del distinto ordenamiento de las moléculas en estado sólido. Los distintos polimorfos tienen distintas estructuras cristalinas debido a un distinto empaquetamiento de las moléculas en la red cristalina. Esto produce una simetría cristalina y/o parámetros celulares unitarios diferentes. Los polimorfos difieren entre sí en cuanto a sus parámetros fisicoquímicos pero no difieren en su composición química. Generalmente, el polimorfismo es difícil de controlar y presenta desafíos a los especialistas en galénica. Los pseudopolimorfos, también conocidos como solvatos, constituyen un caso particular de formas cristalinas en estado sólido en las cuales se encuentran presentes cantidades estequiométricas o no estequiométricas de moléculas de disolvente, o bien dichas cantidades se incorporan en la estructura reticular del compuesto. Un solvato de agua también se denomina hidrato.

La química en estado sólido suscita interés en la industria farmacéutica y en especial en aquellos involucrados en el desarrollo de formas farmacéuticas apropiadas. Por ejemplo, las transformaciones al estado sólido pueden influir significativamente en la estabilidad de los productos farmacéuticos (vida útil de almacenamiento). Una forma sólida farmacéutica metaestable puede convertirse en una estructura cristalina (por ejemplo, desde amorfa a cristalina) o en solvato/disolvato respondiendo a variaciones en las condiciones del medio ambiente, procesamiento, o durante el transcurso del tiempo.

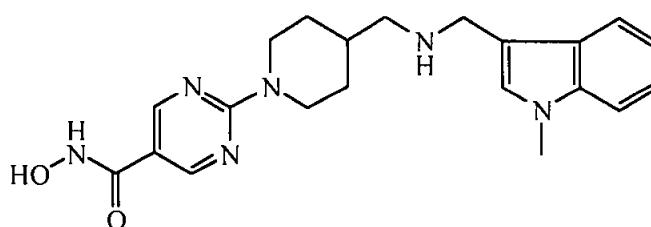
Las distintas formas cristalinas o formas amorfas del mismo fármaco pueden tener diferencias sustanciales en cuanto a propiedades importantes desde el punto de vista farmacéutico tales como, por ejemplo, velocidades de disolución, solubilidad termodinámica y biodisponibilidad. La velocidad de disolución de un principio activo en el fluido estomacal de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas debido a que impone un límite superior de velocidad a la cual un principio activo de administración oral puede alcanzar el flujo sanguíneo del

paciente. Por lo tanto, la velocidad de disolución es un tema a considerar en el momento de formular formas farmacéuticas sólidas y medicamentos líquidos tales como, por ejemplo, jarabes y elixires.

Del mismo modo, los distintos cristales o formas amorfas pueden tener distintas propiedades de procesamiento tales como, por ejemplo, higroscopicidad, fluidez, compactación, entre otras, las cuales podrían afectar su capacidad de adecuación como productos farmacéuticos activos destinados a la producción comercial.

Durante el desarrollo clínico de los productos farmacéuticos, si la forma polimórfica no se mantiene constante, la forma farmacéutica exacta utilizada o estudiada puede no ser comparable desde un lote a otro. Es conveniente, además, tener procesos para producir un compuesto con la forma polimórfica seleccionada de alta pureza cuando el compuesto se utiliza en estudios clínicos o productos comerciales debido a que las impurezas presentes pueden producir efectos toxicológicos no deseados. Determinadas formas polimórficas pueden exhibir estabilidad termodinámica mejorada o pueden fabricarse más fácilmente con alta pureza en grandes cantidades y, por lo tanto, resultan más apropiadas para su incorporación en formulaciones farmacéuticas.

JNJ-26481585 posee la siguiente estructura:



El compuesto es un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC).

El documento WO 2006/010750, publicado el 2 de febrero de 2006, divulga una forma amorfa de sal de JNJ-26481585.C₂HF₃O₂ y una sal diclorhidrato y procesos para obtenerlas.

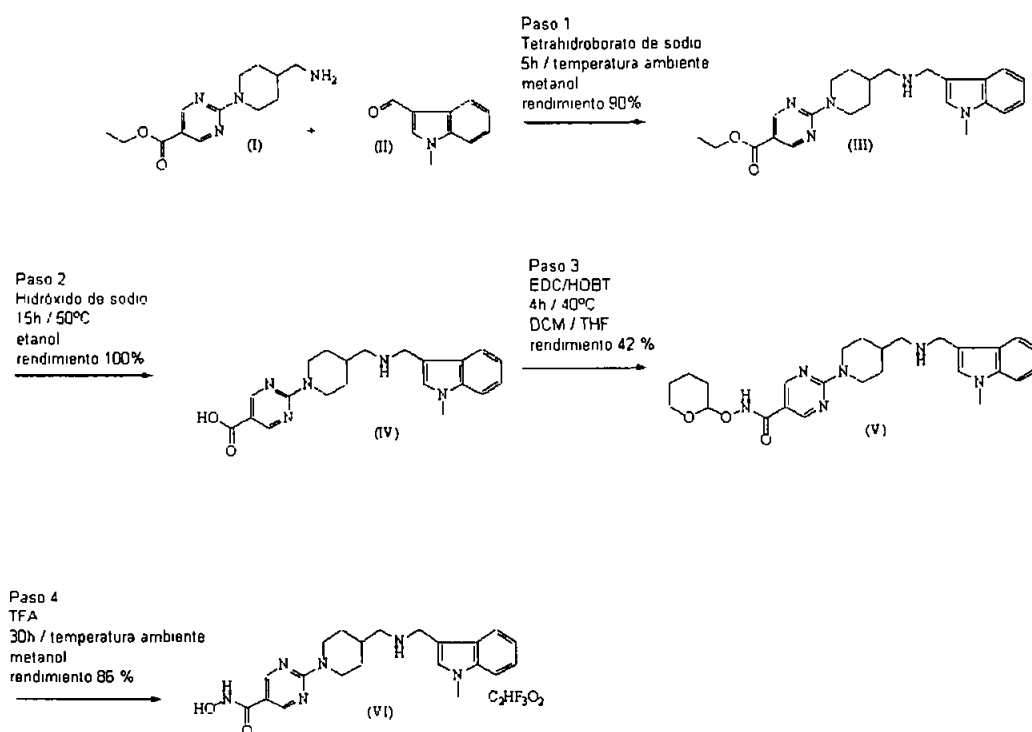
La síntesis de la sal de JNJ-26481585.C₂HF₃O₂, según se describe originalmente en el documento WO 97/21701, se presenta en el esquema 1.

En dicho esquema, en el paso 1, los intermediarios de la fórmula (III) se prepararon haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (I) con el carboxaldehído de la fórmula (II), en presencia de tetrahidrobórato de sodio, en metanol.

En el paso 2, los intermediarios de la fórmula (IV) se prepararon haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (III) con hidróxido de sodio en etanol.

En el paso 3, los intermediarios de la fórmula (V) se prepararon haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (IV) con O-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-hidroxilamina, en presencia de reactivos apropiados tales como, por ejemplo, *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclóridato (EDC) y 1-hidroxil-1*H*-benzotriazol (HOBT). La reacción se llevó a cabo en una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano.

En el paso 4, la sal C₂HF₃O₂ de ácido hidroxámico de la fórmula (VI) se preparó haciendo reaccionar el intermediario de la fórmula (V), con ácido trifluoroacético. Dicha reacción se llevó a cabo en metanol.



Esquema I

De manera alternativa, la sal de JNJ-26481585. 2HCl, según se describió originalmente en el documento WO 97/21701, se preparó haciendo reaccionar el intermediario de la fórmula (III), con hidroxilamina, en presencia de hidróxido de sodio. Dicha reacción se lleva a cabo en metanol, la conversión posterior a la sal diclorhidrato se preparó en etanol.

El proceso divulgado en el documento WO 2006/010750 no es apropiado para una producción a gran escala debido a los bajos rendimientos y gran cantidad de impurezas en los distintos pasos del proceso, lo cual por consiguiente requiere varios pasos cromatográficos. La purificación de los compuestos utilizando cromatografía resulta costosa y perjudicial para el medio ambiente

debido al consumo de disolventes y al equipamiento especializado necesario para llevar a cabo una cromatografía a gran escala.

El problema resuelto por la presente invención es la provisión de formas cristalinas novedosas de sales monoclóhidrato y una sal hidrato monoclóhidrato de JNJ-26481585. Otro aspecto de la presente invención es un proceso en el cual la sal clóhidrato cristalina y la forma de sal hidrato clóhidrato novedosas se obtienen con alto rendimiento y alta pureza. Las propiedades ventajosas de las presentes formas clóhidrato son sus propiedades fisicoquímicas superiores que incluyen su naturaleza no higroscópica y estabilidad química que permiten la capacidad de fármaco del presente compuesto.

Descripción de las Figuras

La Figura 1 es una representación de espectro Infrarrojo (IR) de la Forma I.

La Figura 2 es una representación de patrones de Difracción de polvo de rayos X (XPRD, según sus siglas en inglés) de la Forma I.

La Figura 3 es una curva de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, según sus siglas en inglés) de la Forma I.

La Figura 4 es la variación en peso de la Forma I en función de la humedad relativa.

La Figura 5 es una representación de la curva de adsorción-desorción (ADS/DES) de la Forma I.

La Figura 6 es una representación IR de la Forma II.

La Figura 7 es una representación de patrones de Difracción de polvo de rayos X (XPRD) de la Forma II.

La Figura 8 es una curva de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la Forma II.

La Figura 9 es la variación en peso de la Forma II en función de la humedad relativa.

La Figura 10 es una representación de la curva ADS/DES de la Forma II.

La Figura 11 es una representación de espectro IR de la forma hidrato.

La Figura 12 es una representación de patrones XPRD de la forma hidrato.

La Figura 13 es un patrón XPRD de superposición de estudios de conversión de suspensiones de la Forma I y de la Forma II en etanol a distintas temperaturas.

La Figura 14 es un patrón XPRD de superposición de estudios de conversión de suspensiones de la Forma I y de la Forma II en etanol/agua (90/10, v/v %) a distintas temperaturas.

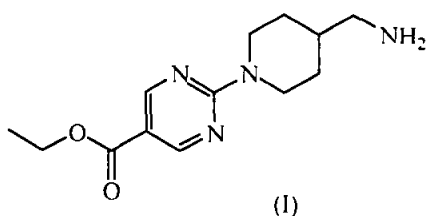
La Figura 15 es un patrón XPRD de superposición de estudios de conversión de suspensiones de la Forma I y de la Forma II en agua a distintas temperaturas.

La Figura 16 es un patrón XPRD de superposición de estudios de conversión de suspensiones del hidrato en etanol a distintas temperaturas.

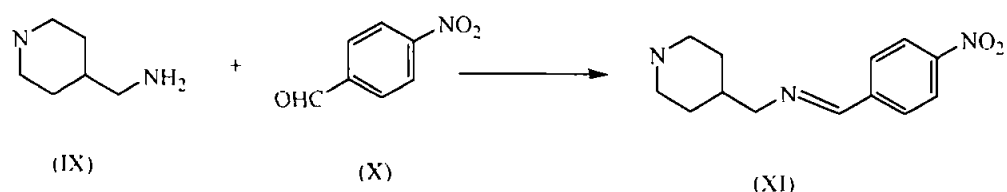
Descripción de la Invención

Preparación de los intermediarios

A. Preparación del intermediario de la fórmula (I)

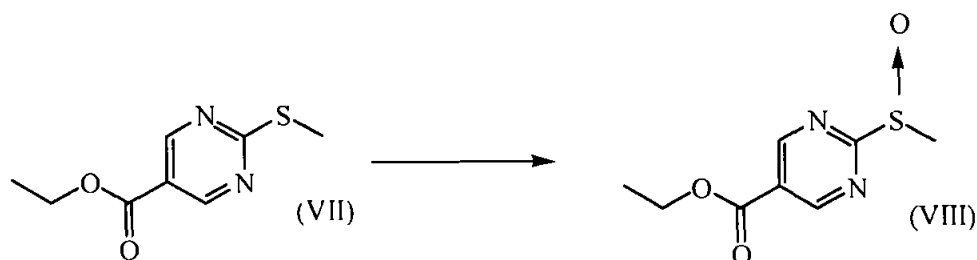


a) El intermediario de la fórmula (XI) se puede preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (IX) con un intermediario de la fórmula (X) en presencia de un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, un disolvente hidrocarburo polar o apolar no prótico, por ejemplo, tolueno, cloruro de metileno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares. En el proceso se pueden utilizar otros aldehídos aromáticos o alifáticos. La presente reacción también se puede llevar a cabo en disolventes próticos, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y similares. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 25 °C y 60 °C, preferentemente a una temperatura de 45 °C. No se aconsejan temperaturas más altas debido a la inestabilidad potencial del intermediario de la fórmula (X).

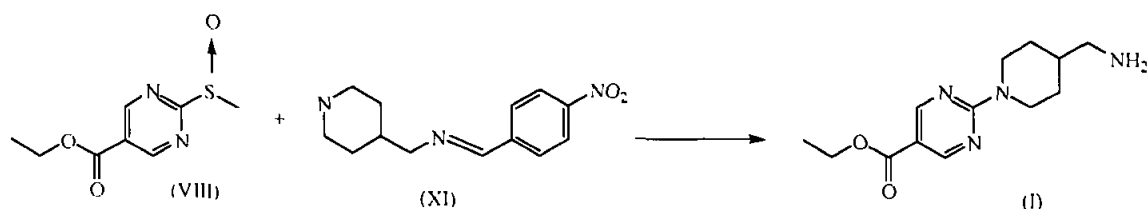


b) El intermediario de la fórmula (VIII) se puede preparar convirtiendo el intermediario de la fórmula (VII) en presencia de un oxidante apropiado tal como, por ejemplo, ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA), en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, un disolvente hidrocarburo polar o apolar no prótico, por ejemplo, tolueno, cloruro de metileno, acetato de isopropilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre -20 °C y 40 °C, preferentemente a una temperatura entre 0 °C y 5 °C, más preferentemente a 0 °C. A temperaturas más altas, el ácido meta-cloroperoxibenzoico es inestable y los intermediarios de la fórmula (VIII) se pueden descomponer. La conversión completa del intermediario (VII) en el intermediario (VIII) se puede obtener mediante el agregado de la cantidad

apropiada de MCPBA. Por consiguiente, la cantidad de MCPBA es preferentemente > 1 equivalente.

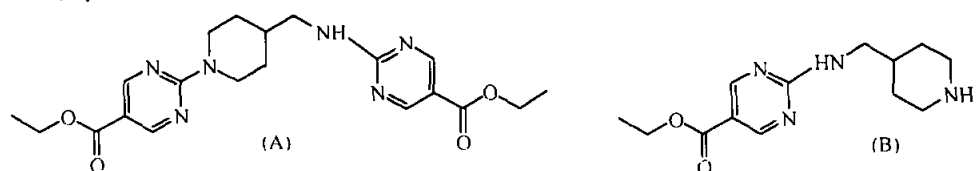


c) El intermediario de la fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar el intermediario de la fórmula (VIII) con el intermediario de la fórmula (XI) en presencia de un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, un disolvente hidrocarburo polar o apolar no prótico o una mezcla del mismo, por ejemplo, tolueno, cloruro de metileno, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, una mezcla de diisopropiletilamina u otras bases de aminas terciarias y acetato de etilo y similares. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre -20 °C y 40 °C, preferentemente a una temperatura entre 0 °C y 5 °C, más preferentemente a 0 °C con calentamiento hasta 25 °C.



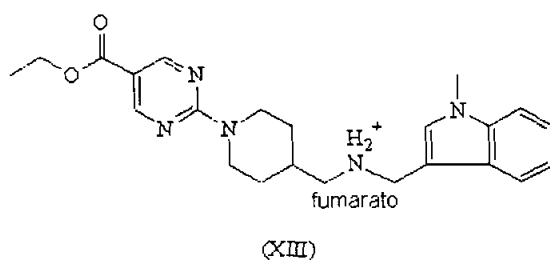
La presente síntesis con la protección temporaria de la aminopiperidina de la fórmula (IX) con el p-nitrobenzaldehído de la fórmula (X) con la formación del intermediario de la fórmula (XI), permite la reacción preferencial del nitrógeno de anillo más sustituido. Si dicha protección no se lleva a cabo se forman grandes cantidades de dímero (A) e isómero (B) en tanto que ambos nitrógenos del intermediario de la fórmula (IX) reaccionarán con el intermediario de la fórmula (VIII). El calentamiento de la mezcla de reacción hasta la mañana siguiente asegura la reacción completa del intermediario de la fórmula (XI) hasta el

intermediario de la fórmula (I) y la conversión completa de cualquier intermediario remanente de la fórmula (IX) en el dímero (A) que, junto con el MCPBA remanente, puede remover fácilmente en el tratamiento ácido posterior.

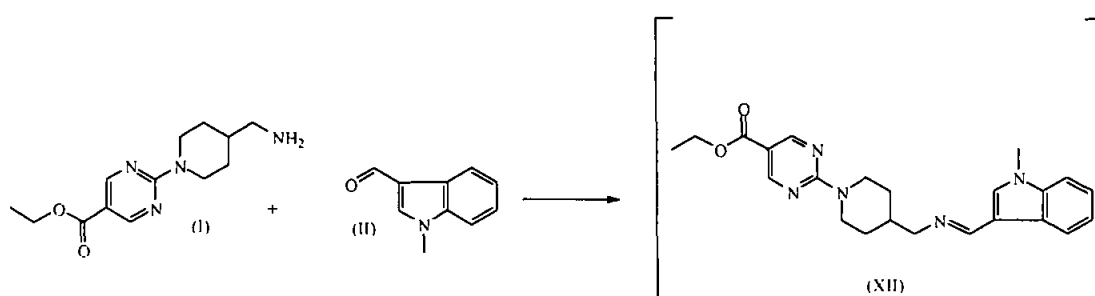


Una forma de realización de la presente invención comprende el intermediario de la fórmula (XI).

B. Preparación del intermediario de la fórmula (XIII)

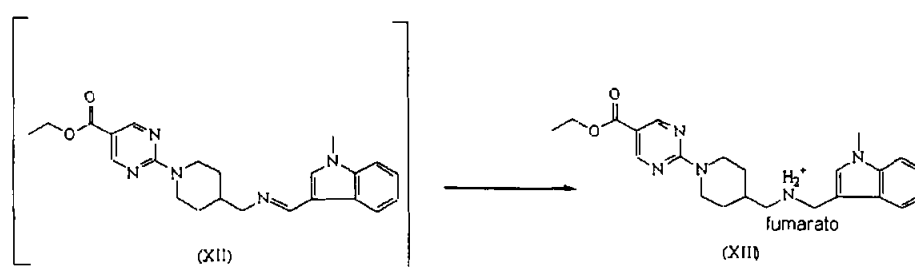


a) El intermediario de la fórmula (XII) se puede preparar haciendo reaccionar el intermediario de la fórmula (I) con el intermediario de la fórmula (II) en un disolvente apropiado. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 50 °C y 150 °C, preferentemente a una temperatura de 110 °C (temperatura de reflujo de tolueno). Se requiere la remoción azeotrópica de agua para que la presente reacción continúe. Como disolvente se puede utilizar un disolvente hidrocarburo polar o apolar no prótico tal como, por ejemplo, tolueno, acetato de isopropilo y similares. Dichos disolventes forman bien un azéotropo con el agua.



b) el intermediario de la fórmula (XII) se trata con tetrahidrobórato de sodio en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, disolventes hidrocarburos polares o apolares próticos y no próticos y mezclas de los mismos, por ejemplo, tolueno, acetato de isopropilo, etanol, metanol, isopropanol y similares. La reducción con tetrahidrobórato de sodio puede ocurrir entre 0 °C y 50 °C, preferentemente a 10 °C. Se prefiere una baja temperatura durante la reducción a fin de evitar la formación de impurezas reducidas en exceso.

c) A continuación se lleva a cabo la formación de la sal con ácido fumárico en una mezcla de acetona/etanol con 5% v/v de agua, con la formación del intermediario de la fórmula (XIII).



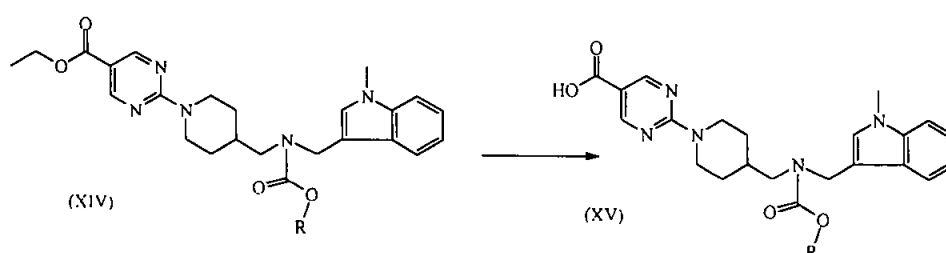
Una forma de realización de la presente invención comprende la sal de fumarato de la fórmula (XIII).

C. Preparación del intermediario de la fórmula (XVIII)

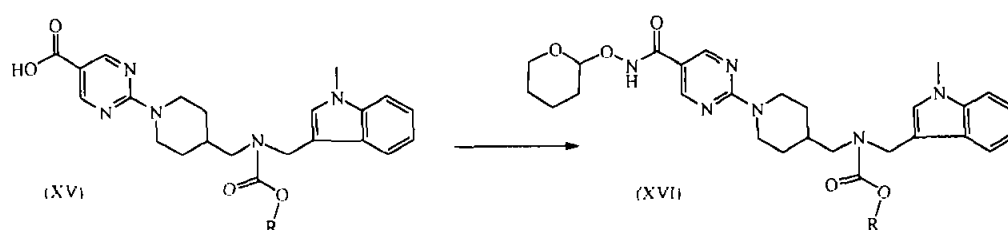
En un primer intento de hallar un mejor método de síntesis para la producción de JNJ-26481585, el intermediario de la fórmula (III) se hizo reaccionar con O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina, en presencia de una base y un disolvente pero sin reactivo de acoplamiento. Dicho intento no tuvo éxito.

En un segundo intento se trató de proteger las porciones de amino y ácido hidroxámico con grupos protectores lábiles al ácido a fin de efectuar la desprotección simultánea-formación de sal.

Por consiguiente, el intermediario de la fórmula (XIII) se convirtió en la base libre proporcionando el intermediario de la fórmula (III) y posteriormente se convirtió en el intermediario de la fórmula (XIV), en el cual R es butilo, bencilo o fulvenilo terciario seguido por hidrólisis con NaOH en etanol y el aislamiento del intermediario de la fórmula (XV) mediante acidificación y cristalización directamente a partir de la mezcla de reacción.



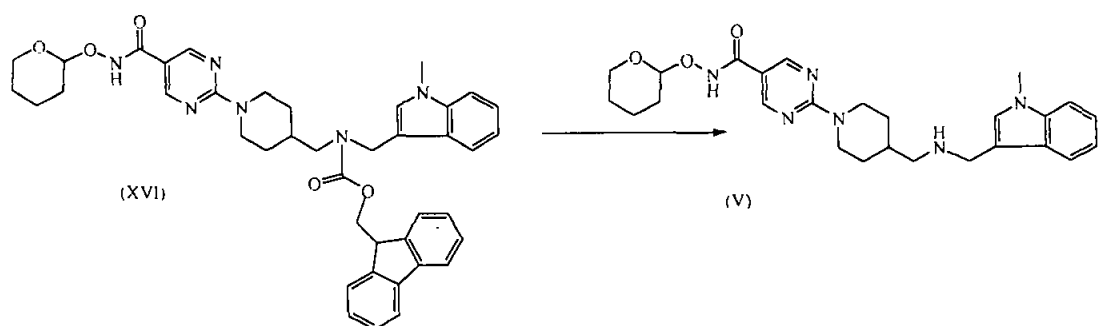
El acoplamiento del intermediario de la fórmula (XV) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina en condiciones estándares de acoplamiento de aminoácidos (EDC, HOBT, trietilamina, tetrahydrofurano) proporcionó el intermediario de la fórmula (XVI) con excelente rendimiento. La reacción de acoplamiento para los intermediarios de la fórmula (XV), en la cual R es fulvenilo, produjo alguna escisión del grupo fulvenilo debido a que la trietilamina requería un acoplamiento óptimo.



Luego se llevaron a cabo intentos de desproteger el intermediario de la fórmula (XVI), en la cual R es butilo, de acuerdo con una variedad de condiciones (disolventes: etanol, acetato de etilo, tolueno, acetona, metil isobutil cetona, dimetilformamida; Ácidos: ácido etansulfónico, ácido metansulfónico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético).

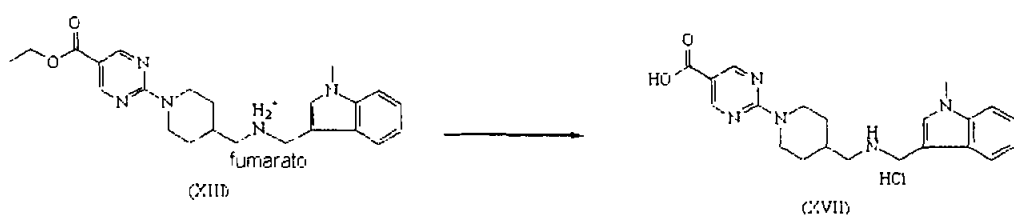
Desafortunadamente, ya sea a temperatura ambiente (2-3 horas) o a 50 °C (10 min), los únicos productos observados fueron productos de la escisión de la porción indol.

La hidrogenólisis de los intermediarios de la fórmula (XVI), en la cual R es bencilo, se intentó bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón y se consideró infructuosa debido a la escisión concurrente (hasta 20%) del enlace N-O bond sobre el producto de ácido hidroxámico. Por otra parte, la escisión del grupo fulvenilo del intermediario de la fórmula (XVI) en la cual R es fulvenilo, mencionado en la presente como el intermediario de la fórmula (XVI-a), en condiciones apropiadas y la captura del subproducto fulveno utilizando gel de sílice tiol resultaron exitosas. La correspondiente amina libre de la fórmula (V) puede proporcionar el compuesto de la fórmula (XIX) en condiciones similares (1,05 equivalentes de ácido clorhídrico, etanol, 70°C) según se describe a continuación.



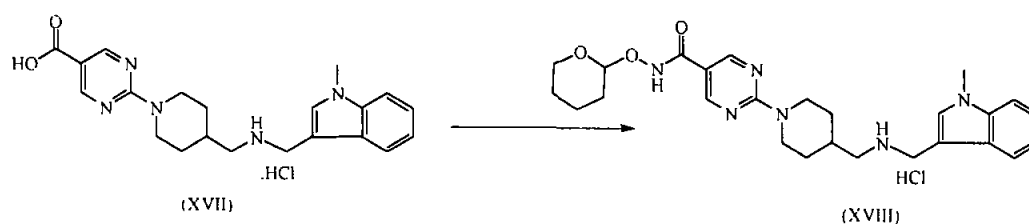
a) Por último, la base libre del intermediario (XIII) se puede obtener mediante una neutralización de hidróxido de sodio acuoso y extracción en metiltetrahidrofurano. La capa orgánica que contenía la base libre luego se somete a una hidrólisis básica con 3 equivalentes molares de hidróxido de sodio en agua a reflujo. La sal de sodio en la capa de agua luego se separa de la capa de metiltetrahidrofurano y se alcaliniza con 5 equivalentes molares de HCl a 10 °C.

El intermediario de la fórmula (XVII) puede tener un contenido de agua variable. Inmediatamente luego del secado, el contenido de agua es de 0,7 %. Cuando la muestra se dejó 24 h en la atmósfera, el contenido de agua aumentó y se estabilizó a 8 % de agua lo cual representa 2 moles de agua.



b) El efecto del agua en el intermediario (XVII) es crucial, ya que la reacción de acoplamiento que aparece a continuación requiere una cantidad específica de agua para que resulte exitosa. La cantidad de agua en el intermediario (XVII) es preferentemente entre 15 y 25 v/v %, más preferentemente alrededor de 16 v/v %.

Los intermediarios de la fórmula (XVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar el intermediario de la fórmula (XVII) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina, en presencia de reactivos apropiados tales como, por ejemplo, *N*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monohidrato (EDC) como reactivo de acoplamiento. La reacción se puede llevar a cabo en disolventes hidrocarburos polares o apolares próticos y no próticos y mezclas de los mismos, por ejemplo, metiltetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), tolueno, isopropanol, etanol, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropanol, mezcla de los mismos y mezcla de uno o más de los distintos disolventes con agua, preferentemente una mezcla de acetato de etilo y etanol, más preferentemente una mezcla de acetato de etilo, etanol y agua. La temperatura durante la reacción puede ser entre 10 °C - 40 °C, preferentemente a temperatura ambiente.



La reacción es rápida y se completa cuando hay suficiente agua. La reacción es más lenta en condiciones secas, se observan más impurezas y la velocidad de la reacción hacia el producto disminuye.

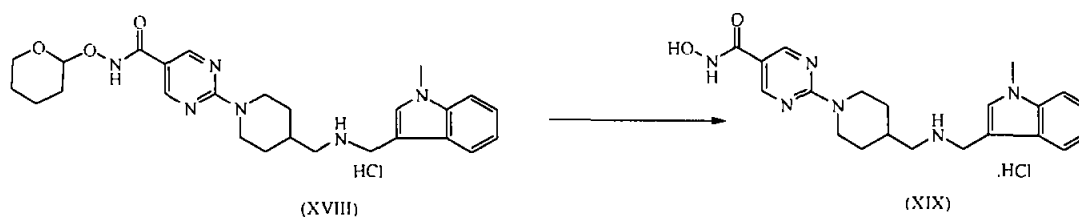
c) El intermediario con fórmula (XVIII) se puede disolver en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida, preferentemente dimetilacetamida. El agregado de un co-disolvente permite que el producto se cristalice. Se pueden utilizar co-disolventes tales como, por ejemplo, acetona, metil isobutil cetona o metil etil cetona, preferentemente metil isobutil cetona. La purificación se puede llevar a cabo a una temperatura entre 25°C-90°C,

preferentemente entre 50°C y 70°C. El tiempo de cristalización no debería ser superior a 5h. A temperaturas más altas o periodos de cristalización más prolongados, el rendimiento del producto final disminuye. La recrystalización se puede llevar a cabo en un disolvente tal como, por ejemplo, etanol en presencia de un co-disolvente tal como, por ejemplo, metil etil cetona a una temperatura entre 50°C y 70°C, preferentemente a 70 °C.

Una forma de realización de la presente invención comprende las sales clorhídricas de la fórmula (XVII) y (XVIII)

Preparación de formas cristalinas

El intermediario de la fórmula (XVIII) se puede convertir en la sal HCl de la fórmula (XIX) agregando ácido clorhídrico en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, etanol o metanol mientras la mezcla de reacción se encuentra a la temperatura deseada.



La presente invención provee un proceso para preparar la Forma I de sal mono-HCl que comprende:

- a) disolver el compuesto de la fórmula (XVIII) en un disolvente alcohólico que contiene menos de 0,1% p/p de agua, mientras se calienta hasta entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C del disolvente;
- b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y
- c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C, más preferentemente a 55 °C.

En una forma de realización, el proceso mencionado en el párrafo anterior para preparar la Forma I comprende agregar etanol o metanol en una concentración entre 10,3 y 20,6 L/mol, preferentemente en una concentración de 10,3 L/mol.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la Forma I comprenden en el paso a) disolver el compuesto en un período de tiempo desde 30 min hasta 3h, preferentemente en un período de tiempo desde 30 min hasta 45 min.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la Forma I comprenden en el paso b) agregar ácido clorhídrico a una concentración desde 0,05 hasta 0,4 equivalentes de HCl concentrado, preferentemente a una concentración entre 0,05 y 1,1 equivalentes, preferentemente a una concentración entre 0,05 y 0,4 equivalentes.

En otra forma de realización, el proceso mencionado en el párrafo 1 a 3 anteriores para preparar la Forma I comprende en el paso b) agregar ácido clorhídrico a una concentración desde 0,03 hasta 0,07 equivalentes de HCl (1 Molar), preferentemente a una concentración entre 0,03 y 0,05 equivalentes.

En otra forma de realización, el proceso mencionado en el párrafo 1 a 3 anteriores para preparar la Forma I comprende en el paso b) agregar ácido clorhídrico a una concentración desde 0,03 hasta 0,05 equivalentes de HCl en isopropanol.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la Forma I comprenden en el paso c) disolver el compuesto en un período de tiempo desde 30 min hasta 3h, preferentemente en un período de tiempo desde 30 min hasta 45 min.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la Forma I comprenden en el paso c) agitar la mezcla entre 30 min y 16 h, preferentemente durante 16 h.

La presente invención provee, además, un proceso para preparar la forma hidrato que comprende:

- a) disolver el compuesto de la fórmula (XVIII), en una mezcla etanol/agua o metanol/agua que comprende más de 5% de agua, mientras se calienta hasta entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C del disolvente;
- b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y
- c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C más preferentemente a 55 °C.

En una forma de realización, el proceso mencionado en el párrafo anterior para preparar la forma hidrato comprende agregar etanol o metanol en una concentración entre 10,3 y 20,6 L/mol, preferentemente en una concentración de 10,3 L/mol.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la forma hidrato comprenden en el paso a) disolver el compuesto en un período de tiempo desde 30 min hasta 3h, preferentemente en un período de tiempo desde 30 min hasta 45 min.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la forma hidrato comprenden en el paso b) agregar ácido clorhídrico a una concentración desde 0,05 hasta 0,4 equivalentes de HCl concentrado, preferentemente a una concentración entre 0,05 y 1,1 equivalentes, preferentemente a una concentración entre 0,05 y 0,4 equivalentes.

En otra forma de realización, el proceso mencionado en el párrafo 1 a 3 anteriores para preparar la forma hidrato comprende en el paso b) agregar ácido

clorhídrico a una concentración desde 0,03 hasta 0,07 equivalentes de HCl (1 Molar), preferentemente a una concentración entre 0,03 y 0,05 equivalentes.

En otra forma de realización, el proceso mencionado en el párrafo 1 a 3 anteriores para preparar la forma hidrato comprende en el paso b) agregar ácido clorhídrico a una concentración desde 0,03 hasta 0,05 equivalentes de HCl en isopropanol.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la forma hidrato comprenden en el paso c) disolver el compuesto en un período de tiempo desde 30 min hasta 3h, preferentemente en un período de tiempo desde 30 min hasta 45 min.

En otra forma de realización, los procesos mencionados anteriormente para preparar la forma hidrato comprenden en el paso c) agitar la mezcla entre 30 min y 16 h, preferentemente durante 16 h.

La presente invención provee, además, procesos de suspensión para preparar la Forma I que comprenden:

- suspender la Forma II en un disolvente seleccionado entre etanol o metanol a una temperatura de por lo menos 50 °C, preferentemente a 70 °C o superior; o
- suspender una mezcla de la Forma I y la Forma II en un disolvente seleccionado entre etanol o metanol a una temperatura de por lo menos 50 °C, preferentemente a 70 °C o superior.

En otra forma de realización, los procesos de suspensión mencionados con anterioridad para preparar la Forma I pueden comprender 10 % de agua, preferentemente < 2% de agua, más preferentemente < 0,07 % de agua.

En otra forma de realización, los procesos de suspensión para preparar la Forma I comprenden, además, agitar durante por lo menos 4 a 7 días.

La presente invención provee, además, procesos de suspensión para preparar la forma hidrato que comprenden:

- suspender la Forma II en una mezcla de etanol/agua o metanol/agua que comprende por lo menos 10 % de agua;
- suspender una mezcla de la Forma I y la Forma II en una mezcla de etanol/agua o metanol/agua que comprende por lo menos 10 % de agua;
- suspender una mezcla de la Forma I y la Forma II en un medio acuoso que comprende por lo menos 90 % de agua.

En otra forma de realización, los procesos de suspensión para preparar la forma hidrato comprenden, además, agitar durante 4 a 7 días.

En otra forma de realización, los procesos para preparar la Forma I comprenden, además, filtrar los precipitados obtenidos luego de suspender la Forma II en un disolvente alcohólico, o luego de suspender una mezcla de la Forma I y la Forma II en un disolvente según se indicó con anterioridad.

En otra forma de realización, los procesos de suspensión para preparar la Forma I comprenden, además, luego del paso de filtración del párrafo anterior, lavar los precipitados filtrados obtenidos luego de suspender la Forma II en un disolvente alcohólico, o luego de suspender una mezcla de la Forma I y la Forma II en un disolvente según se indicó con anterioridad, en el cual el paso de lavado se lleva a cabo con el mismo disolvente utilizado durante el paso de suspensión.

Para la preparación de cualquiera de las Formas de la presente invención, que proceden de una solución del compuesto de la fórmula (XVIII), los expertos en la técnica podrán apreciar que la forma sólida del material de partida no afecta la forma sólida del producto final y el control de la forma sólida resultante se lleva a cabo mediante el control de los parámetros del proceso.

La invención provee, además, los procesos anteriores para preparar la Forma I que comprenden entre el paso a) y b) sembrar la mezcla con la Forma I.

La invención provee, además, los procesos anteriores para preparar la forma hidrato que comprende el paso a) y b) sembrar la mezcla con la Forma I.

La invención provee, además, un proceso en el cual la forma cristalina obtenida se separa mediante filtración o centrifugado, opcionalmente combinado con lavado y secado.

El material de partida utilizado para los procesos de la presente invención puede ser cualquier forma cristalina del compuesto de la fórmula (XVIII).

La expresión "compuestos de la presente invención" se refiere a un compuesto de la fórmula (XI), (XIII), (XVII), (XVIII) o (XIX).

En una forma de realización, los disolventes utilizados en la preparación de las formas cristalinas de la presente invención son disolventes aceptables para uso farmacéutico. En otra forma de realización, los disolventes utilizados en la preparación de las formas cristalinas de la presente invención son disolventes no aceptables para uso farmacéutico debido a que los mismos también pueden ser utilizados en la preparación de polimorfos aceptables para uso farmacéutico.

Los procesos para la producción de las formas cristalinas de la presente invención generalmente incluyen obtener un material sólido cristalino a partir de una solución o dispersión del compuesto de la fórmula (XIX) en un medio disolvente, o a partir de la suspensión del compuesto de la fórmula (XIX).

El experto en la técnica podrá apreciar que las condiciones que conciernen a la cristalización se pueden modificar a fin de mejorar el proceso de cristalización o para inducir la precipitación, sin afectar la forma del polimorfo obtenido. Dichas condiciones pueden incluir llevar la solución, dispersión, o suspensión del compuesto de la fórmula (XVIII) o (XIX) y el(los) disolvente(s) hasta una concentración deseada, llevando dicha solución, dispersión, o suspensión hasta una temperatura deseada, agregando la concentración deseada de ácido clorhídrico, agregando las semillas de cristal, efectuando cualquier presión

apropiada, eliminando y/o separando cualquier material o impureza no deseados, secando los cristales formados para obtener los polimorfos en estado sólido, en caso de desear dicho estado.

Una forma preferida para inducir la precipitación consiste en reducir la solubilidad de los compuestos de la invención. La solubilidad del compuesto se puede reducir, por ejemplo, mediante el agregado de un anti-disolvente.

Llevar la solución, dispersión, o suspensión de los compuestos de la invención y los disolventes hasta una concentración deseada no implica necesariamente un aumento en la concentración de los compuestos de la invención. En determinados casos podría preferirse una disminución o ninguna variación en la concentración del compuesto de la invención. Las técnicas utilizadas para obtener una concentración deseada son conocidas en la especialidad, por ejemplo, evaporación mediante destilación atmosférica, destilación al vacío, destilación fraccionada, destilación azeotrópica, evaporación de película, calentamiento, enfriamiento, otras técnicas bien conocidas en la especialidad y las combinaciones de las mismas. Un proceso opcional para obtener una concentración deseada también podría involucrar la saturación de la solución de los compuestos de la invención y los disolventes, por ejemplo, agregando un volumen suficiente de un no-disolvente a la solución hasta alcanzar el punto de saturación. Otras técnicas apropiadas para saturar la solución incluyen, a modo de ejemplo, la introducción de un compuesto adicional de la invención a la solución y/o la evaporación de una porción del disolvente de la solución. Según el presente contexto, una solución saturada abarca soluciones en sus puntos de saturación o que exceden sus puntos de saturación, es decir, supersaturadas. Una solución casi saturada se refiere a soluciones que están próximas a la saturación pero que aún no han alcanzado sus puntos de saturación.

Una forma de mejorar el proceso de cristalización de la presente invención, en particular, de acelerar la cristalización, consiste en sembrar con un cristal del producto o raspar la superficie interna del recipiente de cristalización con una varilla de vidrio. Otras veces, la cristalización puede ocurrir en forma espontánea sin ninguna inducción. La presente invención abarca las formas de realización en las cuales la cristalización de una forma particular del compuesto de la fórmula (XIX) ocurre en forma espontánea, o es inducida o acelerada, a menos que dicha inducción o aceleración sea de importancia fundamental para obtener una forma particular.

El término “sembrar” se refiere al agregado de un material cristalino para facilitar la cristalización. La expresión “semillas de cristal” se refiere a polvo de una forma cristalina previamente obtenida del compuesto de la fórmula (XIX). Las semillas de cristal particulares o el material de siembra de la presente invención, que pueden ser útiles para preparar la Forma I, son los siguientes:

- semillas de cristal de una mezcla de la Forma I del compuesto (XIX) y el compuesto de la fórmula (XVIII);
- semillas de cristal de la Forma I; o
- semillas de cristal de la Forma II.

Al llevar dicha solución, dispersión, o suspensión hasta una temperatura deseada, se incluirán las acciones de calentar, enfriar o dejar a temperatura ambiente. El calentamiento de la solución, dispersión, o suspensión puede ser necesario para disolver completamente los compuestos de la invención.

La eliminación y/o separación de cualquier material o impureza no deseados se puede llevar a cabo mediante purificación, filtración, lavado, precipitación o técnicas similares. La separación, por ejemplo, se puede llevar a cabo mediante técnicas de separación sólido-líquido conocidas. Los

procedimientos de filtración conocidos por los expertos en la técnica también pueden utilizarse en el presente proceso. Las filtraciones se pueden llevar a cabo, entre otros métodos, haciendo pasar la solución, dispersión, o suspensión a través de papel, filtro de vidrio sinterizado u otro material de membrana, mediante centrifugado, o utilizando filtro de estilo Buchner, filtros o placas Rosenmund, o prensa de bastidor. Preferentemente, la filtración en línea o filtración de seguridad se puede intercalar convenientemente en los procesos divulgados con anterioridad, a fin de aumentar la pureza de la forma polimórfica resultante. En forma adicional, los agentes de filtrado tales como, por ejemplo, gel de sílice, Celite®, Arbocel®, dicalita diatomita, o similares, también se pueden utilizar para separar impurezas de los cristales en cuestión.

Los cristales obtenidos también se pueden secar, y dicho proceso de secado puede ser utilizado opcionalmente en los distintos pasos de cristalización, en caso de aplicar más un paso de cristalización. Los procedimientos de secado incluyen todas las técnicas conocidas por los expertos en la especialidad, tales como, por ejemplo, calentamiento, aplicación de vacío, circulación de aire o gas, agregado de un desecante, liofilización, secado por pulverización, evaporación, o similares, o cualquier combinación de las mismas.

Los procesos para cristalizar los polimorfos del compuesto de la fórmula (XIX) pueden abarcar múltiples combinaciones de técnicas y variaciones de las mismas. Como tales, y a modo de ejemplo, la cristalización de polimorfos del compuesto de la fórmula (XIX) se pueden llevar a cabo disolviendo, dispersando, o suspendiendo el compuesto de la fórmula (XIX) a una temperatura apropiada en el disolvente en el cual la porción de dicho disolvente se evapora aumentando la concentración del compuesto de la fórmula (XIX) en dicha solución, dispersión, o suspensión, enfriando dicha mezcla, y opcionalmente lavando y/o filtrando y secando los cristales resultantes del compuesto de la fórmula (XIX). De manera

opcional, los polimorfos del compuesto de la fórmula (XIX) se pueden preparar disolviendo, dispersando, o suspendiendo el compuesto de la fórmula (XIX) en un medio disolvente, enfriando dicha solución, dispersión, o suspensión y por consiguiente filtrando y secando el polimorfo obtenido. Otro ejemplo de preparación de formas de cristal del compuesto de la fórmula (XIX) podría ser saturando el compuesto de la fórmula (XIX) en el medio disolvente, y opcionalmente filtrando, lavando y secando los cristales obtenidos.

La formación de cristales también puede involucrar más de un proceso de cristalización. En determinados casos, uno, dos o más pasos extras de cristalización se pueden llevar a cabo por distintos motivos, tales como, por ejemplo, aumentar la calidad de la forma de cristal resultante.

Disolviendo, dispersando, o suspendiendo el compuesto de la invención en el disolvente, se puede obtener distintos grados de dispersión, tales como, por ejemplo, suspensiones, lechadas o mezclas; o preferentemente obtener soluciones homogéneas de una fase. El término "suspensión" se refiere a un sistema de dos fases que consiste de un sólido finamente dividido, en forma amorfa, cristalina, o sus mezclas, que se encuentra disperso (suspendido) en un medio líquido o dispersante, generalmente el disolvente. El término "lechada" se refiere a una suspensión que se forma cuando se mezcla una cantidad de polvo en un líquido en el cual el sólido es sólo ligeramente soluble (o insoluble). "Suspend" se refiere a la preparación de una suspensión.

De manera opcional, el medio disolvente puede contener aditivos, por ejemplo uno o más agentes dispersantes, agentes tensioactivos u otros aditivos, o mezclas de los mismos del tipo normalmente utilizado en la preparación de suspensiones cristalinas y que están bien documentados en la bibliografía especializada. Los aditivos se pueden utilizar convenientemente para modificar la forma del cristal aumentando la tolerancia y disminuyendo el área de superficie.

El medio disolvente que contiene el sólido puede agitarse opcionalmente durante un período de tiempo determinado, o agitarse enérgicamente utilizando, por ejemplo, un mezclador u homogenizador de alto corte o una combinación de los mismos, para generar el tamaño deseado de partícula para el compuesto orgánico.

El control de la temperatura de precipitación y la siembra se pueden utilizar adicionalmente para mejorar la reproducibilidad del proceso de cristalización, la distribución del tamaño de partícula y la forma del producto. Como tal, la cristalización se puede llevar a cabo sin sembrar con cristales del compuesto de la fórmula (XIX) o preferentemente en presencia de cristales del compuesto de la fórmula (XIX), los cuales se introducen en la solución mediante la siembra. La siembra también se puede llevar a cabo varias veces a varias temperaturas. La cantidad del material de siembra depende de la escala del experimento y puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica. Generalmente, la cantidad de material de siembra es desde alrededor de 0,1 hasta 1 % en peso de la cantidad de material cristalino esperado de la reacción.

El tiempo de cristalización en cada paso de cristalización dependerá de las condiciones aplicadas, las técnicas utilizadas y/o los disolventes utilizados.

La ruptura de las partículas grandes o agregados de partículas luego de la conversión de cristales se puede llevar a cabo adicionalmente a fin de obtener un tamaño de partícula homogéneo y deseado. Por consiguiente, de manera opcional, los cristales, agregados de polvo y polvo grueso de las formas polimórficas del compuesto de la fórmula (XIX), se pueden moler y clasificar por tamaño luego de someterse a la conversión. Moler o triturar se refiere a romper físicamente las partículas grandes o agregados de partículas utilizando métodos y aparatos bien conocidos en la técnica para la reducción del tamaño de partícula

de los polvos. Los tamaños de partículas resultantes pueden tener un rango desde milímetros hasta nanómetros proporcionando, por ejemplo, nanocristales, microcristales.

Un aparato preferido para moler o triturar es un molino de energía de fluido, o micronizador, debido a su capacidad para producir partículas de pequeño tamaño en una distribución estrecha de tamaño. Los micronizadores utilizan energía cinética de colisión entre partículas suspendidas en una corriente de fluidos que se mueve rápidamente para resquebrajar las partículas. Un chorro de aire es un molino de energía de fluido preferido. Las partículas suspendidas se inyectan a presión dentro de una corriente de recirculación de partículas. Las partículas más pequeñas son transportadas en alto hacia dentro del molino y barridas hacia dentro de un orificio de ventilación conectado a un clasificador de tamaño particular tal como, por ejemplo, un ciclón. El experto en la técnica podrá apreciar que algunas formas cristalinas pueden sufrir una transición hacia otra forma durante la reducción del tamaño de partícula.

Caracterización de las formas cristalinas

La presente invención provee sales mono-HCl de la fórmula (XIX) en estado sólido, también caracterizadas porque se encuentran en forma cristalina. En una forma de realización, la invención provee las formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX) seleccionadas entre la Forma I, la Forma II y la forma hidrato. Dichas formas están sustancialmente libres de impurezas. Convenientemente, dichas formas contienen no más de 10% de impurezas, más convenientemente contienen no más de 5% de impurezas, aun más convenientemente contienen no más de 1% de impurezas. La pureza polimórfica se puede evaluar mediante XPRD utilizando el área bajo los picos para calcular dicha pureza polimórfica. Dichas formas son esencialmente puras. La expresión

“esencialmente pura” se refiere a más de 90% de pureza, convenientemente más de 95% de pureza, más convenientemente más de 97% de pureza, mucho más convenientemente más de 99% de pureza.

La presente invención provee, además, una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX), en la cual las formas cristalinas se seleccionan entre la Forma I, Forma II y la forma hidratada.

En una forma de realización, se provee una mezcla que comprende la Forma I y la Forma II del compuesto de la fórmula (XIX).

En otra forma de realización, se provee una mezcla que comprende la Forma I y la forma hidratada del compuesto de la fórmula (XIX).

En otra forma de realización, se provee una mezcla que comprende la forma hidratada y la Forma II del compuesto de la fórmula (XIX).

En otra forma de realización, se provee una mezcla que comprende la Forma I, la forma hidratada y la Forma II del compuesto de la fórmula (XIX).

La presente invención provee, además, una mezcla de una o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX) y una forma amorfa de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX), en la cual las formas cristalinas se seleccionan entre la Forma I, la Forma II, y la forma hidratada.

Las posiciones de pico de intensidad XPRD características de la Forma I, Forma II y la forma hidrato se proporcionan en grados 2-teta.

La Forma I del compuesto (XIX) se caracteriza por picos típicos de difracción en las posiciones dos-teta $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $27,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. La Forma I también se caracteriza por picos de difracción de polvo de rayos X en las posiciones dos-teta $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $12,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

La Forma II del compuesto (XIX) se caracteriza por picos típicos de difracción en las posiciones dos-teta $10,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $26,7^{\circ} \pm$

0,2. La Forma II también se caracteriza por picos de difracción de polvo de rayos X en las posiciones dos-teta $7,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $22,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

La forma hidrato del compuesto (XIX) se caracteriza por picos típicos de difracción en las posiciones dos-teta $10,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $26,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$. El Hidrato también se caracteriza por picos de difracción de polvo de rayos X en las posiciones dos-teta $21,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $24,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

El patrón de difracción de polvo de rayos X (XPRD) de la Forma I es como se describe sustancialmente en la Figura 2. El patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma II es como se describe sustancialmente en la Figura 7. El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma hidratada es como se describe sustancialmente en la Figura 12.

Los datos de XPRD y las representaciones de patrones de todas las formas se obtuvieron utilizando un difractómetro Philips X'PertPRO MPD PW3050/60 con un generador PW3040. El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos-X Cu LFF PW3373/00. El compuesto para analizar se esparció sobre un portamuestras de fondo cero. Los parámetros de los instrumentos se detallan a continuación:

- voltaje del generador: 45 kV
- amperaje del generador: 40 mA
- geometría: Bragg-Brentano
- etapa: etapa de agitación

Los parámetros de barrido para las Formas I, II y la forma hidratada fueron los siguientes: el rango fue desde 3° hasta 50° 2-teta con un barrido continuo a una velocidad de $0,01675^{\circ}$ / etapa, a 29,845 seg / etapa. El tiempo de revoluciones del agitador fue de 1 segundo, el tipo de radiación $\text{CuK}\alpha$, y la longitud de onda de radiación fue $1,54056 \text{ \AA}$.

Los parámetros de barrido para las Formas I y II fueron los siguientes: el rango fue desde 3° hasta 50° 2-teta con un barrido continuo a una velocidad de $0,01675^\circ$ / etapa, a 29,845 seg / etapa. El tiempo de revoluciones del agitador fue de 1 seg, el tipo de radiación $\text{CuK}\alpha$, y la longitud de onda de radiación fue $1,54056 \text{ \AA}$.

Los parámetros de barrido para la forma hidratada fueron los siguientes: el rango fue desde 3° hasta 50° 2-teta con un barrido continuo a una velocidad de $0,01675^\circ$ / etapa, a 59,690 seg / etapa. El tiempo de revoluciones del agitador fue de 1 seg, el tipo de radiación $\text{CuK}\alpha$, y la longitud de onda de radiación fue $1,54056 \text{ \AA}$.

Los parámetros de trayecto del haz incidente para las Formas I, II y la forma hidratada se detallan a continuación:

- apertura de divergencia program.: 15 mm
- apertura Soller: 0,04 rad
- máscara del haz: 15 mm
- apertura de antidispersión: 1°
- cuchilla del haz: +

Los parámetros de trayecto del haz difractado para las Formas I, II y la forma hidratada se detallan a continuación:

- pantalla antidispersión larga: +
- apertura Soller: 0,04 rad
- filtro Ni: +
- detector: X'Celerator

La exactitud de las posiciones de los picos de XPRD proporcionados para las Formas I, II y la forma hidratada se define como $0,2^\circ$ debido a diferencias experimentales tales como, por ejemplo, instrumentos, preparaciones de las muestras, y similares.

Las posiciones características de los picos de absorbencia IR de las Formas I, II y la forma hidratada se expresan en números de onda cm^{-1} .

La Forma I del compuesto (XIX) se caracteriza mediante un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría infrarroja (IR) con bandas de absorción típicas a $3119 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2756 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1634 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1475 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1333 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1275 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1226 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1128 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1066 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La Forma II del compuesto (XIX) se caracteriza mediante un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría infrarroja con bandas de absorción típicas a alrededor de $3553 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3203 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3014 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1541 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma hidrato del compuesto (XIX), luego de 42 días de almacenamiento a una humedad relativa de $40^\circ\text{C}/75\%$, se caracteriza mediante un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría infrarroja con bandas de absorción típicas a alrededor de $3558 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3238 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1607 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ and $997 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

El patrón IR de la Forma I es como se describe sustancialmente en la Figura 1. El patrón IR de la Forma II es como se describe sustancialmente en la Figura 6. El patrón IR de la forma hidrato es como se describe sustancialmente en la Figura 11.

Los datos IR data y las representaciones de patrones se obtuvieron utilizando Reflectancia Total Microatenuada de espectrometría infrarroja (microATR, según sus siglas en inglés) con un espectrofotómetro Nexus FTIR. El accesorio de Reflectancia Total Microatenuada fue Harrick Split Pea con cristal Si. El detector utilizado fue DTGS con ventana KBr. Los parámetros de barrido para las Formas I, II y la forma hidrato se detallan a continuación:

- número de barridos: 32

- resolución: 2 cm^{-1}
- rango de longitud de onda: $4000\text{ a }400\text{ cm}^{-1}$
- corrección de línea de base: sí
- divisor del haz: Ge sobre KBr.

La exactitud de los picos de absorbencia IR para las Formas I, II y la forma hidratada se define como 2 cm^{-1} debido a diferencias experimentales tales como, por ejemplo, instrumentos, preparaciones de las muestras, y similares.

Las posiciones características de los picos endotérmicos de calorimetría diferencial de barrido (DSC, según sus siglas en inglés) o rangos de las Formas I y II se proporcionan en °C. La Forma I del compuesto (XIX) se funde con la descomposición. Se observa una señal exotérmica a alrededor de $216,8^{\circ}\text{C}$.

La Forma II del compuesto (XIX) se funde con la descomposición a alrededor de $197,3^{\circ}\text{C}$. Se observa una señal exotérmica a alrededor de $203,6^{\circ}\text{C}$. Se observa una señal endotérmica extra en la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a alrededor de $71,5^{\circ}\text{C}$ debido a la evaporación del disolvente.

La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma I es como se describe sustancialmente en la Figura 3. La curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma II es como se describe sustancialmente en la Figura 8.

Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y las representaciones de la curva se obtuvieron utilizando un equipo TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de enfriamiento RCS. El peso de las muestras fue de alrededor de 3 mg, que se transfirieron a un portamuestras estándar de aluminio de TA-Instrument. Las muestras se examinaron a una velocidad de $10^{\circ}\text{C} / \text{min}$ desde 25°C hasta una temperatura final de 300°C . La estufa se purgó constantemente con gas nitrógeno a una velocidad de flujo de 50 ml / min.

La tolerancia de las curvas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) proporcionada para las Formas I y II se define como 3 °C debido a diferencias experimentales tales como, por ejemplo, instrumentos, preparaciones de las muestras, y similares.

Las características de adsorción-desorción de la Forma I y de la Forma II se proporcionan como % de variación en Masa.

La Forma I del compuesto (XIX) adsorbe hasta 0,6% de agua a una humedad relativa alta, no presenta un comportamiento higroscópico y permanece cristalina durante el ensayo.

La Forma II del compuesto (XIX) es un producto higroscópico. Adsorbe hasta 9,6% de agua a una humedad relativa alta. El producto se seca completamente durante el ciclo de desorción y permanece cristalino durante el ensayo.

La curva de adsorción-desorción (ADS/DES) de la Forma I es como se describe sustancialmente en la Figura 5. La curva de adsorción-desorción (ADS/DES) de la Forma II es como se describe sustancialmente en la Figura 10,

Los datos de adsorción-desorción (ADS/DES) se obtuvieron utilizando un equipo de sorción de vapor dinámico SMS, modelo DVS-1 y la variación del peso se registró con respecto a la humedad atmosférica a 25 °C. El peso de las muestras fue de alrededor de 17 mg de la Forma I y 24 mg de la Forma II. Las muestras se secaron durante 60 min bajo nitrógeno seco. El equilibrio fue inferior o igual a 0,01 %/min durante un período mínimo de 15 min y un periodo máximo de 60min. El intervalo de datos fue 0,05 % o 2,0min. Los puntos de medición de Humedad Relativa (%) se detallan a continuación:

primer conjunto: 5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5

segundo conjunto:

5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5,0.

Uso Farmacéutico de las Formas Cristalinas

La presente invención provee, además, la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX), o una mezcla de por lo menos la Forma I o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX), para usar como medicamento. En una forma de realización, la forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, para usar como medicamento, se selecciona entre la Forma I, la Forma II o la forma hidratada.

La presente invención provee, además, el uso de por lo menos la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX), o una mezcla de por lo menos la Forma I o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX), en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con HDAC. En una forma de realización, la forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, utilizada en la elaboración de un medicamento se selecciona entre la Forma I, la Forma II y la forma hidrato.

La presente invención provee, además, un método para tratar un mamífero que padece afecciones relacionadas con HDAC que comprende administrar por lo menos la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX), o una mezcla de por lo menos la Forma I o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX), al mamífero que lo necesita. En una forma de realización, el método de tratamiento comprende administrar una forma cristalina, sola o en

cualquiera de las mezclas anteriores, seleccionada entre la Forma I, la Forma II y la forma hidrato.

Según el presente contexto, las expresiones “histona deacetilasa” y “HDAC” se refieren a cualquiera de una familia de enzimas que eliminan los grupos acetilo de los grupos ϵ -amino de residuos lisina en el extremo N-terminal de una histona.

Salvo que se indique lo contrario en el contexto, el término “histona” se refiere a cualquier proteína histona que incluye H1, H2A, H2B, H3, H4, y H5, de cualquier especie. Las proteínas humanas de HDAC o productos génicos incluyen, pero no se limitan a, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11. La histona deacetilasa también puede provenir de un protozoo o de un hongo.

El término “tratamiento” se refiere a cualquier tratamiento de una afección patológica en un mamífero, en particular un ser humano, e incluye uno o más de las siguientes acciones:

- (i) prevenir que ocurra una afección patológica en un sujeto que puede estar predispuesto a desarrollar la afección pero que aún no ha sido diagnosticado con la afección y, por consiguiente, el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para la afección o enfermedad;
- (ii) inhibir la afección patológica, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la afección patológica, es decir, causar la regresión de la afección patológica; o
- (iv) aliviar los síntomas mediados por la afección patológica.

La expresión “polimorfo(s) de la presente invención” se refiere a por lo menos la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula

(XIX), o una mezcla de por lo menos la Forma I o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX).

La presente invención provee un método para inhibir el crecimiento anormal de células, que incluye células transformadas, administrando una cantidad eficaz de un polimorfo de la presente invención. El crecimiento anormal de células se refiere al crecimiento celular independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye la inhibición de crecimiento tumoral, ya sea directamente causando la detención del crecimiento, la diferenciación terminal y/o apoptosis de células cancerosas, e indirectamente inhibiendo la neovascularización de tumores.

La presente invención provee, además, un método para inhibir el crecimiento tumoral administrando una cantidad eficaz de un polimorfo de la presente invención, a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un ser humano) que necesita dicho tratamiento. En particular, la presente invención provee un método para inhibir el crecimiento de tumores mediante la administración de una cantidad eficaz de un polimorfo de la presente invención. Algunos ejemplos de tumores que se pueden inhibir son, pero no se limitan a, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exócrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorectales tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata incluyendo la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), enfermedad de Hodgkins y la enfermedad no-Hodgkins, leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML, según sus siglas en inglés)), cáncer folicular

tiroideo, síndrome mielodisplásico (MDS, según sus siglas en inglés), tumores de origen mesenquimal (por ejemplo, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de mama (por ejemplo, cáncer de mama avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

Asimismo, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende por lo menos la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX), o una mezcla de por lo menos la Forma I o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX), y un excipiente aceptable para uso farmacéutico. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina, sola o en cualquiera de las mezclas anteriores, seleccionada entre la Forma I, la Forma II y la forma hidrato.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar como medicamentos para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, y endovenosa), rectal, transdérmica, bucal, o nasal. Las formas apropiadas para administración oral incluyen polvos, gránulos, aglomerados, comprimidos, píldoras comprimidas o recubiertas, grageas, sobrecitos, cápsulas duras o de gelatina, jarabes y suspensiones. Las formas apropiadas para administración parenteral incluyen una solución o emulsión acuosa o no acuosa, en tanto que las formas apropiadas para administración rectal incluyen supositorios con vehículo hidrofílico o hidrofóbico. Para administración tópica, la invención provee sistemas apropiados de administración transdérmica conocidos en la especialidad, y para administración nasal se proveen sistemas apropiados de administración por aerosol conocidos en la especialidad. Si bien la forma de administración más

apropiada en cualquiera de los casos dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección en tratamiento, la vía más preferida de la presente invención es la vía oral.

Las dosis se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la especialidad farmacéutica. De manera alternativa, las formas farmacéuticas se pueden presentar como una, dos, tres o cuatro o más subdosis administradas a intervalos apropiados durante el transcurso del día. La dosis unitaria utilizada es preferentemente desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 1000 mg del compuesto de la fórmula (XIX) en base equivalente, más preferentemente desde alrededor de 5 hasta alrededor de 400 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX). La composición farmacéutica puede comprender sólo una única forma de la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX), o una mezcla de varias formas del compuesto de la fórmula (XIX), con o sin formas amorfas de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX). Además del(de los) principio(s) activo(s), la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes o adyuvantes. La selección de excipientes y las cantidades de uso podrán determinarse fácilmente por el especialista en galénica en base a su experiencia y consideración de los procedimientos estándares y bibliografía de referencia de la especialidad.

Algunos ejemplos de excipientes apropiados son goma arábica, magnesita, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa, o almidón, en particular, almidón de maíz. Los excipientes o disolventes oleosos apropiados son aceites vegetales o animales tales como, por ejemplo, aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes apropiados para soluciones

acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones de azúcar, o mezclas de los mismos. Los polietilenglicoles o polipropilenglicoles son también útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración.

Para administración subcutánea o endovenosa, los polimorfos de la presente invención, si se desea con las sustancias convencionales para los mismos tales como, por ejemplo, solubilizantes, emulsionantes u otros auxiliares, se incorporan en la solución, suspensión, o emulsión. Los polimorfos de la presente invención también se pueden liofilizar y utilizar los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Los disolventes apropiados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, además soluciones de azúcar tales como, por ejemplo, soluciones de glucosa o manitol, o de manera alternativa mezclas de los diversos disolventes mencionados con anterioridad.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para administración en forma de aerosoles o atomizadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los polimorfos de la invención en un disolvente aceptable para uso farmacéutico tal como, por ejemplo, etanol o agua, o una mezcla de dichos disolventes. Si es necesario, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como, por ejemplo, agentes tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores así como también un propelente. Dicha preparación comúnmente contiene el compuesto activo en una concentración desde alrededor de 0,1 hasta 50%, en particular desde alrededor de 0,3 hasta 3% en peso.

Cabe apreciar que además de los ingredientes particularmente mencionados con anterioridad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la especialidad que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos

apropiados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes o agentes que ocultan el sabor.

En otro aspecto de la presente invención se contempla una combinación de la Forma I, la Forma II o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX), una mezcla de dos o más formas cristalinas del compuesto de la fórmula (XIX), o una mezcla de por lo menos la Forma I o la forma hidrato del compuesto de la fórmula (XIX) y la forma amorfa de una sal no-HCl del compuesto de la fórmula (XIX), con otro agente anticáncer, especialmente para usar como medicamento, más específicamente en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente se puede utilizar un polimorfo de la presente invención en combinación con uno o más de otros agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticáncer. Algunos ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero no se limitan a:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tales como, por ejemplo, compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecan o topotecan;
- inhibidores de topoisomerasa II tales como, por ejemplo, derivados epipodofilotoxinas o podofilotoxinas antitumorales, por ejemplo etopósido o tenipósido;
- alcaloides antitumorales de la vinca, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados antitumorales de nucleósidos, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorin, gemcitabina o capecitabina;

- agentes alquilantes tales como, por ejemplo, mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalan o lomustina;
- derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo daunorubicina, doxorubicina, doxil, idarubicina o mitoxantrona;
- moléculas que se dirigen al receptor IGF-1, por ejemplo picropodofilina;
- derivados de tetrocarcin, por ejemplo tetrocarcin A;
- glucocorticoides, por ejemplo prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzamab, cetuximab, pertuzumab o bevacizumab;
- antagonistas de los receptores de estrógeno o moduladores de los receptores de estrógeno, por ejemplo tamoxifen, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- inhibidores de aromatasa tales como, por ejemplo, exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como, por ejemplo, retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueantes del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, según sus siglas en inglés), por ejemplo accutano;
- inhibidores de ADN metil transferasa, por ejemplo azacitidina o decitabina;
- antifolatos, por ejemplo premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina o daunomicina;
- antimetabolitos, por ejemplo clofarabina, aminopterín, citosina arabinosida o metotrexato;
- agentes que inducen la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como, por ejemplo, inhibidores Bcl-2, por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;

- agentes de unión de tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de quinasas, por ejemplo flavoperidol, imatinib mesilato, erlotinib o gefitinib;
- inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;
- inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), por ejemplo butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA, según sus siglas en inglés), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585 o tricostatina A;
- inhibidores de la vía ubiquitina-proteasoma, por ejemplo PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- Yondelis;
- inhibidores de Telomerasa, por ejemplo telomestatina;
- inhibidores de metaloproteinasas de matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.

Teniendo en cuenta sus propiedades útiles farmacológicas, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, el otro agente medicinal y los polimorfos de la invención, se pueden formular en distintas formas farmacéuticas a efectos de la administración. Los componentes se pueden formular por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes.

Por lo tanto, una forma de realización de la presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende el otro agente medicinal y los polimorfos de la presente invención junto con uno o más vehículos farmacéuticos.

La presente invención se refiere, además, al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la elaboración de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere, además, a un producto que contiene como primer principio activo un polimorfo de acuerdo con la invención y como segundo principio activo un agente anticáncer, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o consecutivo en el tratamiento de pacientes que padecen cáncer.

El otro agente medicinal y el polimorfo de la invención se pueden administrar en forma simultánea (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o en forma consecutiva en cualquier orden. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera suficientes para asegurar el logro de un efecto ventajoso o sinérgico. Cabe apreciar que el método y orden preferidos de administración y las respectivas cantidades de dosificación y regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal en particular y del polimorfo administrado, su vía de administración, el tumor en particular que está en tratamiento y el huésped en particular que está en tratamiento. El método óptimo y el orden de administración y las cantidades y régimen de dosificación podrán determinarse fácilmente por los expertos en la especialidad utilizando métodos convencionales y considerando la información descrita en la presente.

El compuesto de coordinación de platino se administra convenientemente en una dosis desde 1 hasta 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo desde 50 hasta 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosis de alrededor de 75 mg/m^2 y para carboplatino en alrededor de 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de taxano se administra convenientemente en una dosis desde 50 hasta 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo desde 75 hasta 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosis de alrededor de 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en alrededor de 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra convenientemente en una dosis desde 0,1 hasta 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo desde 1 hasta 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecan en una dosis de alrededor de 100 a 350 mg/m^2 y para topotecan en alrededor de 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral de podofilotoxina se administra convenientemente en una dosis desde 30 hasta 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo desde 50 hasta 250 mg/m^2 , particularmente para etopósido en una dosis de alrededor de 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en alrededor de 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El alcaloide antitumoral de la vinca se administra convenientemente en una dosis desde 2 hasta 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de alrededor de 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosis de alrededor de 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en una dosis de alrededor de 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral de nucleósido se administra convenientemente en una dosis desde 200 hasta 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo desde 700 hasta 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosis desde 200 hasta 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosis de alrededor de 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en alrededor de 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como, por ejemplo, la mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran convenientemente en una dosis desde 100 hasta 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo desde 120 hasta 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosis de alrededor de 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosis de alrededor de 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una dosis de alrededor de 150 a 200 mg/m^2 , y para lomustina en una dosis de alrededor de 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado antitumoral de antraciclina se administra convenientemente en una dosis desde 10 hasta 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo desde 15 hasta 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosis de alrededor de 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosis de alrededor de 25 a 45 mg/m^2 , y para idarubicina en una dosis de alrededor de 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra convenientemente en una dosis de alrededor de 1 a 100 mg por día dependiendo del agente en particular y de la afección que está en tratamiento. Tamoxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis desde 5 hasta 50 mg, preferentemente desde 10 hasta 20 mg dos veces por día, continuando el tratamiento durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de alrededor de 60 mg una vez por día, continuando el tratamiento durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra convenientemente por vía oral en una dosis de alrededor de 1 mg una vez por día. Droloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de alrededor de 20-100 mg una vez por día. Raloxifeno se administra convenientemente por vía oral en una dosis de alrededor de 60 mg una vez por día. Exemestano se administra

convenientemente por vía oral en una dosis de alrededor de 25 mg una vez por día.

Los anticuerpos se administran convenientemente en una dosis de alrededor de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o como se conoce en la especialidad, si es diferente. Trastuzumab se administra convenientemente en una dosis desde 1 hasta 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente desde 2 hasta 4 mg/m^2 por curso de tratamiento.

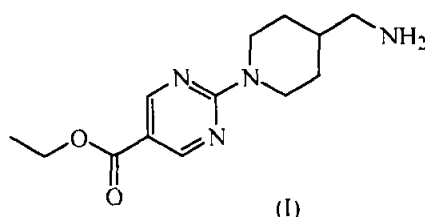
Las dosis se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más veces por curso de tratamiento, las cuales se pueden repetir, por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

Puede ser conveniente almacenar los polimorfos de la invención en materiales de envase que protejan de riesgos mecánicos, del medio ambiente, biológicos o químicos, o de la degradación. Se puede lograr el acondicionamiento de sustancias de fármacos utilizando materiales de envase que sean impermeables a la humedad tales como, por ejemplo, bolsas con cierre selladas al vapor. El acondicionamiento de fármacos tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, se puede lograr utilizando, por ejemplo, blísteres de aluminio.

Parte Experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla a los mismos.

Ejemplo 1: Preparación del intermediario (I)



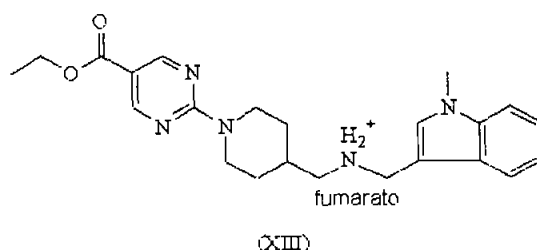
a) 4-piperidinmetanamina (2,6 mol) y acetato de etilo (5,2 L) se agregaron a un reactor inerte (20 L) y se calentaron hasta 45°C. Se agregó 4-nitrobenzaldehído (2,7 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2h a 45 °C. La reacción se enfrió hasta 0°C y luego se agregó diisopropiletilamina (6,6 mol) proporcionando la solución 1.

b) Etil éster del ácido 2-(metiltio)-5-pirimidincarboxílico (2,7 mol) y acetato de etilo (2,6 L) se agregaron a un reactor inerte y se enfriaron hasta 0 °C. Se agregó una solución de ácido meta-cloroperoxibenzoico (1,2 mol) en acetato de etilo (2,6 L) durante un período de tiempo de 1h a una temperatura entre 0 °C y 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C proporcionando la solución 2 .

c) La solución 2 se agregó a la solución 1 durante un período de tiempo de 1h a una temperatura entre 0 °C y 5 °C. La mezcla de reacción se dejó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta un pH de 2, con una solución de 640 ml de ácido clorhídrico concentrado en 10 L de agua. La capa acuosa se recolectó y se lavó con 1 L de acetato de etilo. La capa acuosa se recolectó y se agregó 1 L de diclorometano. La mezcla se alcalinizó hasta un pH de 10, con 450 ml de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa orgánica se recolectó proporcionando la fracción 1. La capa acuosa luego se extrajo con 2 L de diclorometano y la capa orgánica se recolectó proporcionando la fracción 2. La fracción 1 y 2 se

combinaron y el diclorometano se evaporó proporcionando 511,25 g (1,93 mol) del intermediario (I) (rendimiento 74 %).

Ejemplo 2: Preparación del intermediario (XIII)



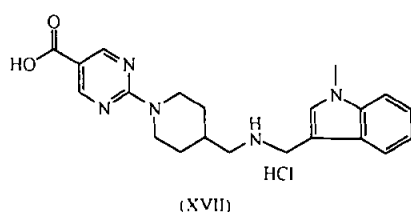
a) El intermediario (I) (0,97 mol), y tolueno (4,5 L) se agregaron a un reactor inerte (20 L). Se agregó 1-metil-1H-Indol-3-carboxaldehído (0,97 mol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo, se sometió a reflujo hasta la mañana siguiente y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó etanol (1,5 L) degenerado con metanol proporcionando la solución 3 .

b) Se agregaron tetrahidrobórato de sodio (55,2 g) y tolueno (1,5 L) a un reactor inerte (20 L). La mezcla se llevó hasta 10 °C bajo agitación continua. La solución 3 se agregó a la mezcla durante un período de tiempo de 1h a una temperatura #10 °C. La mezcla se agitó durante 1h a una temperatura #10 °C. La mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente. Se agregó acetona (8,79 mol) durante un período de tiempo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4h. Se agregó a la mezcla de reacción agua por goteo (5,1 L) durante un período de tiempo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La capa acuosa se descartó y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución de 300 g de bicarbonato de sodio en 4,1 L de agua. La capa

orgánica se filtró sobre sulfato de magnesio y se evaporó proporcionando la fracción 3 (397 g de residuo luego de la evaporación).

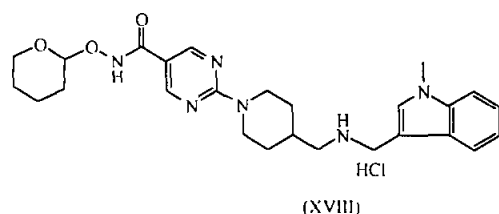
c) Etanol (5 L) degenerado con 2% metiletilcetona se agregó a la fracción 3 a temperatura ambiente. Se agregaron acetona concentrada (5 L) y 0,5 L de agua a temperatura ambiente y la mezcla se calentó posteriormente hasta 50°C. Se preparó una mezcla de ácido fumárico (0,97 mol), etanol (1,4 L) degenerado con 2% metiletilcetona, acetona (1.4 L) y 140 ml agua proporcionando la solución 4. La solución 4 se agregó a la mezcla de reacción durante un período de tiempo de 2h a una temperatura de 50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2h a 50 °C, se enfrió durante 4h hasta temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. El sedimento se recolectó y se lavó posteriormente con 1,4 L de etanol degenerado con 2% metiletilcetona, 1.4 L acetona concentrada y 140 ml de agua. El sedimento se secó hasta la mañana siguiente a 50 °C, proporcionando 371 g (0,7 mol) del intermediario (XIII) (rendimiento 73%) .

Ejemplo 3: Preparación del intermediario (XVII)



Un frasco de cuatro bocas (2 L) se cargó con el intermediario (XIII) (100 g; 191,0 mmoles). Se agregó agua (3L/mol-reactivo limitante puro; 573,0 ml) y 2-metiltetrahydrofurano (2,2 L/mol- reactivo limitante puro; 420,2 ml). Luego de la agitación se agregó hidróxido de sodio 50% (2,5 moles/mol- reactivo limitante puro; 477,5 mmoles; 25,13 ml). La mezcla de reacción luego se agitó durante 40-

Ejemplo 4: Preparación del intermediario (XVIII)

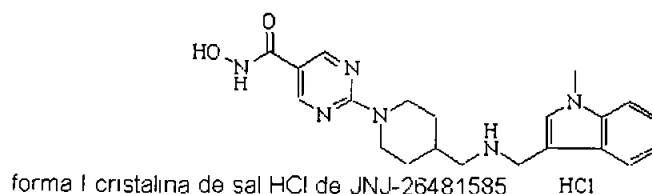


a) Un frasco de cuatro bocas (1 L) se cargó con 0,093 mol del intermediario (XVII) y se agregó 220 ml de acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó y se agregó 5 ml de agua proporcionando la solución 5. Un frasco de 250 ml se cargó con 0,122 mol de *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclorhidrato (EDC) en 130 ml de etanol y la mezcla de reacción se agitó proporcionando la solución 6. Se agregó O-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-hidroxilamina

(0,123 mol) a la solución 5 y el embudo de adición se lavó con 26 ml de acetato de etilo. Inmediatamente después se agregó 200 ml de la solución 6 a la mezcla de reacción que contenía la solución 5 durante un período de tiempo de 1h 30min (la mezcla de reacción se volvió homogénea cuando se agregó 90% de la solución 6, luego el producto deseado se cristalizó). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h. El precipitado se filtró y se lavó con 55 ml de acetato de etilo y se secó al vacío a 50 °C durante 16h, proporcionando 35,7 g (0,07 mol) del intermediario (XVIII) (rendimiento: 71%).

b) Un frasco de cuatro bocas (1 L) se cargó con 0,073 mol del intermediario (XVIII) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron N,N dimetil acetamida (377 ml) y 377 ml de metilisobutilcetona y la mezcla se calentó hasta 70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5h a 70 °C, luego se enfrió durante un periodo de tiempo de 1h hasta 25 °C y luego se agitó durante otra hora a 25 °C. El precipitado se filtró y posteriormente se lavó con 94 ml de una mezcla de N,N dimetil acetamida y metilisobutilcetona, luego con 150 ml de metilisobutilcetona en un lavado de suspensión y luego con 150 ml de metilisobutilcetona en un lavado de desplazamiento. El precipitado se secó al vacío a 50 °C durante 2 días proporcionando 33,4 g del intermediario purificado (XVIII) (rendimiento: 89%).

Ejemplo 5: Preparación de la Forma I cristalina de sal HCl de JNJ-26481585



a) Un frasco inerte de cuatro bocas (0,5 L) se cargó con 0,03 mol de intermediario purificado (XVIII). Se agregó etanol (300 ml) (el contenido típico de agua es 0,07% (p/p)). La mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta 57 °C – 60 °C. Se sembró 30 mg del intermediario (XVIII) Forma I de JNJ-26481585.HCl (30 mg). Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,05 mol %) a la mezcla de reacción a 57 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 16h. El precipitado se filtró a 50 °C y se lavó 3 veces con 20 ml de etanol proporcionando 10 g de la Forma I cristalina de sal HCl de JNJ-26481585.

b) Un frasco inerte de cuatro bocas (50 ml) se cargó con 2,6 g de la Forma I cristalina de sal HCl de JNJ-26481585 obtenida en el paso a). Se agregó etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno en la oscuridad y se calentó hasta 50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12h a 50 °C, se enfrió hasta 40 °C durante un período de tiempo de 1h y se filtró. El precipitado se lavó una vez con 20 ml de etanol y dos veces con 20 ml de acetona. Luego el producto se secó a 50 °C al vacío durante 16h proporcionando 2 g (80%) de la Forma I cristalina de sal HCl purificada de JNJ-26481585.

Ejemplo 6: Transformación de una mezcla del polimorfo I y II utilizando un procedimiento de suspensión

a) Preparación de las suspensiones

Alrededor de 25 mg de la Forma I y alrededor de 25 mg de la Forma II se pesaron en un frasco. Se agregó alrededor de 0,2 ml de etanol y el frasco se cerró. Se prepararon tres frascos y cada frasco se almacenó durante 4 días a distintas temperaturas, a 4°C (heladera), 40°C y 70°C. Esto mismo se repitió para las suspensiones en etanol/agua (90/10, v/v%) y en

agua. Las suspensiones se almacenaron durante 4 días y 7 días a las distintas temperaturas. Luego del almacenamiento, el frasco se abrió y la muestra se secó esparciendo algunos mg de la suspensión sobre un filtro de papel.

b) Técnicas analíticas (Difracción de Rayos X (XRD) de Polvo)

Todas las fracciones obtenidas se analizaron utilizando XRD de polvo. Los análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se llevaron a cabo en un difractómetro X'PertPRO MPD PW3050/60 con un generador PW3040. El instrumento estaba equipado con un tubo de Cu LFF PW3373/00. El compuesto se esparció sobre un portamuestra de fondo cero.

PARÁMETROS DEL INSTRUMENTO

voltaje del generador:	45 kV
amperaje del generador:	40 mA
geometría:	Bragg-Brentano
etapa:	etapa de agitación

CONDICIONES DE MEDICIÓN

modo de barrido:	continuo
rango de barrido:	3 a 50° 2θ
tamaño de paso:	0,01675°/paso
tiempo de recuento:	29,85 seg/paso
tiempo de revolución de agitación:	1 seg
tipo de radiación:	CuKα
longitud de onda de radiación:	1,54056 Å

Trayecto del haz incidente		Trayecto del haz difractado	
apertura de divergencia program.:15 mm		pantalla antidispersión larga: +	
apertura Soller:	0,04 rad	apertura Soller:	0,04 rad
máscara del haz:	15 mm	filtro Ni:	+
apertura de antidispersión:	1°	detector:	X'Celerator
cuchilla del haz:	+		

c) Resultados

Los resultados obtenidos en los estudios de conversión de suspensión luego de 4 días y 7 días de almacenamiento en etanol se detallan en la siguiente Tabla A.

Tiempo y Temperatura de Suspensión	Luego de 4 días en etanol	Luego de 7 días en etanol
4°C en heladera	Mezcla de Solvato + Forma I + Forma II	Mezcla de Solvato + Forma I
40°C	Mezcla de Forma I + Forma II (*)	Mezcla de Solvato + Forma I
70°C	Forma I	Forma II

El patrón XRD de la Forma solvatada es comparable con el patrón XRD del Hidrato.

Los resultados obtenidos en los estudios de conversión de suspensión luego de 4 días y 7 días de almacenamiento en etanol/agua (90/10, v/v%) se detallan en la siguiente Tabla B.

Tiempo y Temperatura de Suspensión	Luego de 4 días en etanol/agua (90/10, v/v%)	Luego de 7 días en etanol/agua (90/10, v/v%)
4°C en heladera	Mezcla de Hidrato + Forma I	Mezcla de Hidrato + Forma I
40°C	Mezcla de Forma I + Forma II (*)	Mezcla de Hidrato + Forma I
70°C	Mezcla de Hidrato + Forma I	Forma I + trazas de Hidrato

(*) El disolvente presente en la suspensión se evaporó completamente. Luego de cuatro días de almacenamiento se agregó nuevamente 0,2 ml de disolvente a la mezcla.

Los resultados obtenidos en los estudios de conversión de suspensión luego de 4 días de almacenamiento en agua se detallan en la siguiente Tabla C.

Tiempo y Temperatura de Suspensión	Luego de 4 días en agua
4°C en heladera	Hidrato
40°C	Hidrato
70°C	Hidrato

Dichas muestras hidratadas (por ejemplo, suspensiones en agua) se almacenaron durante 3 días con 0,1 ml de etanol a distintas temperaturas, 40°C, 50°C y 70°C.

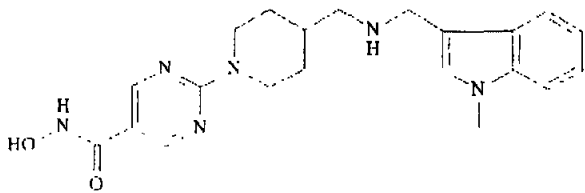
Las muestras hidratadas almacenadas durante 3 días a 40°C y 50°C permanecieron hidrato.

La muestra hidratada almacenada durante 3 días a 70°C se licuó completamente (aceite).

Ejemplo 7: Estabilidad de la Forma I

a) Información del Compuesto

Fórmula gráfica:



Clorhidrato (1:1)

Denominación Química: clorhidrato de *N*-hidroxi-2-[4-[[[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]amino]metil]-1-piperidinil]-5-pirimidincarboxamida

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{26}N_6O_2 \cdot HCl$

Peso Molecular: 430,94

b) Estudio de adsorción/desorción

La adsorción y desorción de agua a 25°C en distintas condiciones de humedad relativa se investigaron en 17 mg de la Forma I.

Se registró la variación de peso en función de la humedad relativa. El resultado se exhibe en la Figura 4.

La fracción de la Forma I adsorbió hasta 0,6% de agua a humedad relativa alta. No demostró comportamiento higroscópico y permaneció cristalina durante el ensayo.

c) Solubilidad

Se midieron las solubilidades acuosas de la Forma I en disolventes con distinto pH.

Se equilibró un exceso del soluto con el disolvente a 20°C durante 24 horas. Luego de eliminar el compuesto sin disolver se determinó la concentración en la solución utilizando espectrometría UV.

Las solubilidades se detallan en la siguiente Tabla D.

Disolvente	Solubilidad (mg/ml de solución)	
Forma I		
agua	1,4	(pH 4,5)
HCl 0,01N	1,4	(pH 2,0)
HCl 0,001N	1,5	(pH 2,9)
Solución Reguladora pH2 (ácido cítrico/NaOH/HCl)	0,95	(pH 2,0)
Solución reguladora pH4 (ácido cítrico/HCl/NaOH)	1,2	(pH 3,9)
Solución reguladora pH6 (ácido cítrico/NaOH)	1,5	(pH 6,0)
Solución reguladora pH8 (ácido bórico/HCl/NaOH)	1,3	(pH 7,8)
Solución reguladora pH10 (ácido bórico/KCl/NaOH)	1,3	(pH 9,8)

d) Estabilidad cristalográfica

La estabilidad de la estructura cristalina de la Forma I se analizó luego del almacenamiento del compuesto en condiciones abiertas durante un período de seis semanas a temperatura ambiente (TA) bajo <5 %, 56 % y 75 % de humedad relativa (HR), 50°C y 40°C/75%HR.

Las muestras se analizaron con termogravimetría (TG), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X de polvo (XRPD) y espectroscopía infrarroja (IR).

eq

Los resultados de los ensayos se detallan en la siguiente Tabla E.

Condición del producto		TG		XRD	IR	DSC	Apariencia
		<100°C	<200°C			Máxima Exotérmica (°C)	
Forma I							
.HCl	0 días	0,4	0,9	Crist., Ref	Crist., Ref	216,8	Beige-gris
	TA/<5% HR	0,8	0,5	~Ref	~Ref	216,7	Beige-gris
	TA/56%HR	0,5	0,4	~Ref	~Ref	216,9	Beige-gris
	TA/75% HR	0,9	0,4	~Ref	~Ref	217,0	Beige-gris
	50°C	0,5	0,3	~Ref	~Ref	216,9	Beige-gris
	40°C/75% HR	1,0	0,3	~Ref	~Ref	216,9	Beige-gris

~Ref: idéntica a la referencia

Crist.: cristalina

La Forma I se fundió con la descomposición, por lo tanto no se registró calor de fusión.

La Forma I permaneció cristalográficamente estable.

No se observaron cambios luego del almacenamiento en las distintas condiciones.

Los espectros IR, los patrones de XRD y las curvas de DSC permanecieron iguales antes y después del almacenamiento.

e) Estabilidad química

La Forma I se almacenó en distintas condiciones abiertas durante períodos de 1, 4 y 8 semanas. Dichas condiciones fueron las siguientes: 40°C/75 % HR, 50°C , TA/<5%HR, TA/56%HR, TA/75%HR y 0,3da ICH luz.

Los compuestos se analizaron luego del almacenamiento mediante HPLC e inspección visual.

Los resultados de los ensayos se detallan en la siguiente Tabla F.

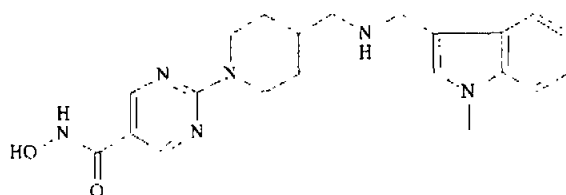
Condición del producto		HPLC Suma de impurezas			Apariencia		
		1 seman a	4 semana s	8 semana s	1 semana	4 semanas	8 semanas
Forma I sal HCl	Referenci a	3,14	-	-	beige-gris	-	-
	0,3da ICH	4,58	-	-	beige-gris	-	-
	luz						
	40°C/75 %	3,31	3,13	3,59	beige-gris	beige-gris	beige- gris
	HR						
	50°C	3,19	3,20	3,16	beige-gris	beige-gris	beige- gris
	TA/<5%H	-	3,42	3,16	-	beige-gris	beige- gris
	R						
	TA/56%H	-	3,27	3,15	-	beige-gris	beige- gris
	R						
	TA/75%H	-	3,43	3,39	-	beige-gris	beige- gris
	R						

La Forma I demostró sensibilidad hacia la luz, en tanto que la suma de impurezas aumenta luego del almacenamiento en condiciones de 0,3da ICH luz.

Ejemplo 8: Estabilidad de la Forma II

a) Información del Compuesto

Fórmula gráfica:



Clorhidrato (1:1)

Denominación química: clorhidrato de N-hidroxi-2-[4-[[[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]amino]metil]-1-piperidinil]-5-pirimidincarboxamida

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{26}N_6O_2 \cdot HCl$

Peso Molecular: 430,94

b) Estudio de adsorción/desorción

La adsorción y desorción de agua a 25°C en distintas condiciones de humedad relativa se investigaron en alrededor de 24 mg de la Forma II.

Se registró la variación de peso en función de la humedad relativa. El resultado se exhibe en la Figura 9.

Durante el paso de secado inicial se registró una pérdida de peso de 1,67% en la Forma II. El producto seco obtenido fue higroscópico y adsorbió hasta 9,6% de agua a humedad relativa alta.

El producto se secó completamente durante el ciclo de desorción y permaneció cristalino durante el ensayo.

97

c) Estabilidad cristalográfica

La estabilidad de la estructura cristalina de la Forma II se analizó luego del almacenamiento del compuesto en condiciones abiertas durante un período de seis semanas a temperatura ambiente (TA) bajo <5 %, 56 % y 75 % de humedad relativa (HR), 50°C y 40°C/75%HR.

Las muestras se analizaron con termogravimetría (TG), calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X de polvo (XRPD) y espectroscopía infrarroja (IR).

Los resultados de los ensayos se detallan en la siguiente Tabla G.

Condición del producto	TG		XRD	IR	DSC		Apariencia
	<100°C	<170°C			Extra (°C)	Max (°C)	
sal.HCl 0 días	3,3	0,4	Crist., Ref	Crist., Ref	71,5 (78J/g)	±198	blanco
TA/<5% HR	1,9	0,4	~Ref	~Ref	75,1 (68J/g)	±198	blanco
TA/56% HR	5,2	0,3	≠Ref	≠Ref	87,1 (144J/g)	±198	ligerament e rosa
TA/75% HR	4,9	0,3	≠Ref	≠Ref	85,2 (153J/g)	±198	ligerament e rosa
50°C	2,1	0,2	~Ref	~Ref	74,6 (66J/g)	±198	blanco
40°C/75% HR	6,0	0,2	≠Ref	≠Ref	83,9 (151J/g)	±198	rosa

~Ref: idéntica a la referencia

Crist.: cristalina

La Forma II se fundió con la descomposición, por lo tanto no se registró calor de fusión. La señal extra endotérmica en la curva de DSC se debió a la evaporación del disolvente.

La Forma II fue cristalográficamente no estable.

Se observaron cambios luego del almacenamiento en las distintas condiciones de humedad.

Los espectros IR y los patrones de XRD son distintos del material de partida luego del almacenamiento en condiciones de TA/56%HR, TA/75%HR y 40°C/75%HR.

Los cambios luego del almacenamiento en condiciones de TA/56%HR, TA/75%HR y 40°C/75%HR se debieron a la captación de agua.

d) Estabilidad química

La Forma II se almacenó en distintas condiciones abiertas durante periodos de 1, 4 y 8 semanas. Dichas condiciones fueron las siguientes: 40°C/75 % HR, 50°C, TA/<5%HR, TA/56%HR, TA/75%HR y 0,3da ICH luz.

Los compuestos se analizaron luego del almacenamiento mediante HPLC e inspección visual.

Los resultados de los ensayos se detallan en la siguiente Tabla H.

Condición del producto		HPLC Suma de impurezas			Apariencia		
		1 seman a	4 semana s	8 semana s	1 semana	4 semanas	8 semanas
Forma II sal HCl	Referencia	5,04	-	-	blanco	-	-
	0,3da ICH luz	7,42	-	-	marrón-anaranjado	-	-
	40°C/75% HR	4,96	4,99	4,90	ligeramente rosa	rosa	rosa
	50°C	4,96	5,00	4,90	blanco	blanco	ligeramente rosa
	TA/<5%HR	-	5,10	4,98	-	blanco	blanco
	TA/56%HR	-	5,05	4,94	-	ligeramente rosa	ligeramente rosa
	TA/75%HR	-	5,03	4,97	-	ligeramente rosa	ligeramente rosa

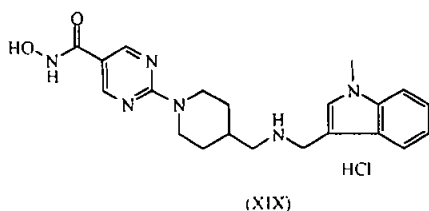
El estudio de estabilidad química de R425754 proporcionó las siguientes observaciones:

R425754 demostró sensibilidad hacia la luz, en tanto que la suma de impurezas aumenta luego del almacenamiento en condiciones de 0,3da ICH luz.

Además se observa una decoloración de blanco a marrón anaranjado luego del almacenamiento en 0,3da ICH luz y de blanco a rosa luego del almacenamiento en condiciones de humedad de TA/56%HR, TA/75%HR y 40°C/75%HR, así como también temperatura elevada de 50°C.

REIVINDICACIONES

1. Una sal monoclorhidrato de la fórmula (XIX)



2. La sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicha sal se encuentra en forma cristalina en la Forma I, la Forma II o en forma hidrato.
3. La sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la Forma I cristalina, en la cual dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $27,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
4. La sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el patrón de difracción de rayos X de polvo además comprende picos a $7,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $12,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
5. La sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual la forma cristalina tiene un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría infrarroja con picos a $3119 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $2756 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1634 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1475 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1371 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1333 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1275 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1226 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1128 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $1066 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

6. La sal monoclórhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual la forma cristalina tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico a alrededor de $216,8^{\circ}\text{C}$.
7. La sal monoclórhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual la forma cristalina adsorbe hasta 0,6% de agua a humedad relativa alta.
8. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en forma hidrato, en la cual dicha forma hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a $10,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $26,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
9. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual el patrón de difracción de rayos X de polvo además comprende picos a $21,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $24,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.
10. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en la cual la forma cristalina tiene un espectro de reflectancia microatenuada de espectrometría infrarroja con picos a $3558 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $3238 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1607 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $997 \text{ cm}^{-1} \pm 1 \text{ cm}^{-1}$.
11. La sal monoclórhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la cual la Forma I cristalina es esencialmente pura.
12. La sal monoclórhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual la Forma II cristalina es esencialmente pura.

13. La sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 8, 9 o 10, en la cual la forma hidrato es esencialmente pura.

14. Un proceso para preparar la forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, el cual comprende:

- a) disolver el compuesto de la fórmula (XVIII) en un disolvente alcohólico que contiene menos de 0,1% p/p de agua, mientras se calienta entre 50°C y 70°C;
- b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y
- c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C.

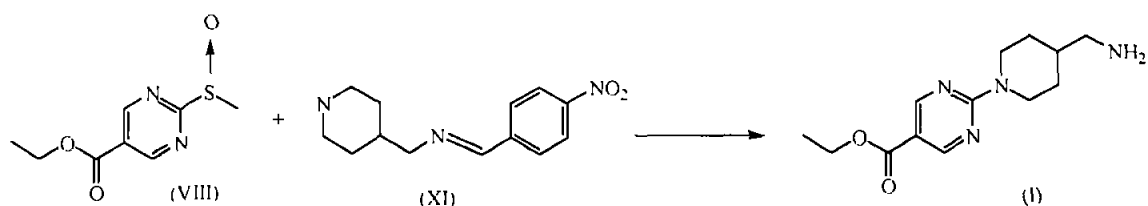
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, el cual comprende entre el paso a) y b) sembrar la mezcla con la Forma I.

16. Un proceso para preparar la forma hidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 8, 9 o 10, el cual comprende:

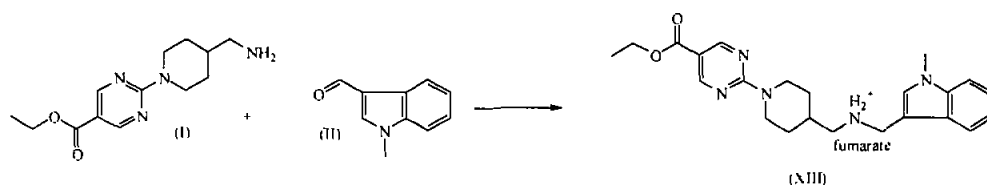
- a) disolver el compuesto de la fórmula (XVIII), en una mezcla de etanol/agua o metanol/agua que comprende más de 5% de agua, mientras se calienta entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C del disolvente;
- b) agregar ácido clorhídrico a la mezcla de reacción; y
- c) agitar la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 50°C y 70°C, preferentemente entre 50°C y 60°C, más preferentemente a 55 °C.

17. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (XVIII), el cual comprende:

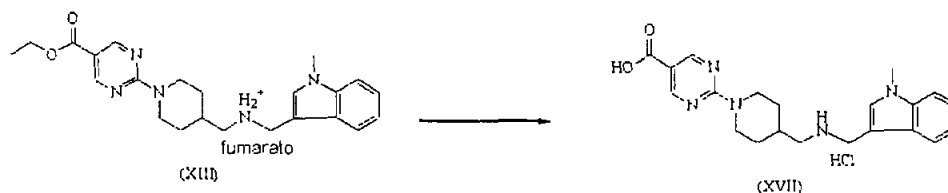
- a) hacer reaccionar el intermediario de la fórmula (VIII) con el intermediario de la fórmula (XI) en presencia de un disolvente apropiado,



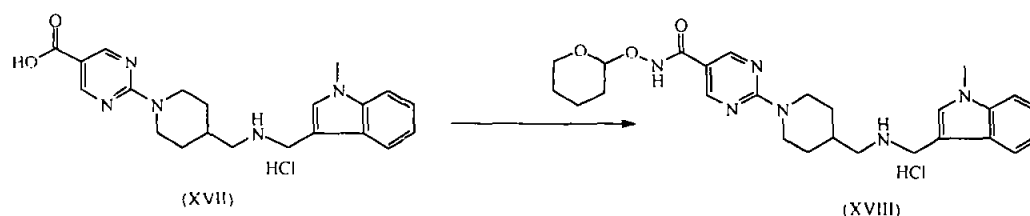
b) hacer reaccionar el intermediario de la fórmula (I) con el intermediario de la fórmula (II) en un disolvente apropiado, seguido por la reducción y la formación de sal proporcionando el intermediario de la fórmula (XIII),



c) conversión del intermediario de la fórmula (XIII) mediante neutralización de base, hidrólisis básica y acidificación con ácido clorhídrico en el intermediario de la fórmula (XVII) y

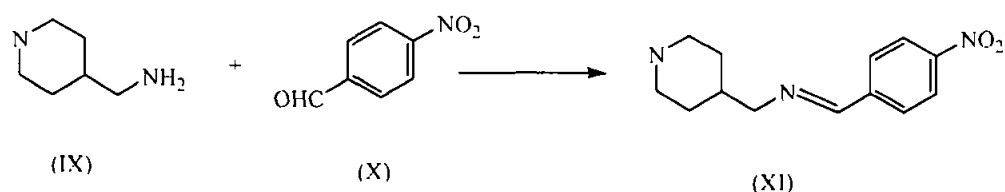


d) hacer reaccionar el intermediario de la fórmula (XVII) con O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina, en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado.

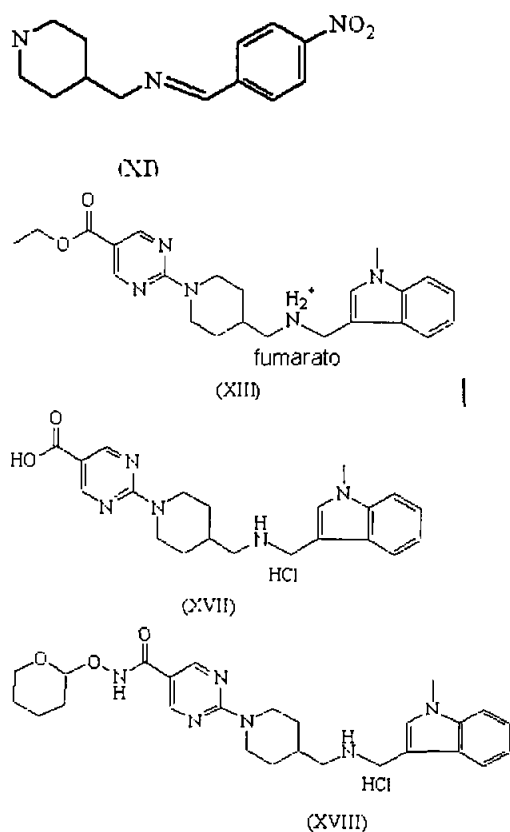


18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual la cantidad de agua en el intermediario (XVII) se encuentra entre 15 y 25 v/v %.

19. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula (XI) que comprende hacer reaccionar un intermediario de la fórmula (IX) con un intermediario de la fórmula (X) en presencia de un disolvente apropiado.



20. Un compuesto de la fórmula (XI), (XIII), (XVII) o (XVIII).



un N-óxido, sal de adición o forma estereoquímicamente isomérica de los mismos.

21. La sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar como medicamento.
22. El uso de la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con HDAC.
23. El uso de la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer y leucemia.
24. Una composición farmacéutica que comprende la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente aceptable para uso farmacéutico.
25. El uso de la sal monoclorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1 a 7 u 11 como material de siembra para preparar la Forma I.
26. Una combinación de la sal monoclorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 con otro agente anticáncer.

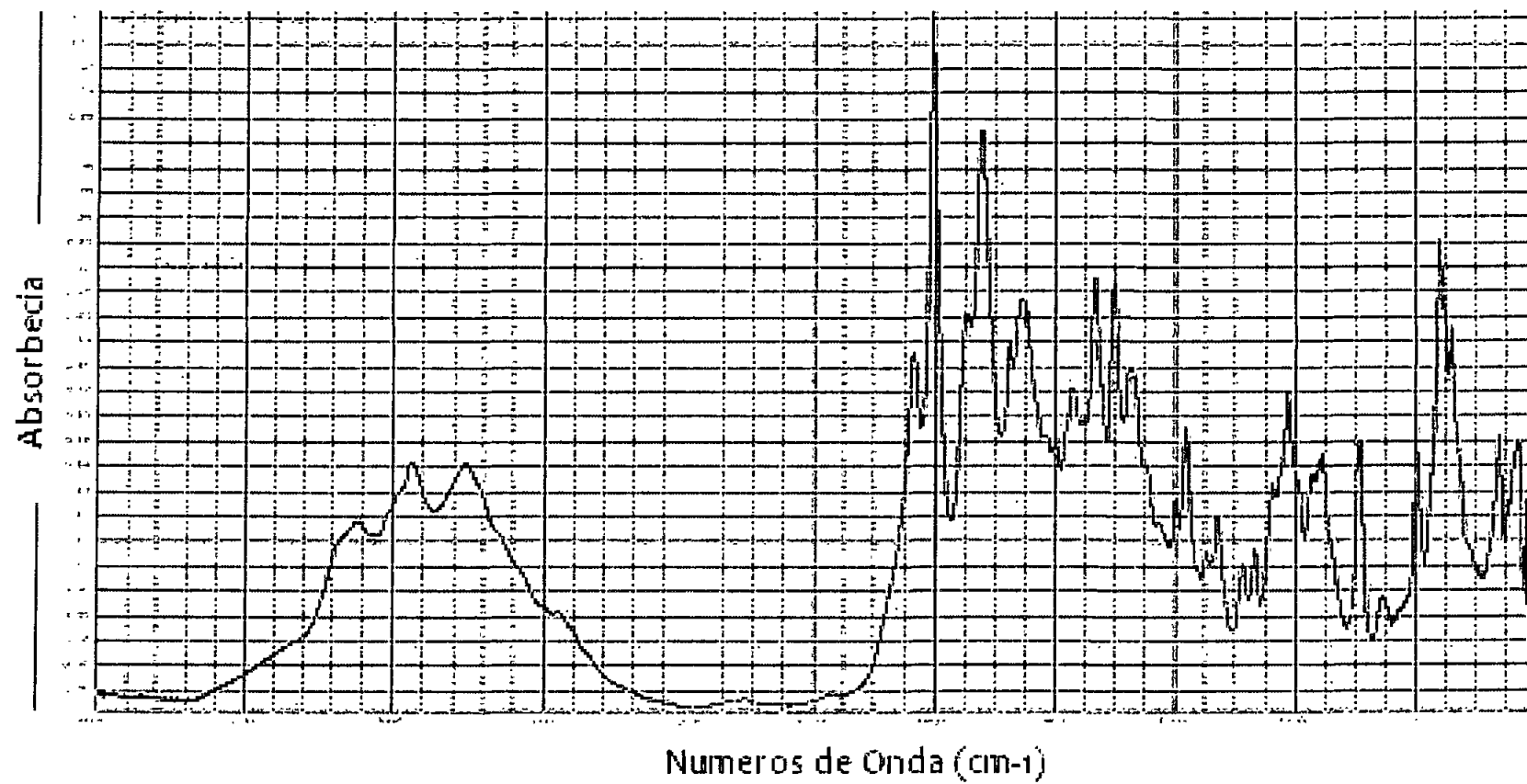
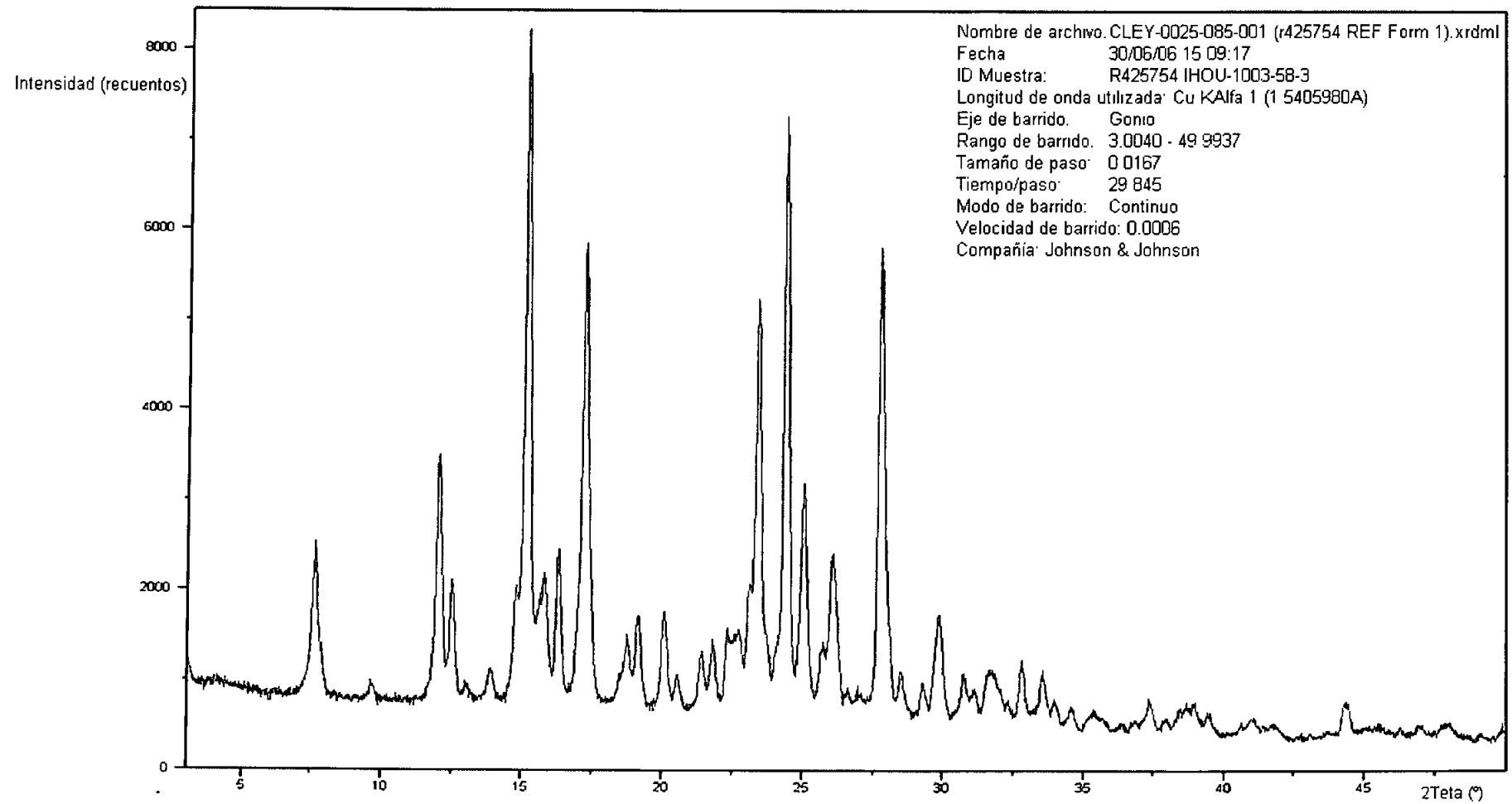


Figura 2: XRD de Polvo: Forma I



3/16

Figura 3: DSC: Forma I

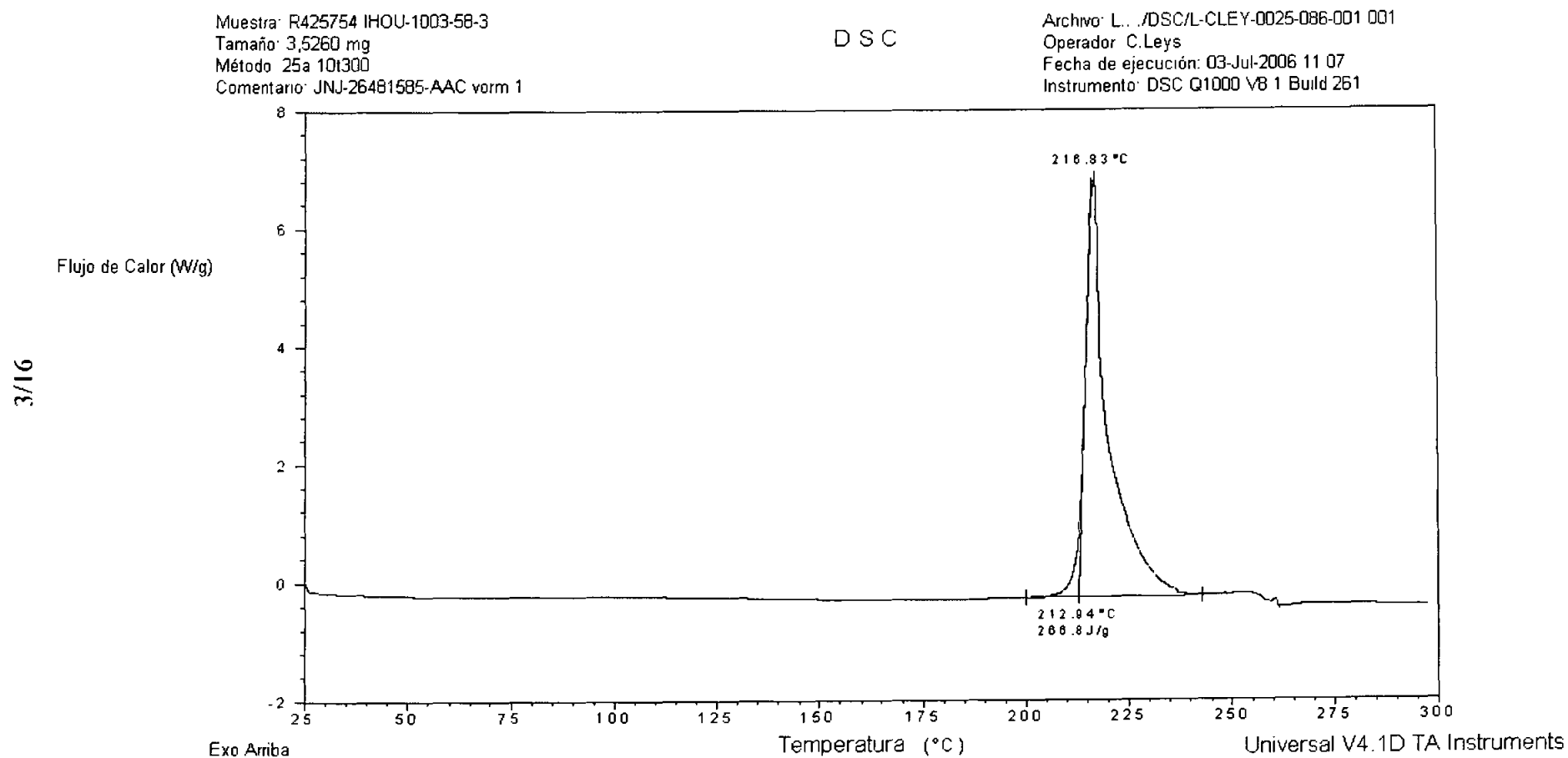


Figura 4: La variación en peso de la Forma I en función de la humedad r lativa

4/16

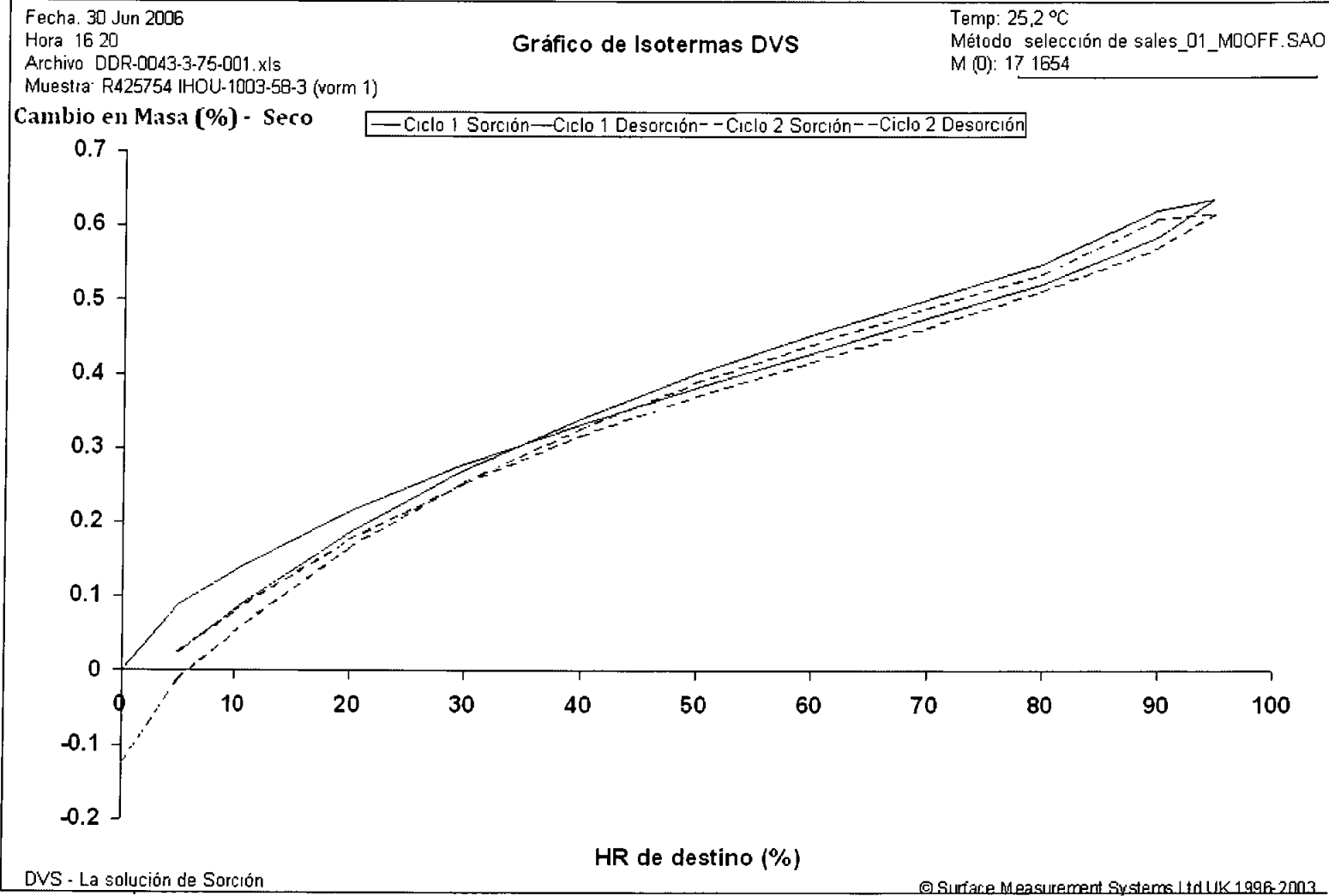
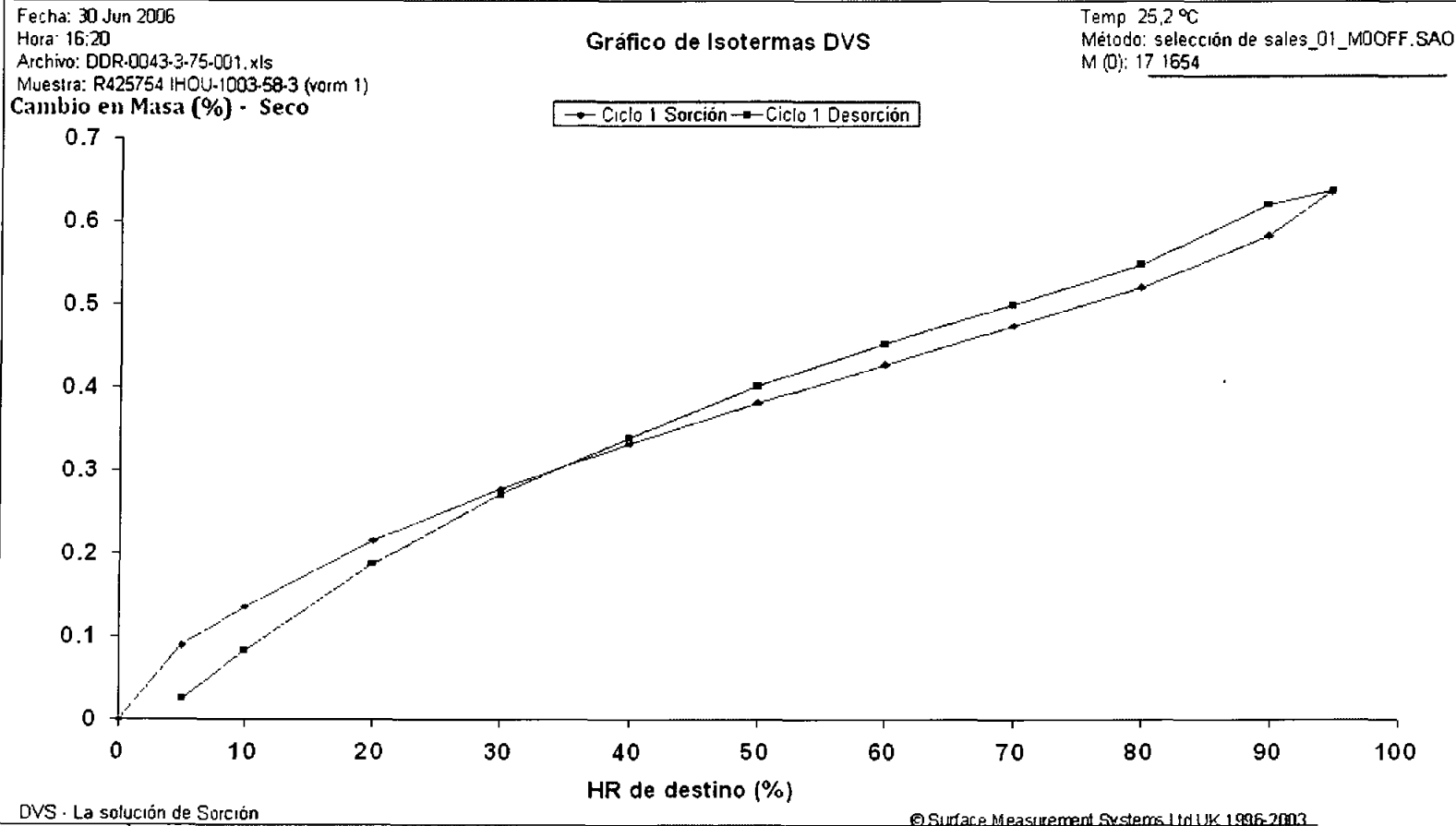


Figura 5: ADS/DES: Forma I



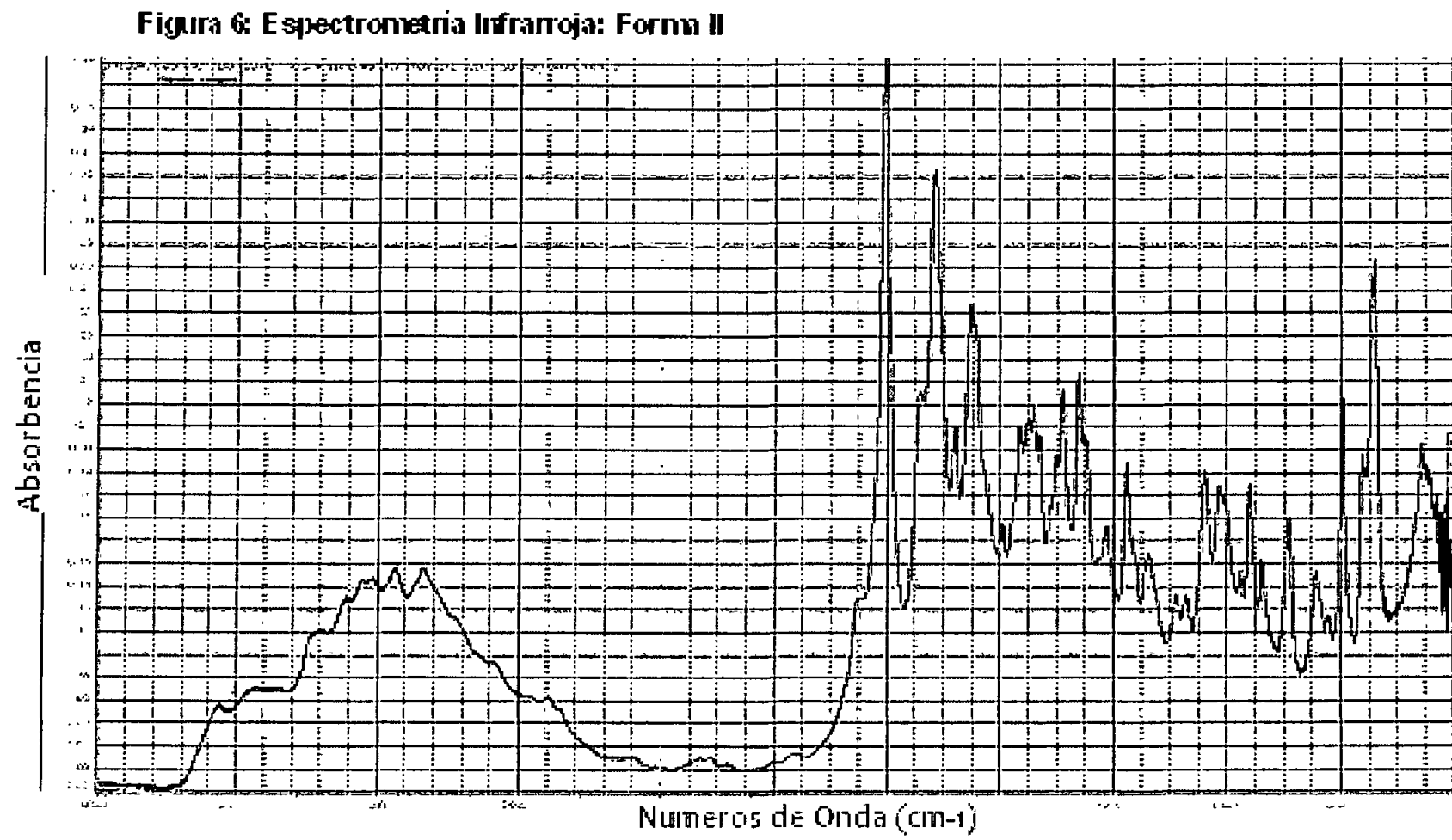


Figura 7: XRD de Polvo: Forma II

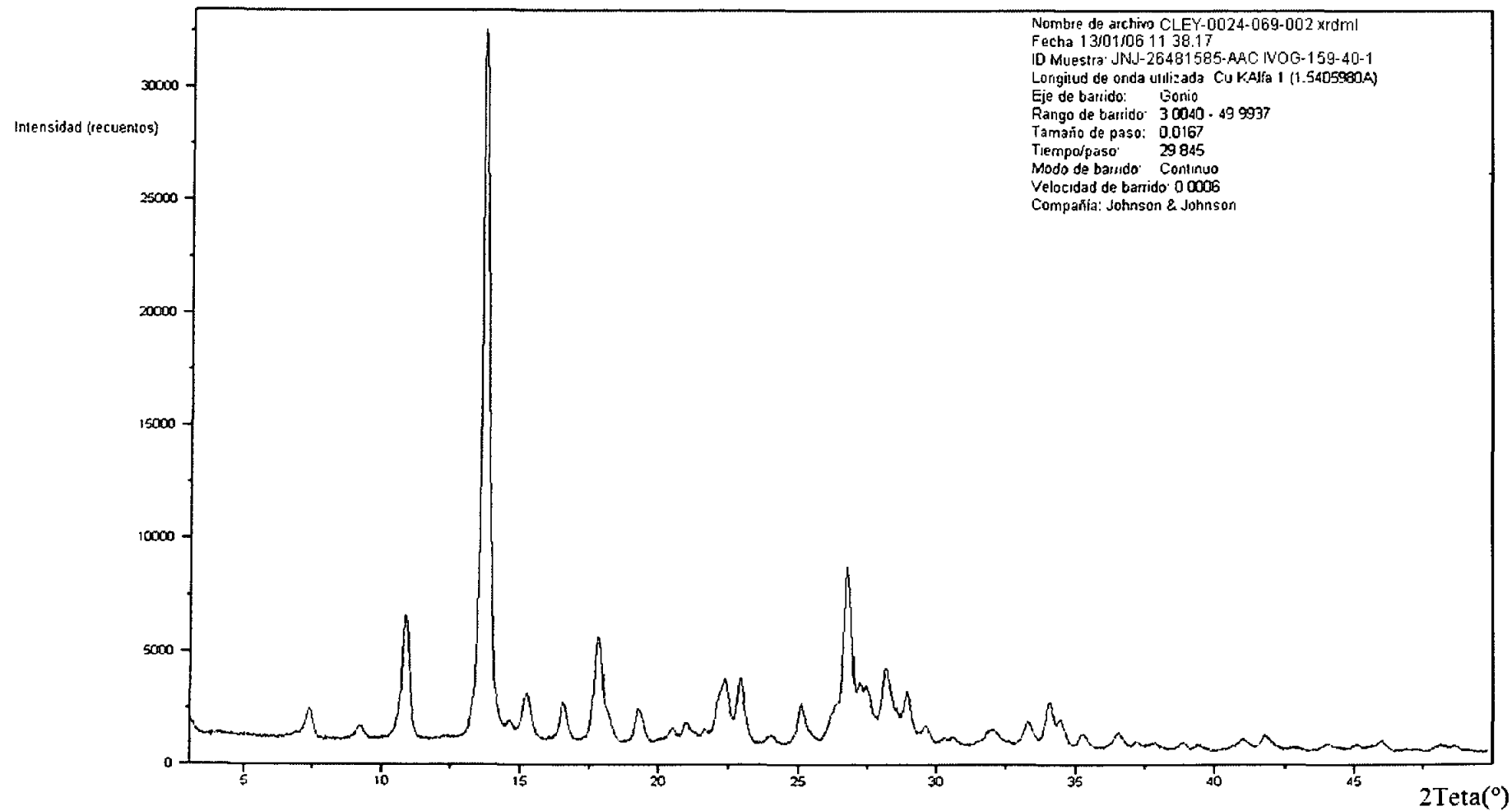
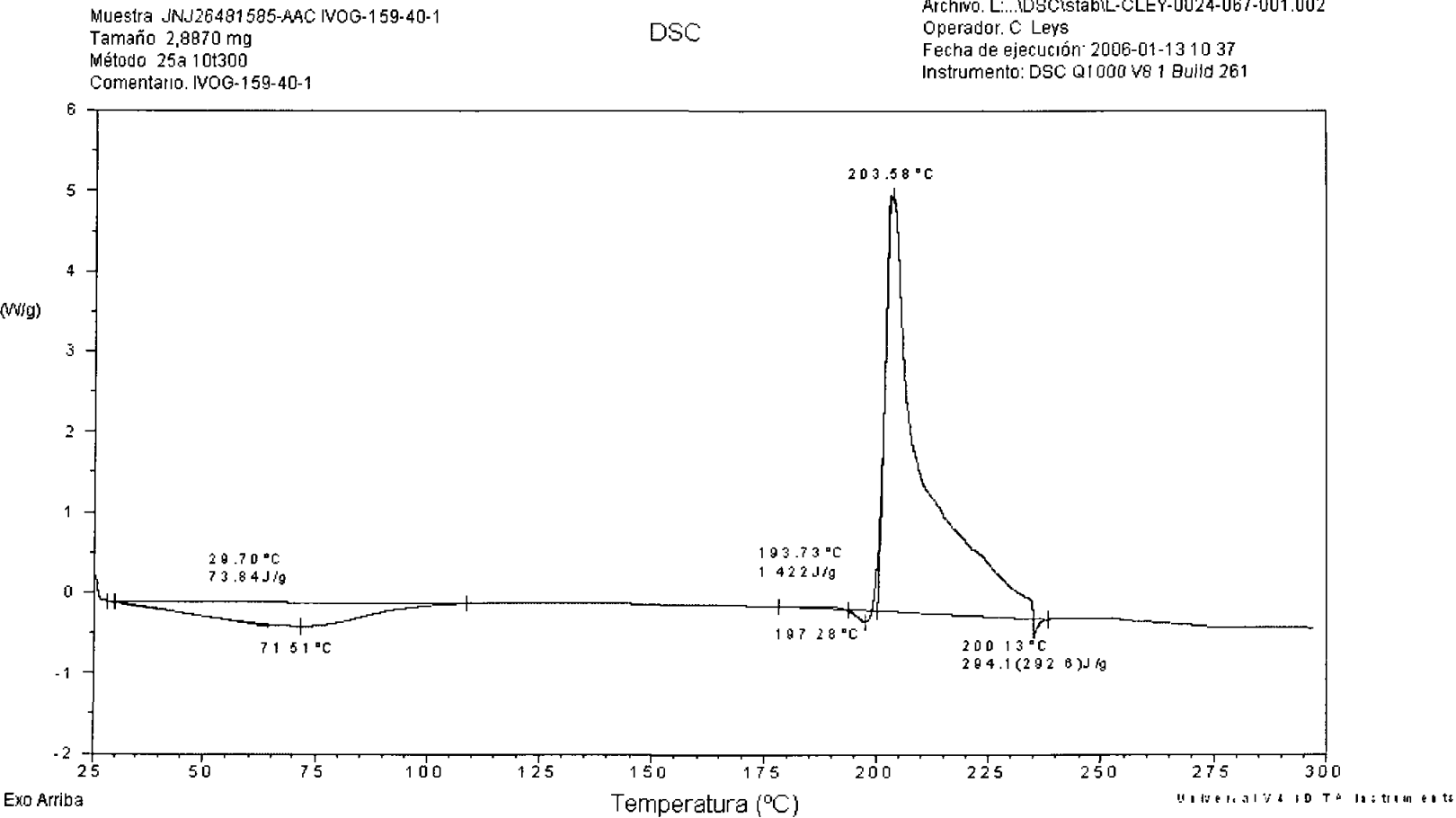


Figura 8: DSC: Forma II

8/16



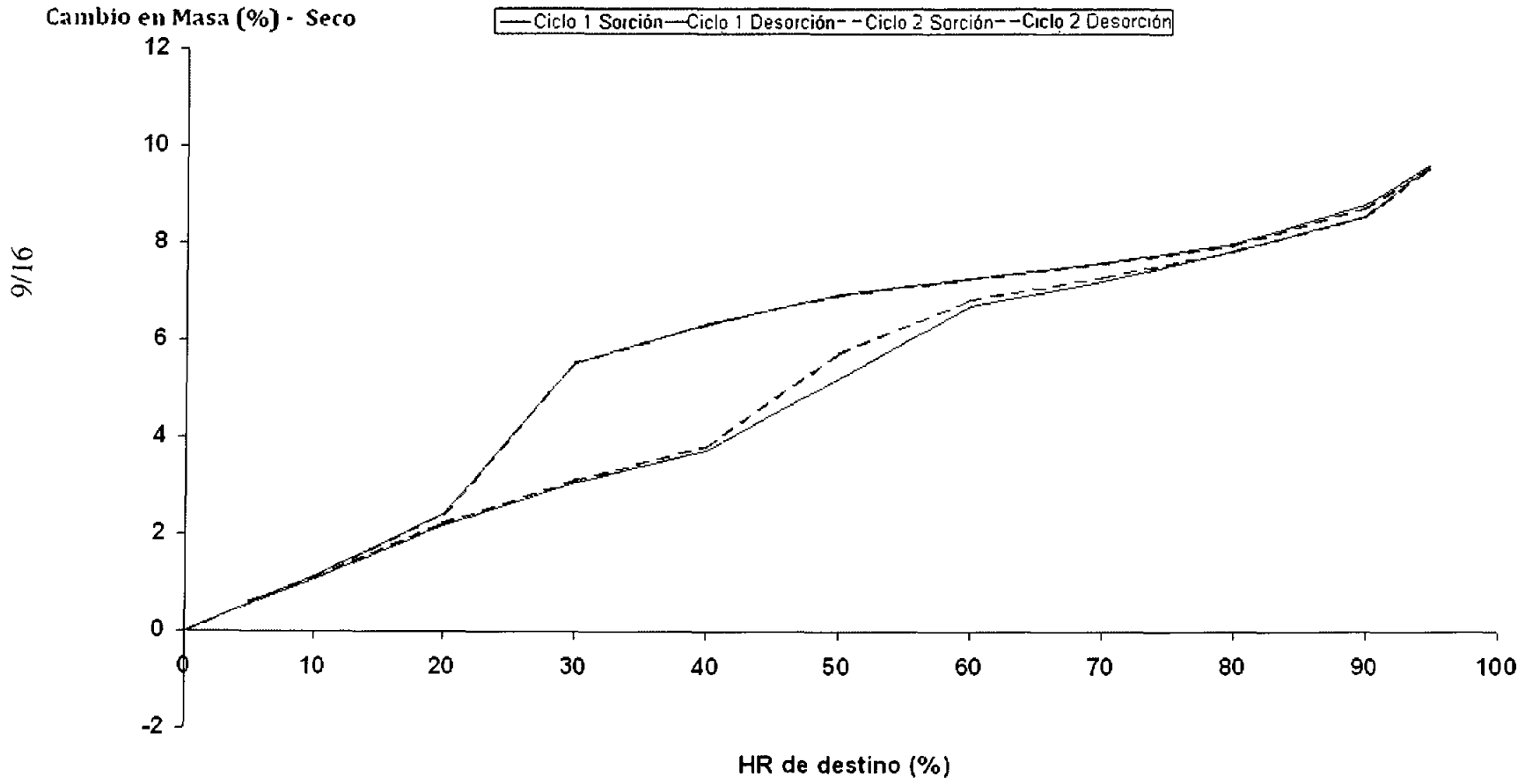
114

Figura 9: La variación en p so de la Forma II en función de la hum dad relativa

Fecha 16 Enero 2006
Hora 14:14
Archivo DDR-0043-3-46-001.xls
Muestra: JNJ-26481585-AAC IVOG-159-40-1

Gráfico de Isotermas DVS

Temp. 25,1 °C
Método Selección de sales_01_MDOFF SAO
M(0): 24.2897



DVS - La solución de Sorción

Figura 10: ADS/DES

Fecha. 16 Enero 2006
 Hora 14:14
 Archivo DDR-0043-3-46-001.xls
 Muestra. JNJ-26481585-AAC IVOG-159-40-1

Gráfico de Isotermas DVS

Temp . 25,1 °C
 Método. Selección de sales_01_M00FF SAO
 M(0) 24.2897

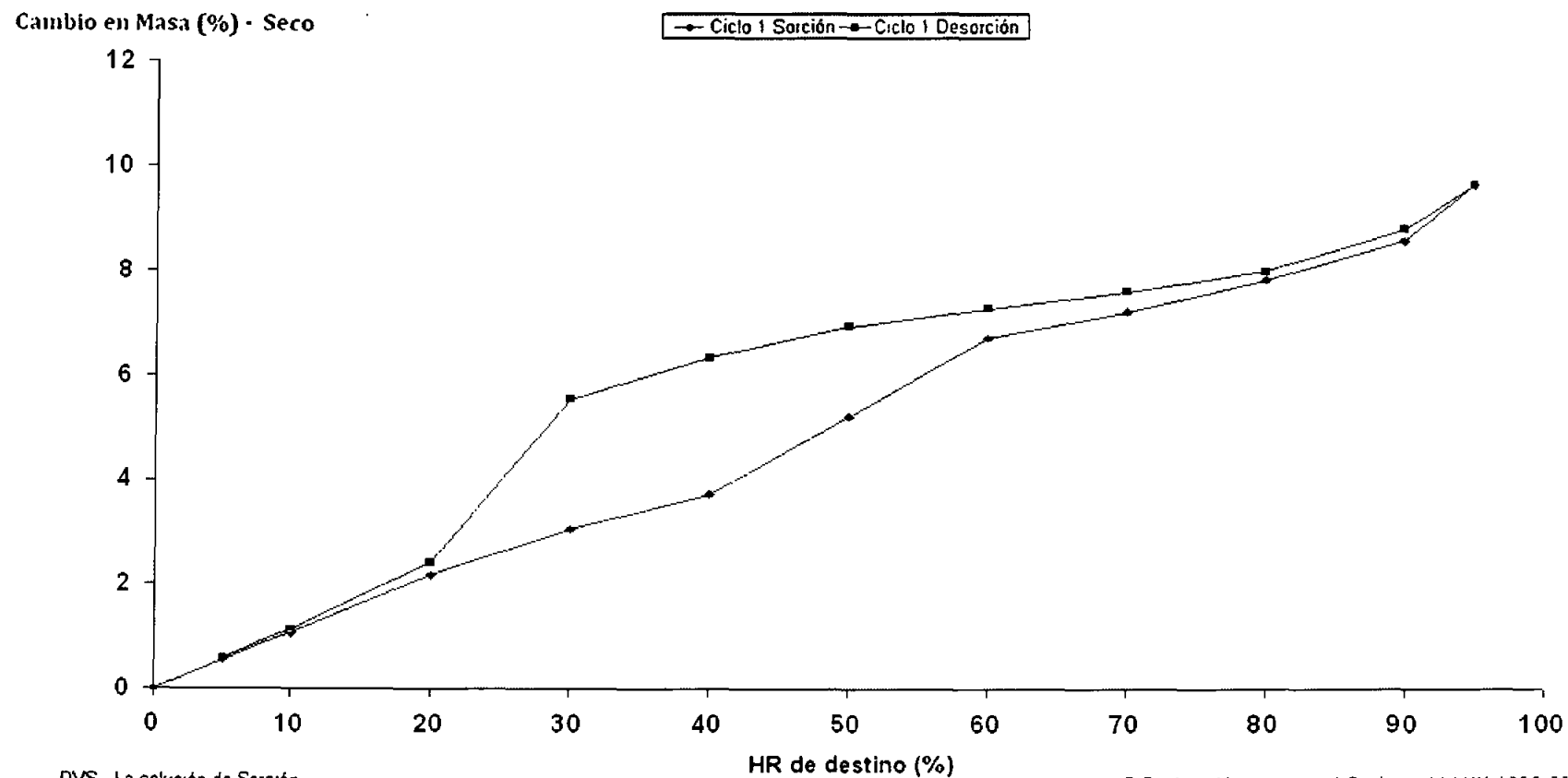


Figura 11: Espectrometría Infrarroja: forma Hidrato

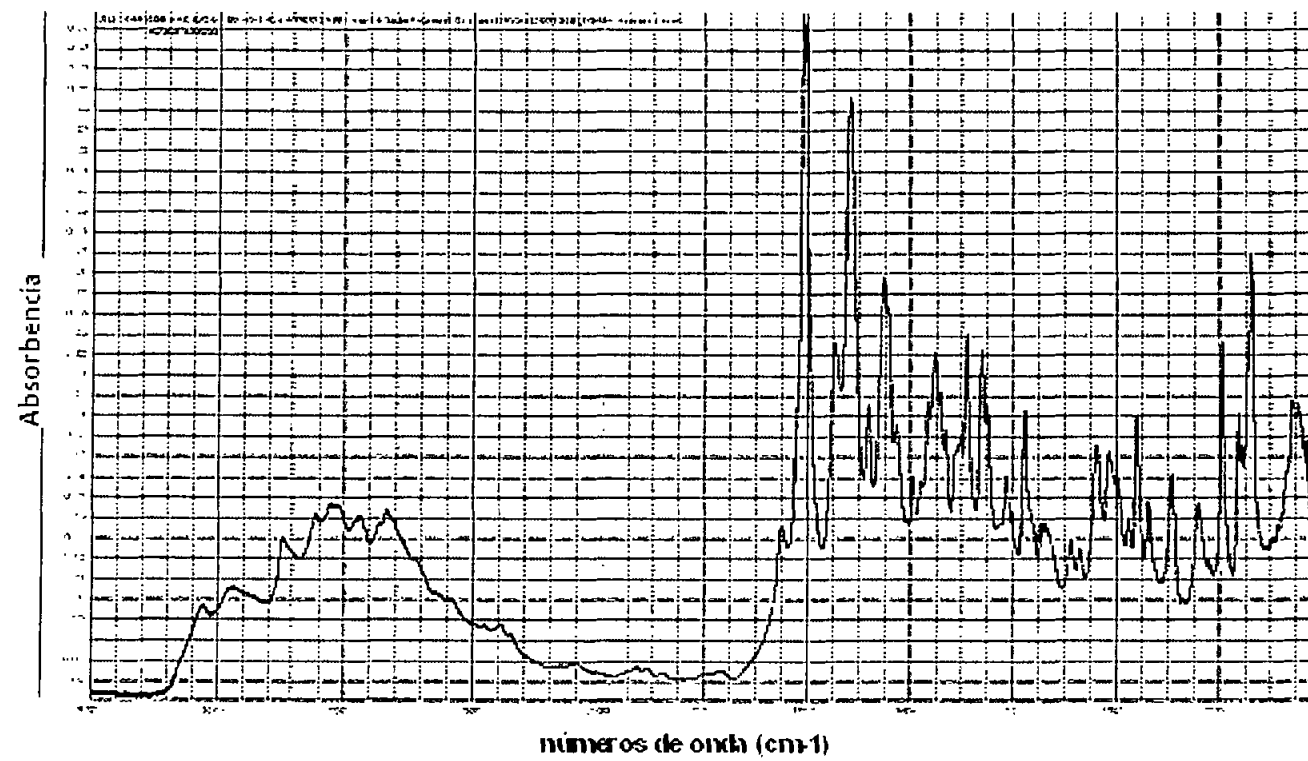
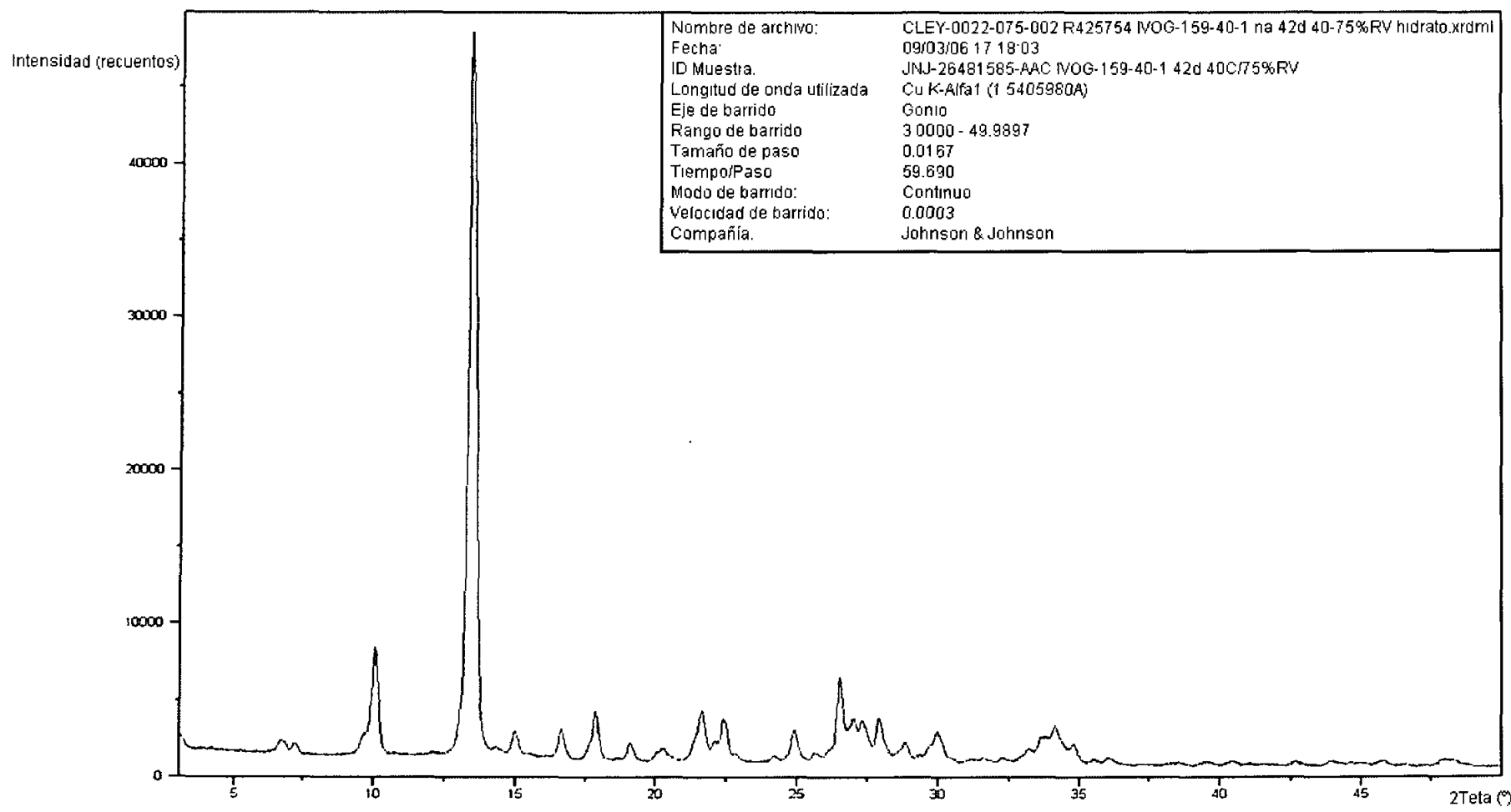


Figura 12: XRD de Polvo: forma Hidrato



12/16

Figura 13: superposición XRD de estudios de conversión de suspensiones de la Forma 1 y la Forma 2 en Etanol a distintas temperaturas

13/16

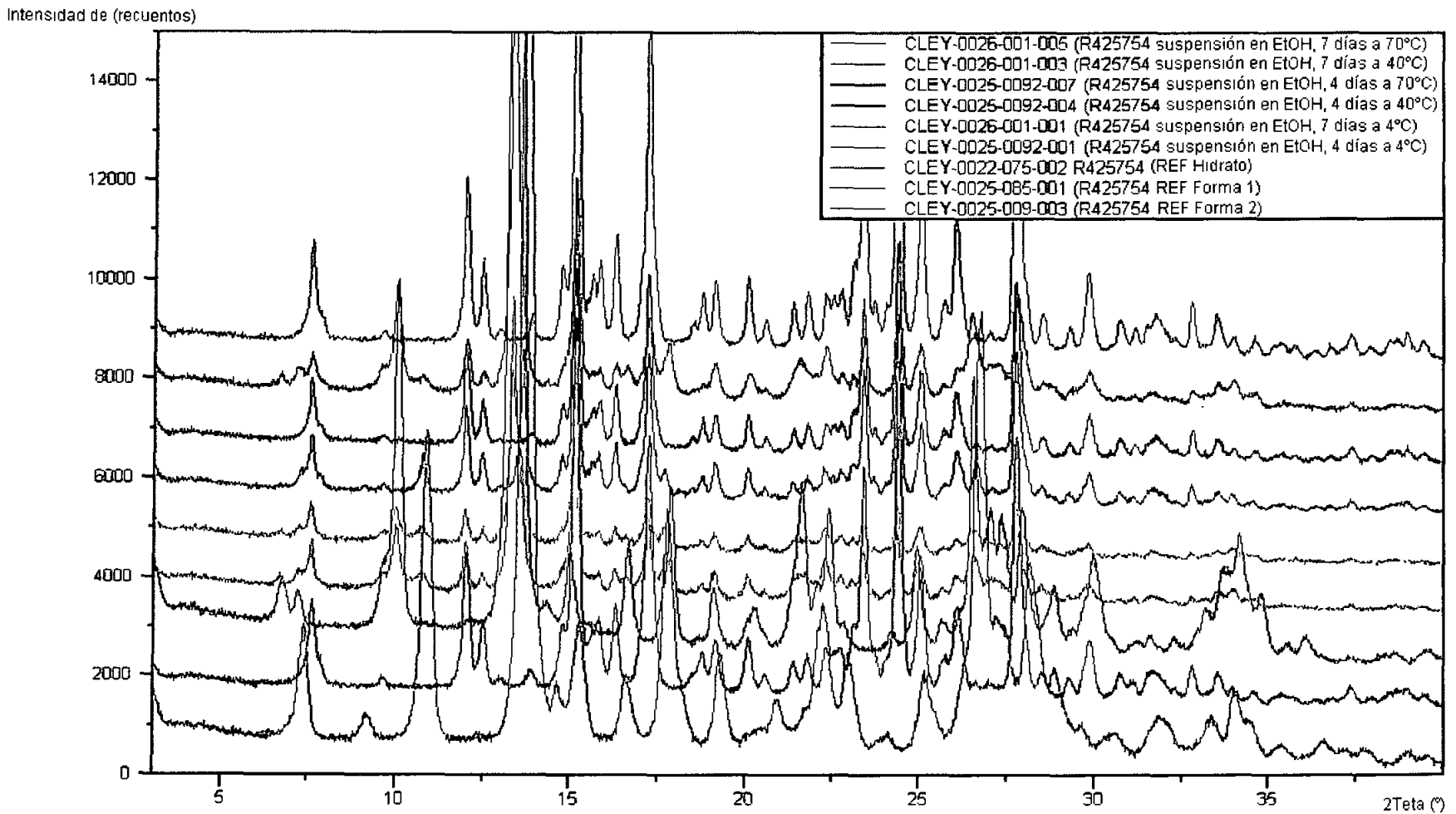


Figura 14: superposición XRD de estudios de conversión de suspensiones de la Forma 1 y la Forma 2 en Etanol/Agua (90/10, v/v%) a distintas temperaturas

14/16

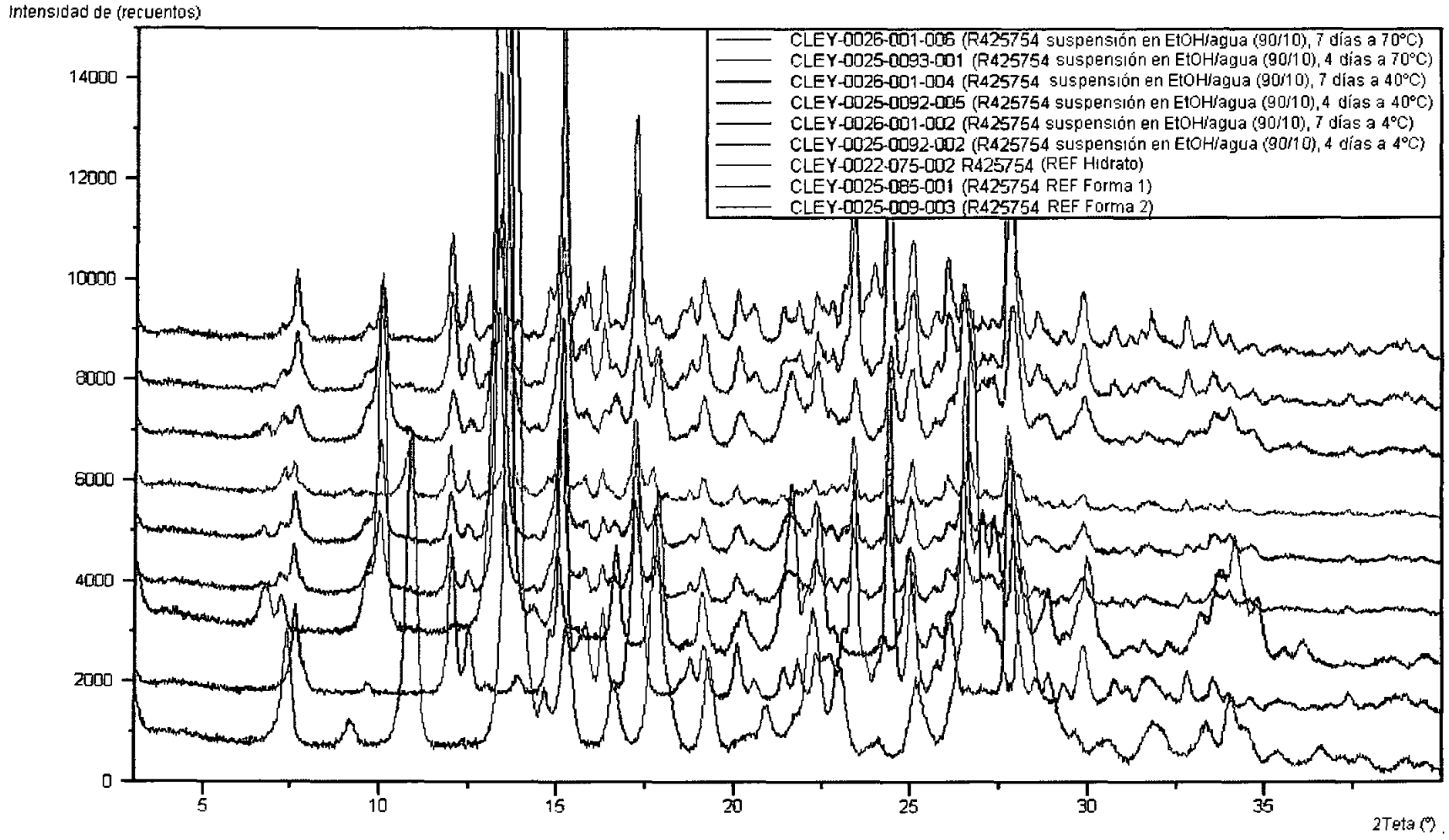
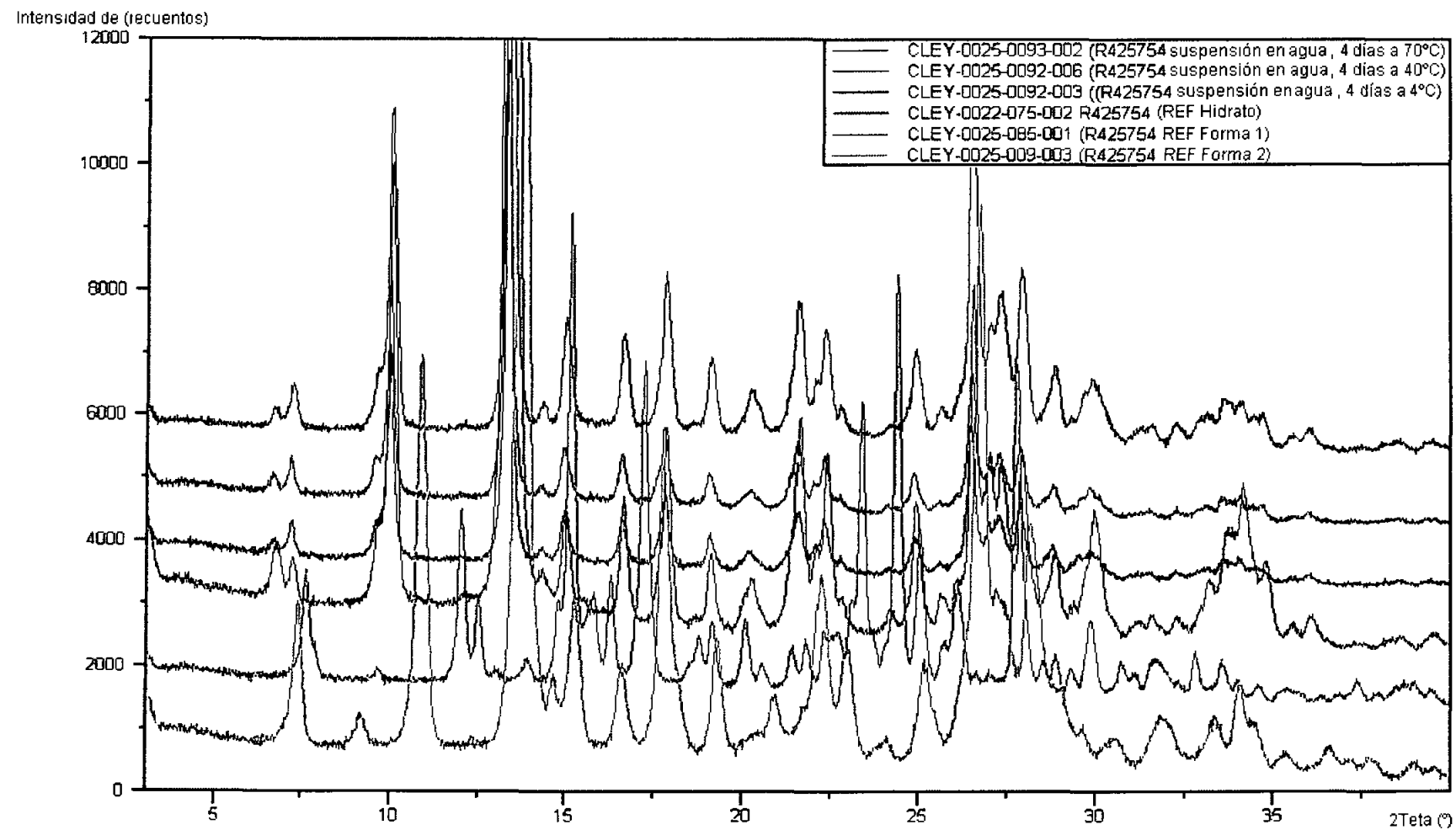
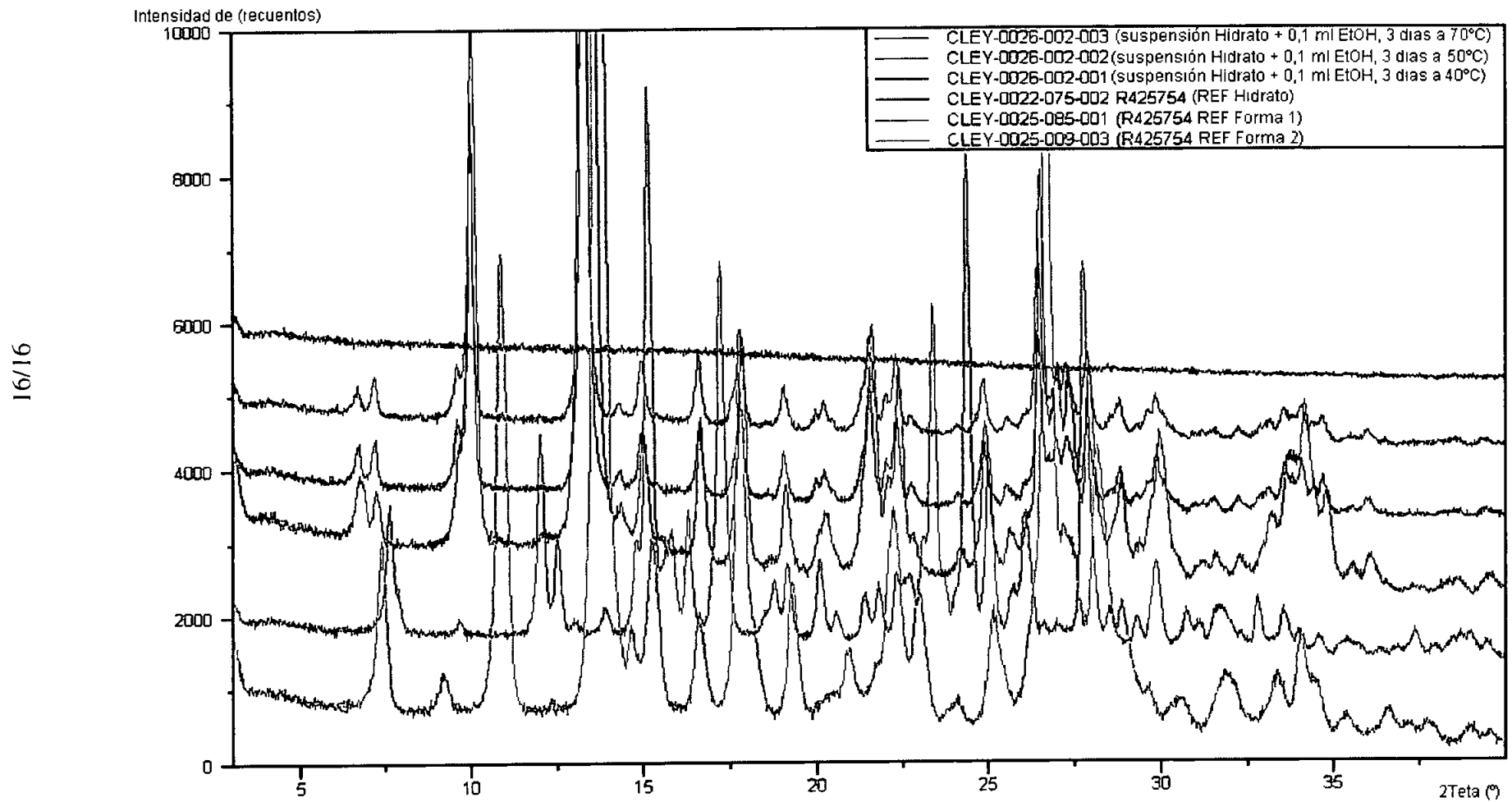


Figura 15: superposición XRD de estudios de conversión de suspensiones de la Forma 1 y la Forma 2 en agua a distintas temperaturas



15/16

Figura 16: superposición XRD de estudios de conversión de suspensiones de la forma Hidrato con 0,1 ml EtOH a distintas temperaturas



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X]
- ♦ Descripción de la invención ☒ [X] 32
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ [] 107
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

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 ☐ []

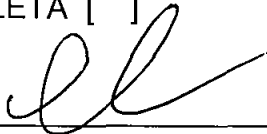
INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

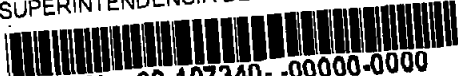
- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-107340-00000-0000
Fecha. 2009-09-30 16:56 44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

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