



CSA125987

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIARepública de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo**PROPIEDAD**
INDUSTRIALDelegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas CreacionesSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

10-49261

54. TITULO: FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 487/04, A61K 31/4184,
A61P 35/00

71. SOLICITANTES: ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO:

100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO:

Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

27 ABR. 2010Camin
12-05-2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-049261- -00000-0000

Fecha: 2010-04-27 12:18:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

ción



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

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

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

Dirección: 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Abbott Park, Illinois - ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

LAWRENCE KOLACZKOWSKI
5822 Constitution Avenue
Gurnee, Illinois 60031
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/079441

Fecha 10/10/2008

Publicación Internacional No. WO 2009/049111 A1

Fecha 16/04/2009

⑥

Título (54)

FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-4-
CARBOXAMIDA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 487/04, A61K 31/4184, A61P 35/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

12/10/2007

60/979,643

⑨

Comprobantes de pago Nos.

10-27,149

Fecha

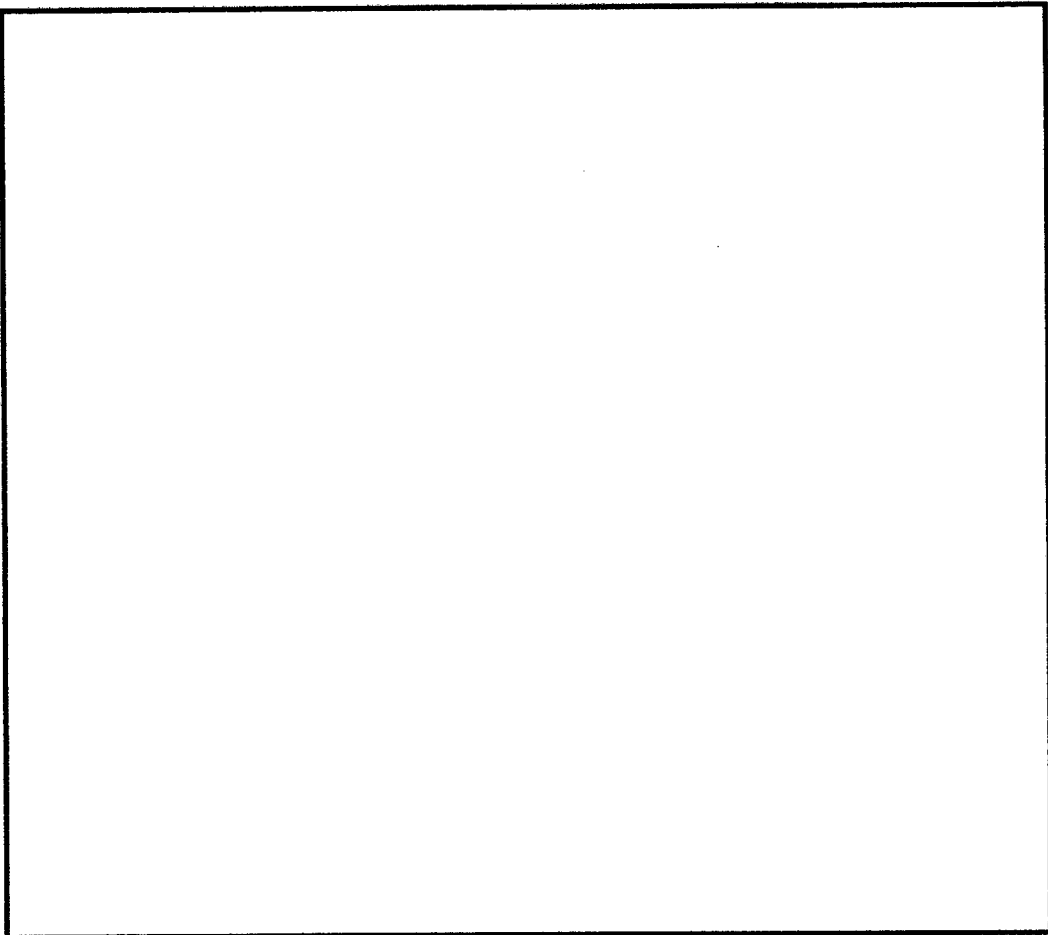
Abril 12 de 2010

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA: 
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

27 ABR. 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 27,149
 FECHA : ABRIL 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-049261- -00000-0000

Fecha: 2010-04-27 12:18:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 89

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANDS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353277260	12/04/2010	2,812,760.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por **ABBOTT LABORATORIES**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió **ABBOTT LABORATORIES**, con domicilio en **100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**, debidamente legalizado por Apostilla, el día **26 de Noviembre de 2008**, bajo el número **S08DL14032**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA**.

De la Señora Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 7560770


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 7560770

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/ P1936

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Ximena Castellanos Bbonelano identificada (o) con: 39.773.330 Usaquén y tarjeta profesional de abogado No. 58236 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C.

- 9 ABR. 2010

Ximena Castellanos Bbonelano
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Margarita Castellanos Bbonelano identificada (o) con: 39.779.654 Usaquén y tarjeta profesional de abogado No. 70819 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C.

- 9 ABR. 2010

Margarita Castellanos Bbonelano
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



PODER

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensings; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters ~~they~~ may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

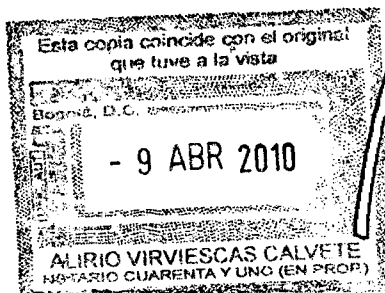
(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

* Abbott at its sole discretion



COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 19 de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT LABORATORIES

Certifico :

a) Que ABBOTT LABORATORIES

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de
América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

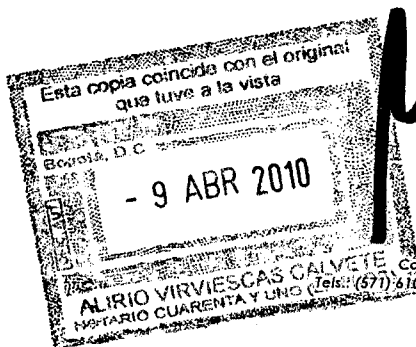
(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19 del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.



CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That ABBOTT LABORATORIES

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of United States of
America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

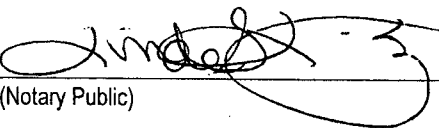
d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*:Appointment
of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile
D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of
Abbott Laboratories

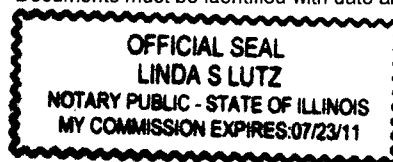
(City) Abbott Park

(State) Illinois

this 19th day of November of the year 2008


(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

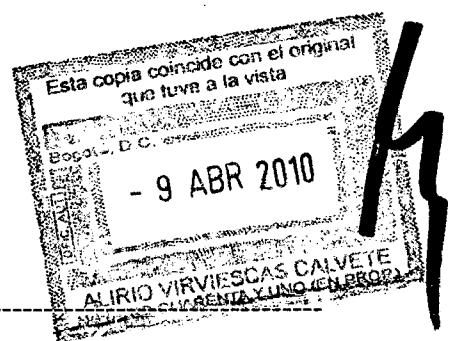
Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11



ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois

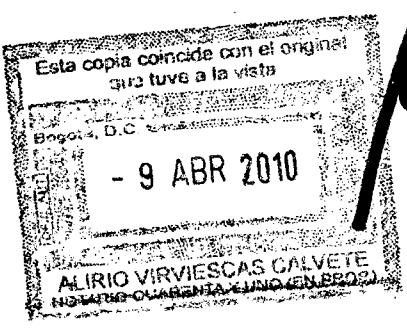
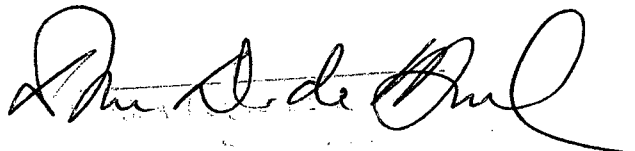
CERTIFICADO

- 5. en Springfield, Illinois
- 6. El día 26 de Noviembre de 2008
- 7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
- 8. No. S08DL14032
- 9. Sello
- 10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE
Secretario de Estado
Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,
Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

854400

2008 DIC 17 P 12:14

Dne *Pogore*
COPIA DE LA VERDAD DEL
DOCUMENTO DE EMPRESA
AS FUNCIONES INDICADAS

WRC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

RECEBO DE LEGALIZACION

No. 12644354 1/4

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista

Bogotá, D.C. - 9 ABR 2010

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
JEFE DE LEGALIZACIONES (EN SERVICIO)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/049111 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/079441

(22) International Filing Date: 10 October 2008 (10.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/979,643 12 October 2007 (12.10.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **KOLACZKOWSKI, Lawrence** [US/US]; 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031 (US).

(74) Agents: **POLSTER, Rachel A** et al.; Abbott Laboratories, Dept. 0377, Bldg. AP6A-1A, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008 (US).

(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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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).

Published:

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

(54) Title: 2-((R)-2-METHYLPYRROLIDIN-2-YL)-1H-BENZIMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDE CRYSTALLINE FORM 1

(57) Abstract: 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, ways to make it, compositions comprising it and made using it, and methods of treating patients having disease using it are disclosed.

WO 2009/049111 A1

**2-((R)-2-METHYLPYRROLIDIN-2-YL)-1H-BENZIMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDE
CRYSTALLINE FORM 1**

FIELD OF THE INVENTION

This invention pertains to 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, also referred to herein as ABT-888, Crystalline Form 1, ways to make it, compositions comprising it and made using it, and methods of treating patients having disease using it.

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) has an essential role in facilitating DNA repair, controlling RNA transcription, mediating cell death and regulating immune response. PARP inhibitors have demonstrated efficacy in a number of disease models, such as, for example, 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide (ABT-888) that has shown to limit tumor growth in tumor-bearing animals.

10 Crystallinity of ABT-888 may effect, among other physical and mechanical properties, its stability, solubility, dissolution rate, hardness, compressability and melting point. Because ease of manufacture and formulation of ABT-888 is dependent on some, if not all, of these properties, there is an existing need in the chemical and therapeutic arts for
15 identification of crystalline forms of ABT-888 and ways to reproducibly make them.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIG. 1 shows a theoretical powder X-ray diffraction (PXRD) spectrum of ABT-888 Crystalline Form 1.

20 FIG. 2 shows an experimental PXRD spectrum of ABT-888 Crystalline Form 1.

FIG. 3 shows a differential scanning calorimetric (DSC) spectrograph of ABT-888 Crystalline Form 1.

FIG. 4 shows the infra red (FT/IR) spectrum of ABT-888 Crystalline Form 1.

FIG. 5 shows the Raman spectrum of ABT-888 Crystalline Form 1.

5 FIG. 6 shows a theoretical PXRD spectrum of ABT-888 Crystalline Form 2.

FIG. 7 shows an experimental PXRD spectrum of ABT-888 Crystalline Form 2.

FIG. 8 shows the infra red (FT/IR) spectrum of ABT-888 Crystalline Form 2.

10

FIG. 9 shows the Raman spectrum of ABT-888 Crystalline Form 2.

SUMMARY OF THE INVENTION

15 One embodiment of this invention pertains to 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and $P4_32_12$ space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$, $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$ and $36.06 \text{ Å} \pm 0.01 \text{ Å}$ and α , β and γ values of 90°.

20 Another embodiment pertains to 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about 25°C with radiation at 1.54178 Å, is characterized by a powder diffraction pattern having respective 2θ values of about 9.9°, 11.0° and 11.8° and one or more than one additional peaks having respective 2θ values of about 14.6°, 15.2°, 18.2°, 19.6°, 20.3°, 21.3°, 22.5°, 22.8°, 24.7°, 28.5° and 29.1°.

25 Still another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and $P4_32_12$ space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$, $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$ and $36.06 \text{ Å} \pm 0.01 \text{ Å}$ and α , β and γ values of 90°.

30

Another embodiment pertains to compositions comprising an excipient and 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about 25°C with radiation at 1.54178 Å, is characterized by a powder diffraction pattern having respective 2θ values of about 9.9°, 11.0° and 11.8° and one or more than one additional peaks having respective 2θ values of about 14.6°, 15.2°, 18.2°, 19.6°, 20.3°, 21.3°, 22.5°, 22.8°, 24.7°, 28.5° and 29.1°.

Still another embodiment pertains to methods of treating cancer in a mammal comprising administering thereto, with or without one or more than one additional anticancer drugs, a therapeutically effective amount of 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and P4₃2₁2 space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of 8.218 Å ± 0.002 Å, 8.218 Å ± 0.002 Å and 36.06 Å ± 0.01 Å and α, β and γ values of 90°.

Still another embodiment pertains to methods of treating cancer in a mammal comprising administering thereto, with or without one or more than one additional anticancer drugs, a therapeutically effective amount of 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about 25°C with radiation at 1.54178 Å, is characterized by a powder diffraction pattern having respective 2θ values of about 9.9°, 11.0° and 11.8° and one or more than one additional peaks having respective 2θ values of about 14.6°, 15.2°, 18.2°, 19.6°, 20.3°, 21.3°, 22.5°, 22.8°, 24.7°, 28.5° and 29.1°.

Still another embodiment pertains to a process for making 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, comprising:
making 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide;

providing a mixture comprising 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide and solvent, wherein the 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide is completely dissolved in the solvent;

5 causing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 to exist in the mixture, which 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, when isolated and measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and $P4_32_12$ space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$, 8.218
10 $\text{Å} \pm 0.002 \text{ Å}$ and $36.06 \text{ Å} \pm 0.01 \text{ Å}$ and α , β and γ values of 90°; and

isolating the 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1.

15 Still another embodiment comprises 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 prepared by the process of the preceding embodiment.

Still another embodiment pertains to a process for making 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, comprising:
20 making 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide;

providing a mixture comprising 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide and 2-propanol at about 82°C, wherein the 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide is completely dissolved in the 2-propanol;
25

causing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 to exist in the mixture by lowering its temperature, wherein the 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, when isolated
30 and measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and $P4_32_12$ space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$, $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$ and $36.06 \text{ Å} \pm 0.01 \text{ Å}$ and α , β and γ values of 90°; and

isolating the 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1.

5 Still another embodiment comprises 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 prepared by the process of the preceeding embodiment.

10 In a process for making 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 comprising reacting an acid or diacid salt of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide and a base and crystallization or recrystallization of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide to 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, still another embodiment of this invention comprises crystallizing or recrystallizing 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 from a solid, semisolid, wax or oil form of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide that is mixed with one or more than one solvent from the deprotonation reaction.

20 Still another embodiment comprises 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 prepared by the process of the preceeding embodiment.

25 In a process for making 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 comprising reacting the dihydrochloride salt of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide and sodium bicarbonate in water and n-butanol and subsequently crystallizing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 from 2-propanol, still another embodiment of this invention comprises crystallizing 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 from a solid, semisolid, wax or oil form of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide that is mixed with water or n-butanol.

Still another embodiment comprises 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 prepared by the process of the preceeding embodiment.

5

Still another embodiment comprises a mono-acid or di-acid salt of 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide for use in preparing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1.

10

Still another embodiment comprises 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide dihydrochloride for use in preparing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1.

15

Still another embodiment comprises amorphous 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide for use in preparing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1.

20

Still another embodiment comprises 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 2 for use in preparing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

25

This invention pertains to discovery of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide, also referred to herein as ABT-888, Crystalline Form 1, ways to make it, ways to characterize it, compositions containing it and made with it, and methods of treating cancer using it. The terms "2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide" and "ABT-888" are meant to be used interchangeably.

30

The terms "ABT-888" and "an ABT-888" without any indicia of crystallinity or non-crystallinity associated with it, as used herein, mean amorphous ABT-888, a crystalline ABT-888 such as ABT-888 Crystalline Form 1 or ABT-888 Crystalline Form 2,

microcrystalline ABT-888, ABT-888 in solution, a semisolid, wax or oil form of ABT-888, mixtures thereof and the like.

5 The terms "crystalline" and "microcrystalline," as used herein, mean having a regularly repeating arrangement of molecules which is maintained over a long range or external face planes.

The term "crystalline ABT-888," as used herein, means a particular crystalline ABT-888, including the crystalline ABT-888 of this invention, i.e. ABT-888 Crystalline Form 1.

10

The term "crystalline ABT-888 of this invention," as used herein, means the most thermodynamically stable crystalline form of ABT-888 at 25°C, i.e. ABT-888 Crystalline Form 1 which, when measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and $P4_32_12$ space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$, $8.218 \text{ Å} \pm 0.002 \text{ Å}$ and $36.06 \text{ Å} \pm 0.01 \text{ Å}$ and α , β and γ values of 90° or which, when measured at about 25°C with radiation at 1.54178 Å, is characterized by a powder diffraction pattern having respective 2 θ values of about 9.9°, 11.0° (1,0,1) and 11.8° (1,0,2) and one or more than one additional peaks having respective 2 θ values of about 14.6° (1,0,4), 15.2° (1,1,0), 18.2° (1,1,4), 19.6° (1,1,5), 20.3° (1,0,7), 21.3° (1,1,6), 22.5° (1,0,8), 22.8° (2,0,3), 24.7° (1,0,9), 28.5° (2,1,6) and 29.1° (1,1,10), wherein most absorptions are shown with their corresponding Miller Index (h,k,l) values.

20

The term "amorphous," as used herein, means a supercooled liquid substance or a viscous liquid which appears as a solid but does not have a regularly repeating arrangement of molecules which is maintained over a long range. Amorphous substances do not have melting points but rather soften or flow above a certain temperature known as the glass transition temperature.

25

The term "semisolid ABT-888," as used herein, means a combination of ABT-888 and solvent in a gelatinous enough state to prevent passage through a semi-permeable membrane or filter.

30

It is meant to be understood that when peak positions are further used to identify a particular crystalline form of a compound when unit cell parameters of the compound are used in combination therewith, any one peak position or combination of peak positions may be used to further identify the particular crystalline form.

5

Unless stated otherwise, percentages herein are weight/weight (w/w) percentages.

The term "solvent," as used herein, means a liquid in which a compound is soluble or partially soluble enough at a given concentration to dissolve or partially dissolve the compound.

10

The term "anti-solvent," as used herein, means a liquid in which a compound is insoluble enough at a given concentration to be effective for precipitating that compound from a solution.

15

Solvents and anti-solvents may be mixed with or without separation of phases.

20

It is meant to be understood that, because many solvents and anti-solvents contain impurities, the level of impurities in solvents and anti-solvents for the practice of this invention, if present, are at a low enough concentration that they do not interfere with the intended use of the solvent in which they are present.

25

The term "acid," as used herein, means a compound having at least one acidic proton. Examples of acids for the practice of this invention include, but are not limited to, hydrochloric acid, hydrobromic acid, trifluoroacetic acid, trichloroacetic acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like.

30

The term "base," as used herein, means a compound capable of accepting a proton. Examples of bases for the practice of this invention include, but are not limited to, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate triethylamine, diisopropylethylamine and the like.

Causing ABT-888 Crystalline Form 1 to exist in a mixture comprising ABT-888 and solvent, wherein the ABT-888 has completely dissolved, is known as nucleation.

For the practice of this invention, nucleation may be made to occur by means such as solvent removal, temperature change, solvent-miscible anti-solvent addition, solvent-immiscible anti-solvent addition, seed crystal addition of ABT-888 Crystalline Form 1, chafing or scratching the interior of the container, preferably a glass container, in which nucleation is meant to occur with an implement such as a glass rod or a glass bead or beads, or a combination of the foregoing.

10

For the practice of this invention, nucleation may be followed by crystal growth, accompanied by crystal growth, or followed and accompanied by crystal growth during which, and as a result of which, the percentage of ABT-888 Crystalline Form 1 increases.

It is meant to be understood that airborne seeds (seed crystals) of crystalline ABT-888 Crystalline Form 1 may also cause nucleation in a mixture of ABT-888 Crystalline Form 1 and solvent in which the ABT-888 has completely dissolved.

The term "seed crystal," as used herein, means a particular crystalline form of a substance having mass. It is meant to be understood that such a crystal may be small enough to be airborne or invisible to the eye without means of detection.

The term "isolating" as used herein, means separating ABT-888 Crystalline Form 1 and solvent, anti-solvent, or a mixture of solvent anti-solvent. This is typically accomplished by means such as centrifugation, filtration with or without vacuum, filtration with positive pressure, distillation, evaporation or a combination thereof.

Therapeutically acceptable amounts of ABT-888 Crystalline Form 1 depend on recipient of treatment, disorder being treated and severity thereof, composition containing it, time of administration, route of administration, duration of treatment, its potency, its rate of clearance and whether or not another drug is co-administered. The amount of ABT-888 Crystalline Form 1 used to make a composition to be administered daily to a patient in a

single dose or in divided doses is from about 0.03 to about 200 mg/kg body weight. Single dose compositions contain these amounts or a combination of submultiples thereof.

ABT-888 Crystalline Form 1 may be administered with or without an excipient.

5 Excipients include but are not limited to, for example, encapsulating materials and additives such as absorption accelerators, antioxidants, binders, buffers, coating agents, coloring agents, diluents, disintegrating agents, emulsifiers, extenders, fillers, flavoring agents, humectants, lubricants, perfumes, preservatives, propellants, releasing agents, sterilizing agents, sweeteners, solubilizers, wetting agents, mixtures thereof and the like.

10

Excipients for preparation of compositions comprising or made with ABT-888 Crystalline Form 1 to be administered orally in solid dosage form include, for example, agar, alginic acid, aluminum hydroxide, benzyl alcohol, benzyl benzoate, 1,3-butylene glycol, carbomers, castor oil, cellulose, cellulose acetate, cocoa butter, corn starch, corn oil, cottonseed oil, cross-povidone, diglycerides, ethanol, ethyl cellulose, ethyl laureate, ethyl oleate, fatty acid esters, gelatin, germ oil, glucose, glycerol, groundnut oil, hydroxypropylmethyl cellulose, isopropanol, isotonic saline, lactose, magnesium hydroxide, magnesium stearate, malt, mannitol, monoglycerides, olive oil, peanut oil, potassium phosphate salts, potato starch, povidone, propylene glycol, Ringer's solution, safflower oil, sesame oil, sodium carboxymethyl cellulose, sodium phosphate salts, sodium lauryl sulfate, sodium sorbitol, soybean oil, stearic acids, stearyl fumarate, sucrose, surfactants, talc, tragacanth, tetrahydrofurfuryl alcohol, triglycerides, water, mixtures thereof and the like.

25

Excipients for preparation of compositions comprising or made with ABT-888 Crystalline Form 1 to be administered ophthalmically or orally in liquid dosage forms include, for example, 1,3-butylene glycol, castor oil, corn oil, cottonseed oil, ethanol, fatty acid esters of sorbitan, germ oil, groundnut oil, glycerol, isopropanol, olive oil, polyethylene glycols, propylene glycol, sesame oil, water, mixtures thereof and the like.

30

Excipients for preparation of compositions comprising or made with ABT-888 Crystalline Form 1 to be administered osmotically include, for example, chlorofluorohydrocarbons, ethanol, water, mixtures thereof and the like.

Excipients for preparation of compositions comprising or made with ABT-888 Crystalline Form 1 to be administered parenterally include, for example, 1,3-butanediol, castor oil, corn oil, cottonseed oil, dextrose, germ oil, groundnut oil, liposomes, oleic acid, olive oil, peanut oil, Ringer's solution, safflower oil, sesame oil, soybean oil, U.S.P. or isotonic sodium chloride solution, water, mixtures thereof and the like.

Excipients for preparation of compositions comprising or made with ABT-888 Crystalline Form 1 to be administered rectally or vaginally include, but are not limited to, cocoa butter, polyethylene glycol, wax, mixtures thereof and the like.

Preparation of ABT-888 and its utility as a PARP inhibitor is described in commonly-owned United States Patent Application Publication No. 2006/0229289.

The hydrochloride salt of ABT-888 is disclosed in commonly-owned United States Patent Application Publication No. 2006/0229289.

ABT-888 Crystalline Form 1 is useful when administered with anticancer drugs such as alkylating agents, angiogenesis inhibitors, antibodies, antimetabolites, antimitotics, antiproliferatives, aurora kinase inhibitors, Bcr-Abl kinase inhibitors, biologic response modifiers, cyclin-dependent kinase inhibitors, cell cycle inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, leukemia viral oncogene homolog (ErbB2) receptor inhibitors, growth factor inhibitors, heat shock protein (HSP)-90 inhibitors, histone deacetylase (HDAC) inhibitors, hormonal therapies, immunologicals, intercalating antibiotics, kinase inhibitors, mammalian target of rapomycin inhibitors, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's), platinum chemotherapeutics, polo-like kinase inhibitors, proteasome inhibitors, purine analogs, pyrimidine analogs, receptor tyrosine kinase inhibitors, retinoids/deltoids plant alkaloids, topoisomerase inhibitors and the like.

Alkylating agents include altretamine, AMD-473, AP-5280, apaziquone, bendamustine, brostallicin, busulfan, carboquone, carmustine (BCNU), chlorambucil,

Cloretazine™ (VNP 40101M), cyclophosphamide, decarbazine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, lomustine (CCNU), mafosfamide, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustine, nitrogen mustard N-oxide, ranimustine, temozolomide, thiotepa, treosulfan, trofosfamide and the like.

5

Angiogenesis inhibitors include endothelial-specific receptor tyrosine kinase (Tie-2) inhibitors, epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors, insulin growth factor-2 receptor (IGFR-2) inhibitors, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) inhibitors, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibitors, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors, thrombospondin analogs vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase (VEGFR) inhibitors and the like.

10

Aurora kinase inhibitors include AZD-1152, MLN-8054, VX-680 and the like.

15

Bcr-Abl kinase inhibitors include DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) and the like.

CDK inhibitors include AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitine), ZK-304709 and the like.

20

COX-2 inhibitors include ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrrole), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) and the like.

25

EGFR inhibitors include ABX-EGF, anti-EGFr immunoliposomes, EGF-vaccine, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, IgA antibodies, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib or OSI-774), TP-38, EGFR fusion protein, TYKERB® (lapatinib) and the like.

30

ErbB2 receptor inhibitors include CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (HER2 vaccine), APC-8024 (HER-2 vaccine), anti-HER/2neu bispecific antibody, B7.her2IgG3, AS HER2 trifunctional bispecific antibodies, mAB AR-209, mAB 2B-1 and the like.

Histone deacetylase inhibitors include depsipeptide, LAQ-824, MS-275, trapoxin, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), TSA, valproic acid and the like.

HSP-90 inhibitors include 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamycin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®], NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 and the like.

MEK inhibitors include ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 and the like.

mTOR inhibitors include AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamycin, temsirolimus and the like.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs include AMIGESIC[®] (salsalate), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofen), ORUDIS[®] (ketoprofen), RELAFEN[®] (nabumetone), FELDENE[®] (piroxicam) ibuprofin cream, ALEVE[®] and NAPROSYN[®] (naproxen), VOLTAREN[®] (diclofenac), INDOCIN[®] (indomethacin), CLINORIL[®] (sulindac), TOLECTIN[®] (tolmetin), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (ketorolac), DAYPRO[®] (oxaprozin) and the like.

PDGFR inhibitors include C-451, CP-673, CP-868596 and the like.

Platinum chemotherapeutics include cisplatin, ELOXATIN[®] (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN[®] (carboplatin), satraplatin and the like.

Polo-like kinase inhibitors include BI-2536 and the like.

Thrombospondin analogs include ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 and the like.

5

VEGFR inhibitors include AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™], axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, vatalanib, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474) and the like.

10

Antimetabolites include ALIMTA[®] (premetrexed disodium, LY231514, MTA), 5-azacitidine, XELODA[®] (capecitabine), carmofof, LEUSTAT[®] (cladribine), clofarabine, cytarabine, cytarabine ocfosfate, cytosine arabinoside, decitabine, deferoxamine, doxifluridine, eflornithine, EICAR, enocitabine, ethnylcytidine, fludarabine, hydroxyurea, 5-fluorouracil (5-FU) alone or in combination with leucovorin, GEMZAR[®] (gemcitabine), hydroxyurea, ALKERAN[®] (melphalan), mercaptopurine, 6-mercaptopurine riboside, methotrexate, mycophenolic acid, nelarabine, nolatrexed, ocfosate, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapine, trimetrexate, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabine, UFT and the like.

15

20

Antibiotics include intercalating antibiotics aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, adriamycin, BLENOXANE[®] (bleomycin), daunorubicin, CAELYX[®] or MYOCET[®] (doxorubicin), elsamitrucin, epirbucin, glarbuicin, ZAVEDOS[®] (idarubicin), mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, VALSTAR[®] (valrubicin), zinostatin and the like.

25

Topoisomerase inhibitors include aclarubicin, 9-aminocamptothecin, amonafide, amsacrine, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (irinotecan hydrochloride), camptothecin, CARDIOXANE[®] (dexrazoxine), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE[®] or

30

PHARMORUBICIN[®] (epirubicin), etoposide, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrone, orathecin, pirarbutin, pixantrone, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafluposide, topotecan and the like.

5 Antibodies include AVASTIN[®] (bevacizumab), CD40-specific antibodies, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HUMAX-CD4[®] (zanolimumab), IGF1R-specific antibodies, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzimab and the like.

10 Hormonal therapies include ARIMIDEX[®] (anastrozole), AROMASIN[®] (exemestane), arzoxifene, CASODEX[®] (bicalutamide), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN[®] (trilostane), dexamethasone, DROGENIL[®], (flutamide), EVISTA[®] (raloxifene), fadrozole, FARESTON[®] (toremifene), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®], (letrozole), formestane, glucocorticoids, HECTOROL[®] or
15 RENAGEL[®] (doxercalciferol), lasofoxifene, leuprolide acetate, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristone), NILANDRON[™] (nilutamide), NOLVADEX[®] (tamoxifen citrate), PLENAXIS[™] (abarelix), predisone, PROPECIA[®] (finasteride), rilostane, SUPREFACT[®] (buserelin), TRELSTAR[®] (luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)), vantas, VETORYL[®], (trilostane or modrastane), ZOLADEX[®] (fosrelin, goserelin) and the
20 like.

 Deltoids and retinoids include seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinide, PANRETIN[®] (aliretinoin), ATRAGEN[®] (liposomal tretinoin), TARGRETIN[®] (bexarotene), LGD-1550 and the like.

25

 Plant alkaloids include, but are not limited to, vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine and the like.

Proteasome inhibitors include VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 and the like.

Examples of immunologicals include interferons and other immune-enhancing agents. Interferons include interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferon gamma-1b), or interferon gamma-n1, combinations thereof and the like. Other agents include ALFAFERONE[®], BAM-002, BEROMUN[®] (tasonermin), BEXXAR[®] (tositumomab), CamPath[®] (alemtuzumab), CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4), decarbazine, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinan, leukocyte alpha interferon, imiquimod, MDX-010, melanoma vaccine, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE[®], sargaramostim, sizofilan, teceleukin, TheraCys[®], ubenimex, VIRULIZIN[®], Z-100, WF-10, PROLEUKIN[®] (aldesleukin), ZADAXIN[®] (thymalfasin), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetan) and the like.

Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity and include include krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex and the like.

Pyrimidine analogs include cytarabine (ara C or Arabinoside C), cytosine arabinoside, doxifluridine, FLUDARA[®] (fludarabine), 5-FU (5-fluorouracil), floxuridine, GEMZAR[®] (gemcitabine), TOMUDEX[®] (ratitrexed), TROXATYL[™] (triacetyluridine troxacitabine) and the like.

Purine analogs include LANVIS[®] (thioguanine) and PURI-NETHOL[®] (mercaptopurine).

Antimitotic agents include batabulin, epothilone D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide, ixabepilone (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilone, XRP-9881, vinflunine, ZK-EPO and the like.

Compounds of the present invention are also intended to be used as a radiosensitizer that enhances the efficacy of radiotherapy. Examples of radiotherapy include, but are not limited to, external beam radiotherapy, teletherapy, brachtherapy and sealed and unsealed source radiotherapy.

Additionally, ABT-888 Crystalline Form 1 may be combined with other chemoptherapeutic agents such as ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (farnesyl transferase inhibitor), ADVEXIN[®], ALTOCOR[®] or MEVACOR[®] (lovastatin), AMPLIGEN[®] (poly I:poly C12U, a synthetic RNA), APTOSYN[™] (exisulind), AREDIA[®] (pamidronic acid), arglabin, L-asparaginase, atamestane (1-methyl-3,17-dione-androsta-1,4-diene), AVAGE[®] (tazarotne), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), cachectin or cachexin (tumor necrosis factor), canvaxin (vaccine), CeaVac[™] (cancer vaccine), CELEUK[®] (celmoleukin), CEPLENE[®] (histamine dihydrochloride), CERVARIX[™] (human papillomavirus vaccine), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (cyclophosphamide); H: ADRIAMYCIN[®] (hydroxydoxorubicin); O: Vincristine (ONCOVIN[®]); P: prednisone), CyPat[™], combrestatin A4P, DAB(389)EGF or TransMID-107R[™] (diphtheria toxins), dacarbazine, dactinomycin, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), eniluracil, EVIZON[™] (squalamine lactate), DIMERICINE[®] (T4N5 liposome lotion), discodermolide, DX-8951f (exatecan mesylate), enzastaurin, EPO906, GARDASIL[®] (quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine), gastrimmune, genasense, GMK (ganglioside conjugate vaccine), GVAX[®] (prostate cancer vaccine), halofuginone, histerelin, hydroxycarbamide, ibandronic acid, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-pseudomonas exotoxin, interferon- α , interferon- γ , JUNOVAN[™] or MEPACT[™] (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-methylenetetrahydrofolate, miltefosine (hexadecylphosphocholine), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (trimetrexate glucuronate), NIPENT[®] (pentostatin), ONCONASE[®] (a

ribonuclease enzyme), ONCOPHAGE[®] (melanoma vaccine treatment), OncoVAX (IL-2 Vaccine), ORATHECIN[™] (rubitecan), OSIDEM[®] (antibody-based cell drug), OvaRex[®] MAb (murine monoclonal antibody), paclitaxel, PANDIMEX[™] (aglycone saponins from ginseng comprising 20(S)protopanaxadiol (aPPD) and 20(S)protopanaxatriol (aPPT)),

5 panitumumab, PANVAC[®]-VF (investigational cancer vaccine), pegaspargase, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazine, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomide), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotide), SORIATANE[®] (acitretin), staurosporine (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexarotene), Taxoprexin[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[™] (TLK286),

10 temilifene, TEMODAR[®] (temozolomide), tesmilifene, thalidomide, THERATOPE[®] (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-methyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)quinazoline dihydrochloride), TNFerade[™] (adenovector: DNA carrier containing the gene for tumor necrosis factor- α), TRACLEER[®] or ZAVESCA[®] (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrine, TRISENOX[®] (arsenic trioxide), VIRULIZIN[®], ukrain (derivative of alkaloids from the

15 greater celandine plant), vitaxin (anti- α v β 3 antibody), XCYTRIN[®] (motexafin gadolinium), XINLAY[™] (atrasentan), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[™] (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxane), zometa (zoledronic acid), zorubicin and the like.

20 It is also expected that ABT-888 Crystalline Form 1 would inhibit growth of cells derived from a pediatric cancer or neoplasm including embryonal rhabdomyosarcoma, pediatric acute lymphoblastic leukemia, pediatric acute myelogenous leukemia, pediatric alveolar rhabdomyosarcoma, pediatric anaplastic ependymoma, pediatric anaplastic large cell lymphoma, pediatric anaplastic medulloblastoma, pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor

25 of the central nervous system, pediatric biphenotypic acute leukemia, pediatric Burkitts lymphoma, pediatric cancers of Ewing's family of tumors such as primitive neuroectodermal tumors, pediatric diffuse anaplastic Wilms' tumor, pediatric favorable histology Wilms' tumor, pediatric glioblastoma, pediatric medulloblastoma, pediatric neuroblastoma, pediatric neuroblastoma-derived myelocytomatosis, pediatric pre-B-cell cancers (such as leukemia),

pediatric osteosarcoma, pediatric rhabdoid kidney tumor, pediatric rhabdomyosarcoma, and pediatric T-cell cancers such as lymphoma and skin cancer and the like.

The following examples are presented to provide what is believed to be the most useful and readily understood description of procedures and conceptual aspects of this invention.

EXAMPLE 1

Preparation of ABT-888 Crystalline Form 1

A mixture of ABT-888 dihydrochloride (10 g) was stirred in saturated potassium bicarbonate (50 mL) and n-butanol (50 mL) until the ABT-888 dihydrochloride completely dissolved. The aqueous layer was extracted with a second portion of n-butanol then discarded. The extracts were combined, washed with 15% sodium chloride solution (50 mL) and concentrated. The concentrate was chase distilled three times with heptane (50 mL), dissolved in refluxing 2-propanol (45 mL) and filtered hot. The filtrate was cooled to ambient temperature with stirring over 18 hours, cooled to 0-5°C, stirred for 1 hour, and filtered. The filtrant was washed with 2-propanol and dried in a vacuum oven at 45-50°C with a slight nitrogen purge.

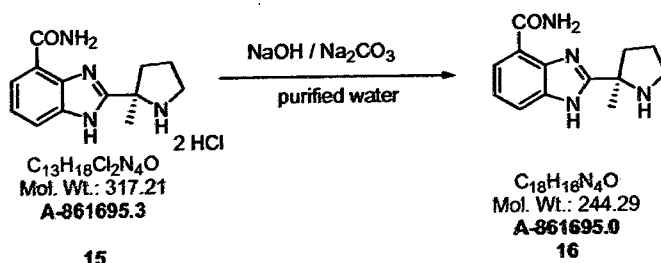
EXAMPLE 2

Preparation of ABT-888 Crystalline Form 2

A mixture of ABT-888 in methanol, in which the ABT-888 was completely dissolved, was concentrated at about 35 °C, and the concentrate was dried to a constant weight.

EXAMPLE 3

Preparation of ABT-888 Crystalline Form 1



Step 1: 2-(2-methyl-2-pyrrolidino)-benzimidazole-4-carboxamide 2 HCl (**15**) is dissolved in water (3.5 kg / kg **15**) at 20 ± 5 °C. Dissolution of **15** in water results in a solution of pH 0 – 1.

Step 2: The reaction is run at 20 – 25 °C. One equivalent of sodium hydroxide is added, raising the pH to 2 – 3 with only a mild exotherm (10°C observed with rapid addition of 1.0 equiv.). This generates a solution that remains clear for several days even when seeded with free base crystals. 3N NaOH (1.0 equiv., 1.25 kg / kg **15**) is charged and the solution is filtered into the crystallizer/ reactor.

Step 3: 5% Na_2CO_3 (1.5 equiv., 10.08 kg / kg **15**) is then filtered into the crystallizer over 2 hours. Nucleation occurs after approximately 1/6th of the Na_2CO_3 solution is added (~0.25 equiv.)

Step 4: The slurry is mixed for NLT 15 min before sampling (typically 1 to 4 hours (2.5 mg/mL product in the supernatant)). The slurry is filtered at 20°C and washed with 6 portions of water (1.0 kg / kg **15** each). Each wash was applied to the top of the cake and then pressured through. No mixing of the wetcake was done.

Step 5: The solids are then dried. Drying was performed at 50°C keeping the Cogeim under vacuum while applying a slight nitrogen bleed. The agitator blade was left in the cake to improve heat transfer to the cake. It was rotated and lifted out of the cake once per hour of drying to speed the drying process while minimizing potential crystal attrition that occurs with continuous agitator use.

In one embodiment of Step 1, the volume of water for dissolution of the Dihydrochloride (15) is about 1.3 g water/g 15. In another embodiment of Step 1,, the volume of water for dissolution is about 1.3 g to about 4 g water/g 15. In another embodiment of Step 1, the volume of water for dissolution is 1.3 g to 3.5 g water/g 15. In another embodiment of Step 1, the volume of water for dissolution is 3.5 g water/g 15.

In one embodiment of Step 2, the pH after addition of NaOH solution is between about pH 11 and pH 10. In another embodiment, the pH is just under 10. In another embodiment of Step 2, sequential additions of NaOH and Na_2CO_3 were performed for neutralization. Sodium carbonate has the property of buffering the system in the range of 9.4 to 9.6 once 2.0 equivalents (total) of base have been added (assuming a stoichiometric conversion of Na_2CO_3 to NaHCO_3). In another embodiment of Step 2, 6 N NaOH solution (21%) is used in the conversion. In another embodiment of Step 2, Na_2CO_3 solutions as concentrated as 15% are used in the conversion.

In one embodiment of Step 3, 1.1 equivalent of base is added (1.0 equiv. NaOH, and 0.1 equiv. Na_2CO_3). In another embodiment of Step 3, from about 1.1 to about 1.34 equivalent of base is added. In another embodiment of Step 3, more than 1.34 equivalent of base is added. In another embodiment, 2.5 equivalent of base (1.0 equiv. NaOH plus 1.5 equiv. Na_2CO_3) is added.

In another embodiment of Step 4, 3 portions of 1 kg water / kg 15 are used in the wash. In another embodiment of Step 4, the wash is mixed with the cake to increase the contact time.

In another embodiment, crystal size and strength may be affected by initiating crystallization through seeding prior to addition of the first 0.1 equivalent of sodium carbonate. In another embodiment, the batch is cooled prior to crystallization. In another embodiment, a miscible solvent, such as ethanol or isopropanol, is added to the reaction.

Powder X-ray diffraction was performed using an XDS-2000/X-ray diffractometer equipped with a 2 kW normal focus X-ray tube and a Peltier cooled germanium solid-state

detector (Scintag Inc., Sunnyvale, CA). The data were processed using DMSNT software (version 1.37). The X-ray source was a copper filament (Cu-K α at 1.54178 Å) operated at 45 kV and 40 mA. The alignment of the goniometer was checked daily using a Corundum standard. The sample was placed in a thin layer (with no prior grinding) onto a zero background plate and continuously scanned at a rate of 2° 2 θ per minute over a range of 2°-40° 2 θ .

It is meant to be understood that relative intensities of peak heights in a PXRD pattern may vary and will be dependent on variables such as the temperature, size of crystal size or morphology, sample preparation, or sample height in the analysis well of the X-ray diffractometer.

It is also meant to be understood that peak positions may vary when measured with different radiation sources. For example, Cu-K α_1 , Mo-K α , Co-K α and Fe-K α radiation, having wavelengths of 1.54060 Å, 0.7107 Å, 1.7902 Å and 1.9373 Å, respectively, may provide peak positions which differ from those measured with Cu-K α radiation, which has a wavelength of 1.5478 Å.

The term "about" preceding a series of peak positions means that all of the peaks of the group which it precedes are reported in terms of angular positions (two theta) with an allowable variability of $\pm 0.1^\circ$ as specified by the U.S. Pharmacopeia, pages 1843-1884 (1995). The variability of $\pm 0.1^\circ$ is intended to be used when comparing two powder X-ray diffraction patterns. In practice, if a diffraction pattern peak from one pattern is assigned a range of angular positions (two theta) which is the measured peak position $\pm 0.1^\circ$ and if those ranges of peak positions overlap, then the two peaks are considered to have the same angular position. For example, if a peak from one pattern is determined to have a position of 11.0° , for comparison purposes the allowable variability allows the peak to be assigned a position in the range of 10.9° - 11.1° .

Accordingly, for example, the phrase "about 9.9° , 11.0° and 11.8° and one or more than one additional peaks having respective 2 θ values of about 14.6° , 15.2° , 18.2° , 19.6° ,

20.3°, 21.3°, 22.5°, 22.8°, 24.7°, 28.5° and 29.1°,” as used herein, means about 9.9°, about 11.0° and about 11.8° and one or more than one additional peaks having respective 2θ values of about 14.6°, about 15.2°, about 18.2°, about 19.6°, about 20.3°, about 21.3°, about 22.5°, about 22.8°, about 24.7°, about 28.5° and about 29.1° and also means $9.9^\circ \pm 0.1^\circ$, $11.0^\circ \pm 0.1^\circ$ and $11.8^\circ \pm 0.1^\circ$ and one or more than one additional peaks having respective 2θ values of about $14.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.1^\circ$, $18.2^\circ \pm 0.1^\circ$, $19.6^\circ \pm 0.1^\circ$, $20.3^\circ \pm 0.1^\circ$, $21.3^\circ \pm 0.1^\circ$, $22.5^\circ \pm 0.1^\circ$, $22.8^\circ \pm 0.1^\circ$, $24.7^\circ \pm 0.1^\circ$, $28.5^\circ \pm 0.1^\circ$ and $29.1^\circ \pm 0.1^\circ$.

The term “about” preceding a temperature means the given temperature $\pm 2^\circ\text{C}$. For example, about 25°C means $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ or 23°C - 27°C .

Heat flow was measured using a differential scanning calorimeter (model 2920 with Thermal Advantage version 1. 1A operating software (TA Instruments, New Castle, DE). A sample (1-4 mg) was weighed into an aluminum pan, and the pan was covered with and aluminum lid containing a pinhole to allow vapor to escape. The partially sealed pan was placed in the furnace and heated in an open pan at a rate of $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Indium standards were used for temperature and heat of fusion calibration. Data analysis was performed using separate software (Universal Analysis for Windows 2000/XP, version 4.2E, TA Instruments, New Castle, DE).

As shown in Figure 3, when heated at $10^\circ\text{C}/\text{min}$, ABT-888 Crystalline Form 1 exhibits a single endothermic event, corresponding to melting at 188.3°C . Multiple determinations showed a melting point $188.6 \pm 0.8^\circ\text{C}$.

Raman spectra were measured using a laser Raman spectrometer (RamanRxn1 HTS-785 785 nm NIR laser and model HLS-L microprobe, with HologramsTM version 4.004.0.0230 and HolomapTM version 2.3.4 software, Kaiser Optical Systems, Inc., Ann Arbor, MI).

Transmission infrared spectra of the solids were obtained using a Fourier-transform infrared spectrometer (Nicolet Magna 750 FT-IR Spectrometer, Nicolet Instrument

Corporation, Madison, WI) equipped with a Nicolet NIC-PLAN Microscope and MCT-A liquid nitrogen cooled detector. The sample was placed on a 13 mm × 1 mm BaF₂ disc sample holder and 64 scans were collected at 4 cm⁻¹ resolution.

- 5 The foregoing is meant to be illustrative of the invention and not intended to limit it to the disclosed embodiments. Variations and changes obvious to one skilled in the art are intended to be within the scope and nature of the invention as defined in the claims.

WE CLAIM:

1. 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and P4₃2₁2 space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of 8.218 Å ± 0.002 Å, 8.218 Å ± 0.002 Å and 36.06 Å ± 0.01 Å and α, β and γ values of 90°.
2. 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about 25°C with radiation at 1.54178 Å, is characterized by a powder diffraction pattern having respective 2θ values of about 9.9°, 11.0° and 11.8° and one or more than one additional peaks having respective 2θ values of about 14.6°, 15.2°, 18.2°, 19.6°, 20.3°, 21.3°, 22.5°, 22.8°, 24.7°, 28.5° and 29.1°.
3. A composition comprising an excipient and 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and P4₃2₁2 space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of 8.218 Å ± 0.002 Å, 8.218 Å ± 0.002 Å and 36.06 Å ± 0.01 Å and α, β and γ values of 90°.
4. A method of treating cancer in a mammal comprising administering thereto, with or without one or more than one additional anticancer drugs, a therapeutically effective amount of 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 which, when measured at about 25°C with radiation at 1.54178 Å, is characterized by a powder diffraction pattern having respective 2θ values of about 9.9°, 11.0° and 11.8° and one or more than one additional peaks having respective 2θ values of about 14.6°, 15.2°, 18.2°, 19.6°, 20.3°, 21.3°, 22.5°, 22.8°, 24.7°, 28.5° and 29.1°.
5. A process for making 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, comprising:

providing a mixture comprising 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide and solvent, wherein the 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide is completely dissolved in the solvent;

5 causing 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 to exist in the mixture, which 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1, when isolated and measured at about -100°C in the tetragonal crystal system and P4₃2₁2 space group with radiation at 0.7107 Å, is characterized by respective lattice parameter values a, b and c of 8.218 Å ± 0.002Å, 8.218
10 Å ± 0.002 Å and 36.06 Å ± 0.01 Å and α, β and γ values of 90°.

6. The process of claim 5 further comprising isolating the 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1.

15 7. In a process for making 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 comprising reacting an acid or diacid salt of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide and a base and crystallization or recrystallization of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide to 2-((R)-2-Methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1,
20 crystallizing or recrystallizing 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide Crystalline Form 1 from a solid, semisolid, wax or oil form of 2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide that is mixed with one or more than one solvent from the deprotonation reaction.

1/9

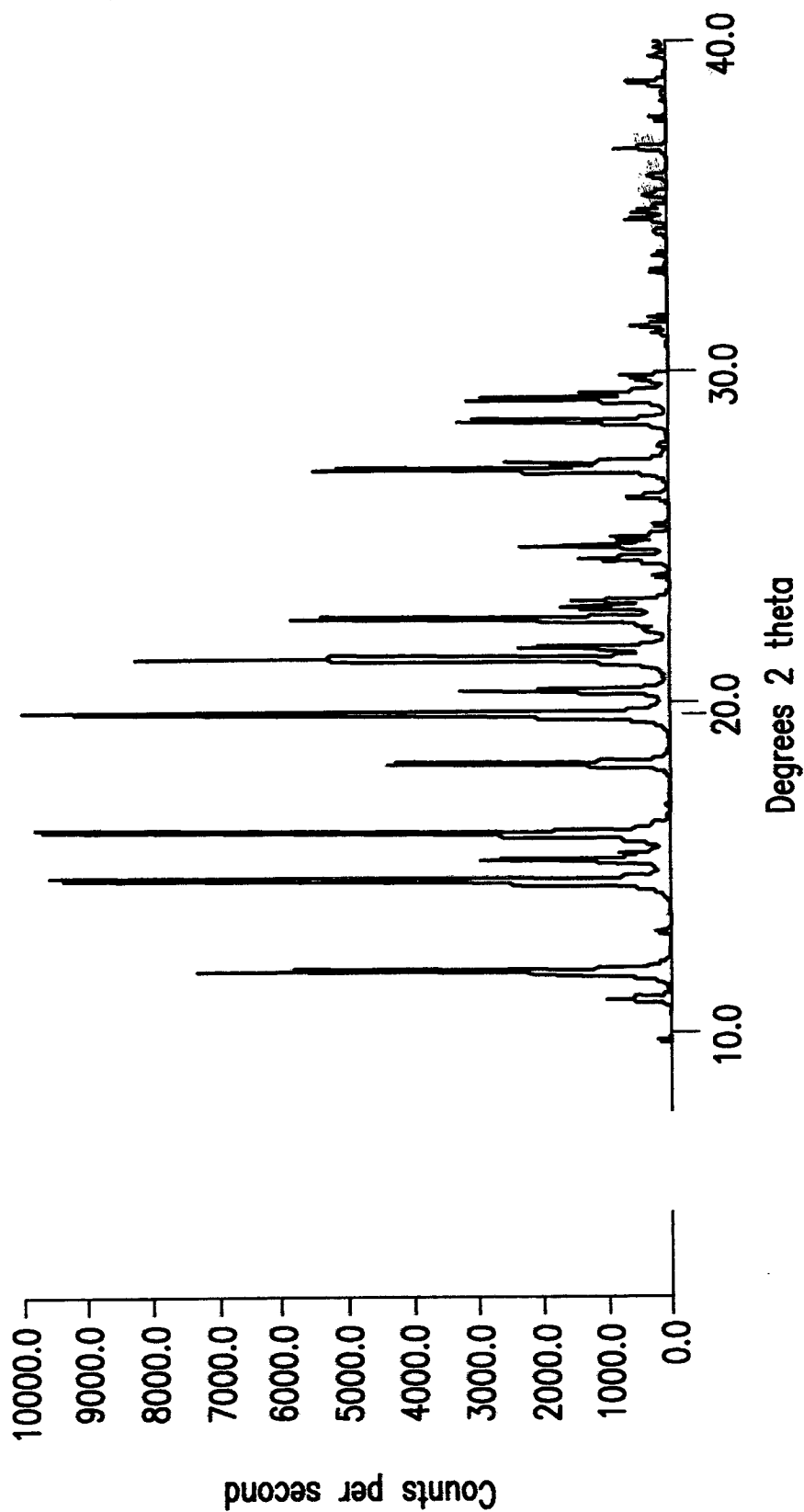


FIG.1

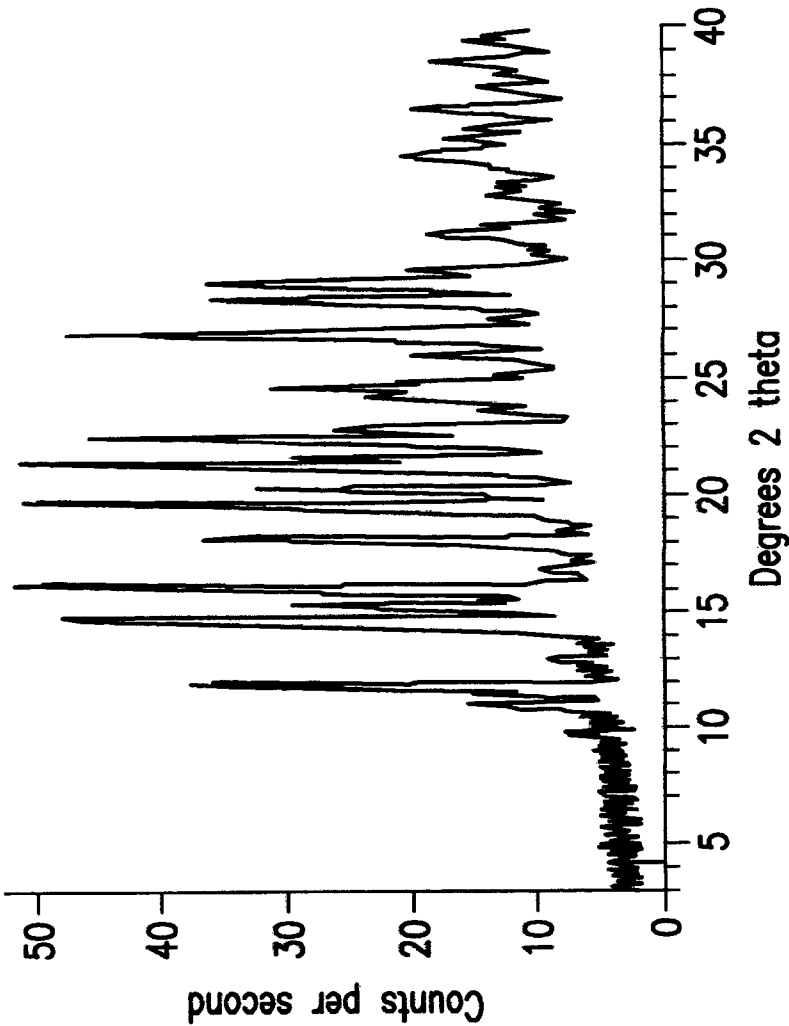


FIG. 2

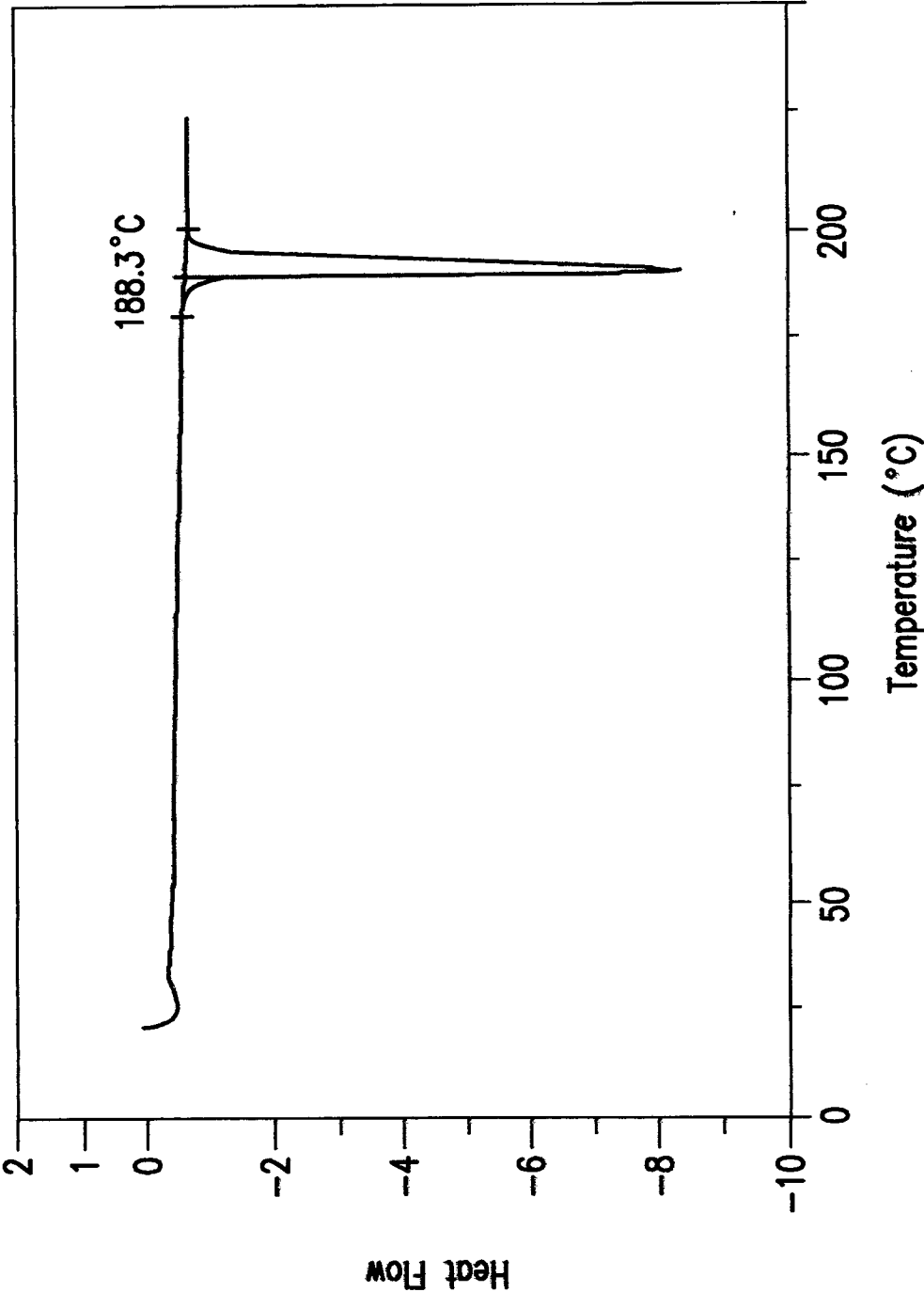


FIG.3

4/9

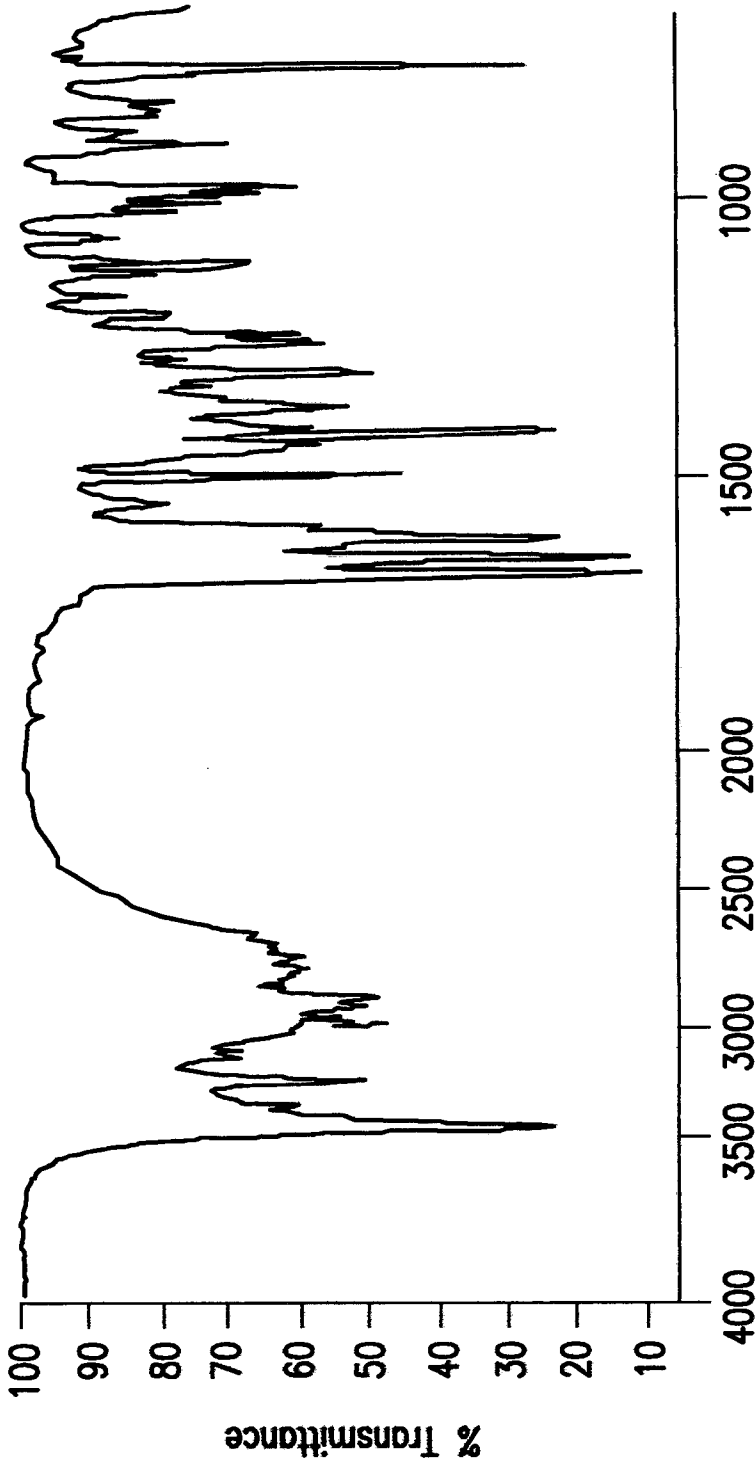


FIG.4

5/9

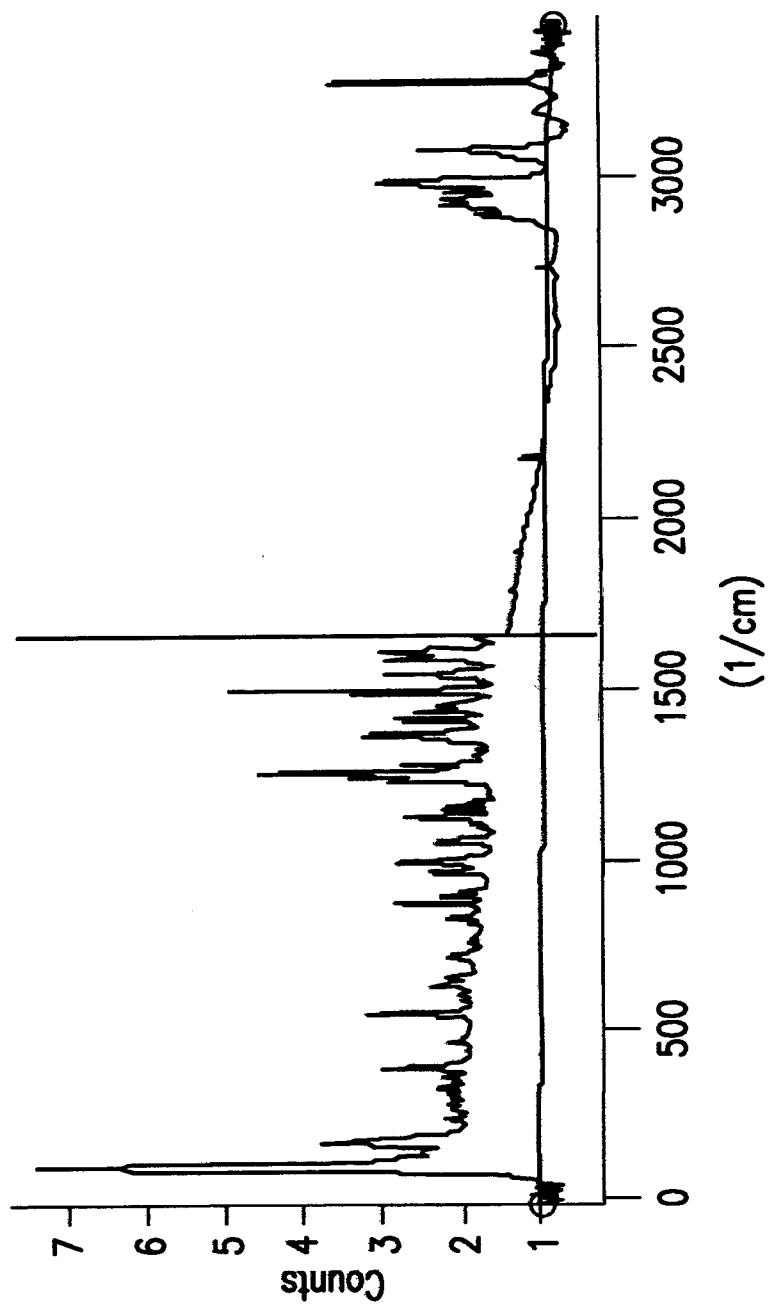
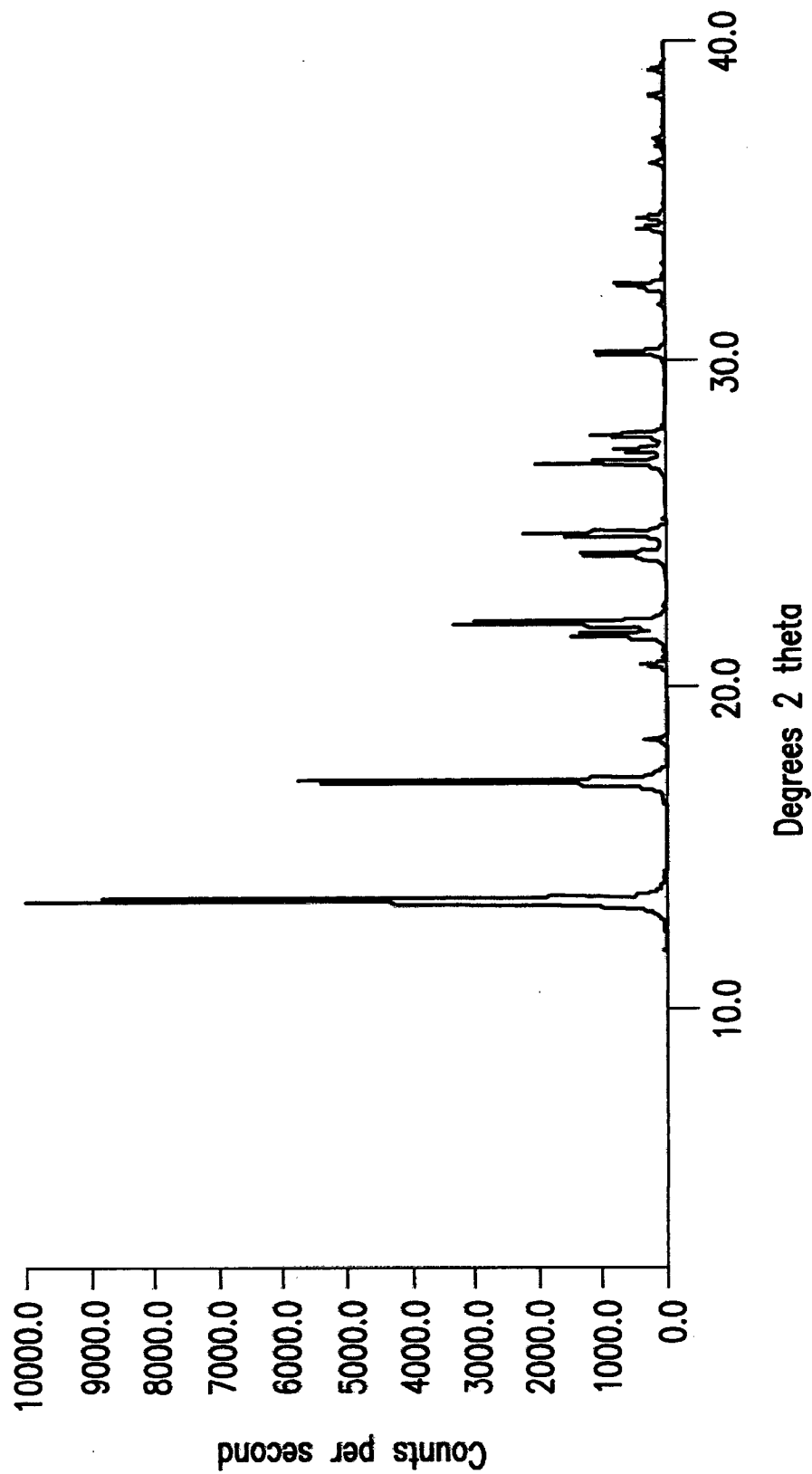


FIG.5

6/9



Degrees 2 theta

FIG.6

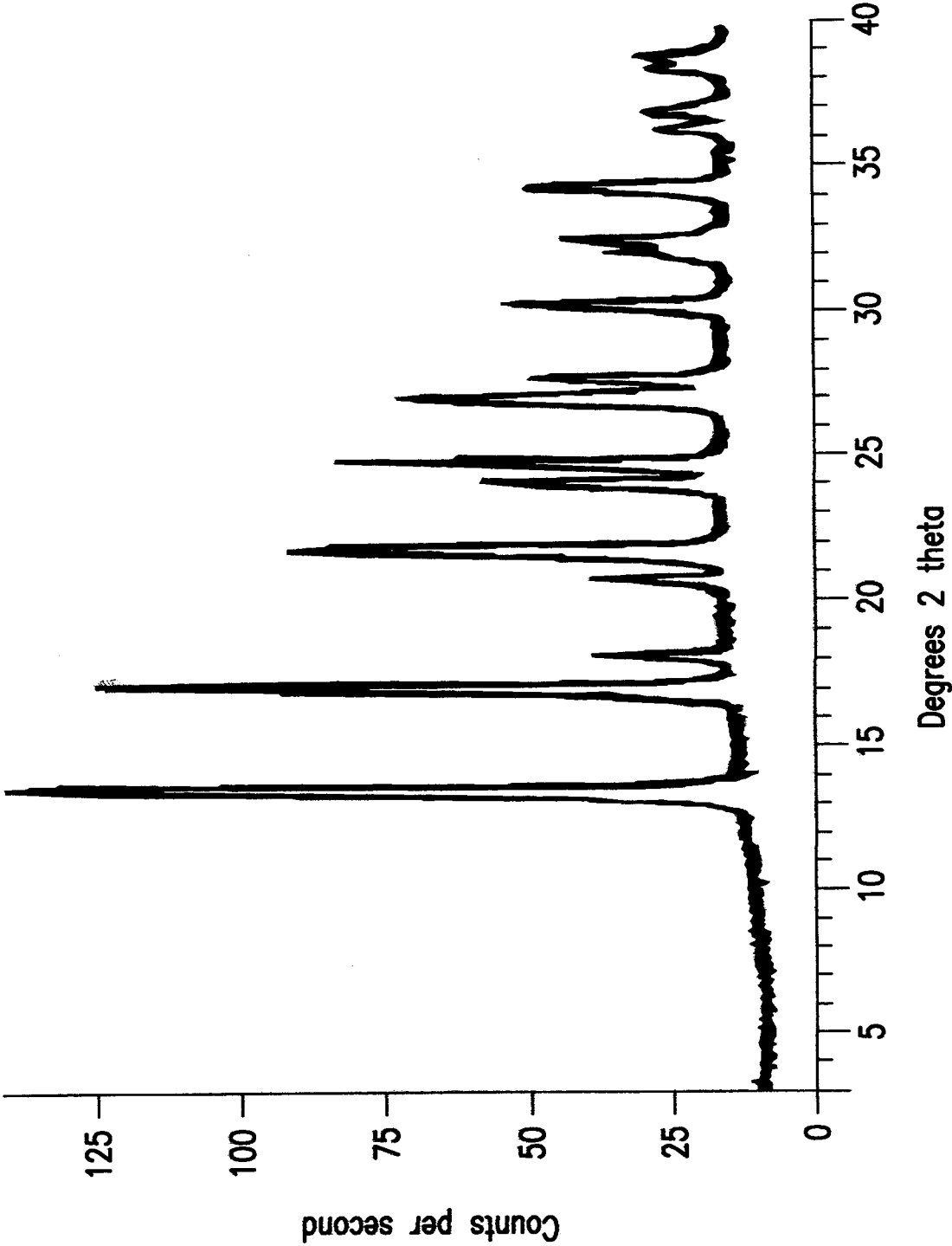


FIG.7

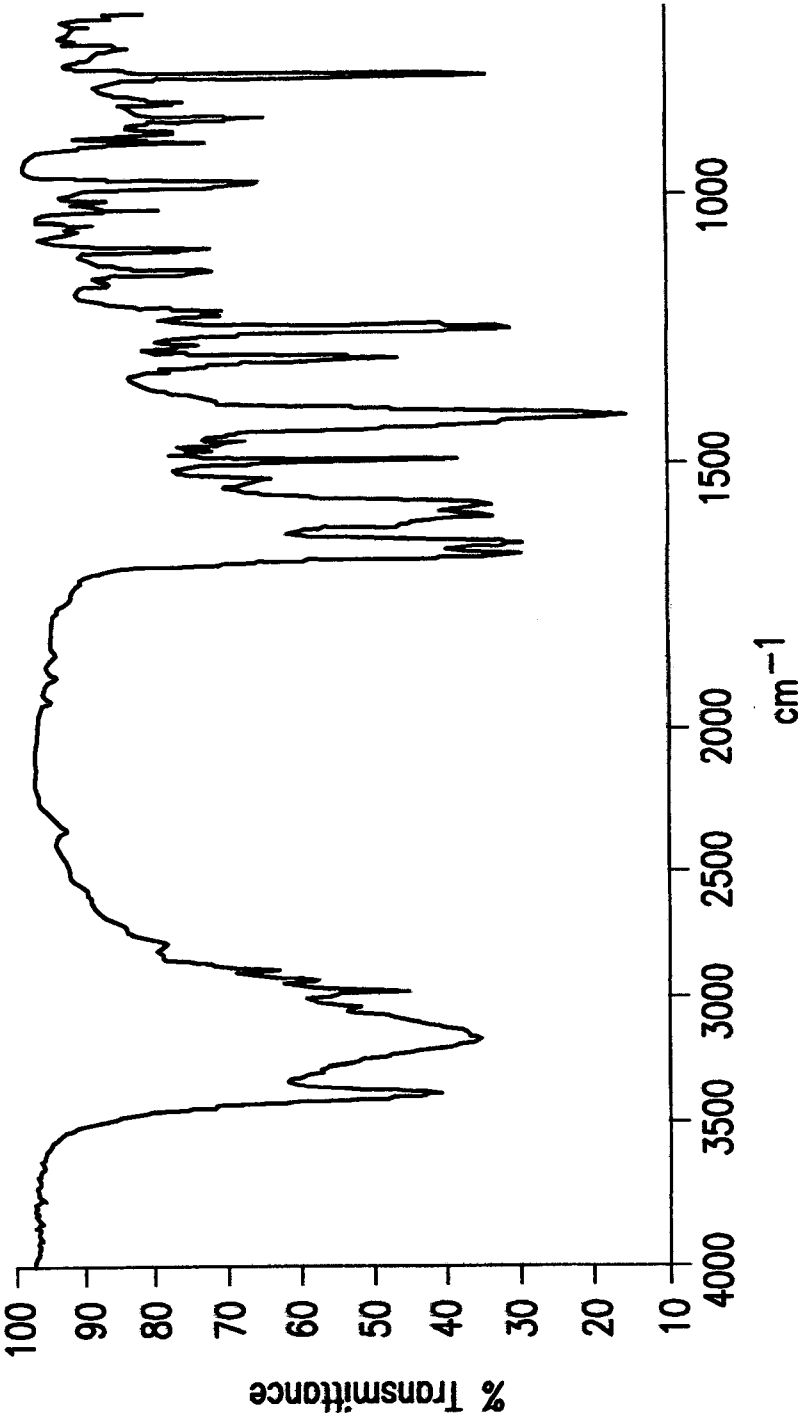


FIG.8

9/9

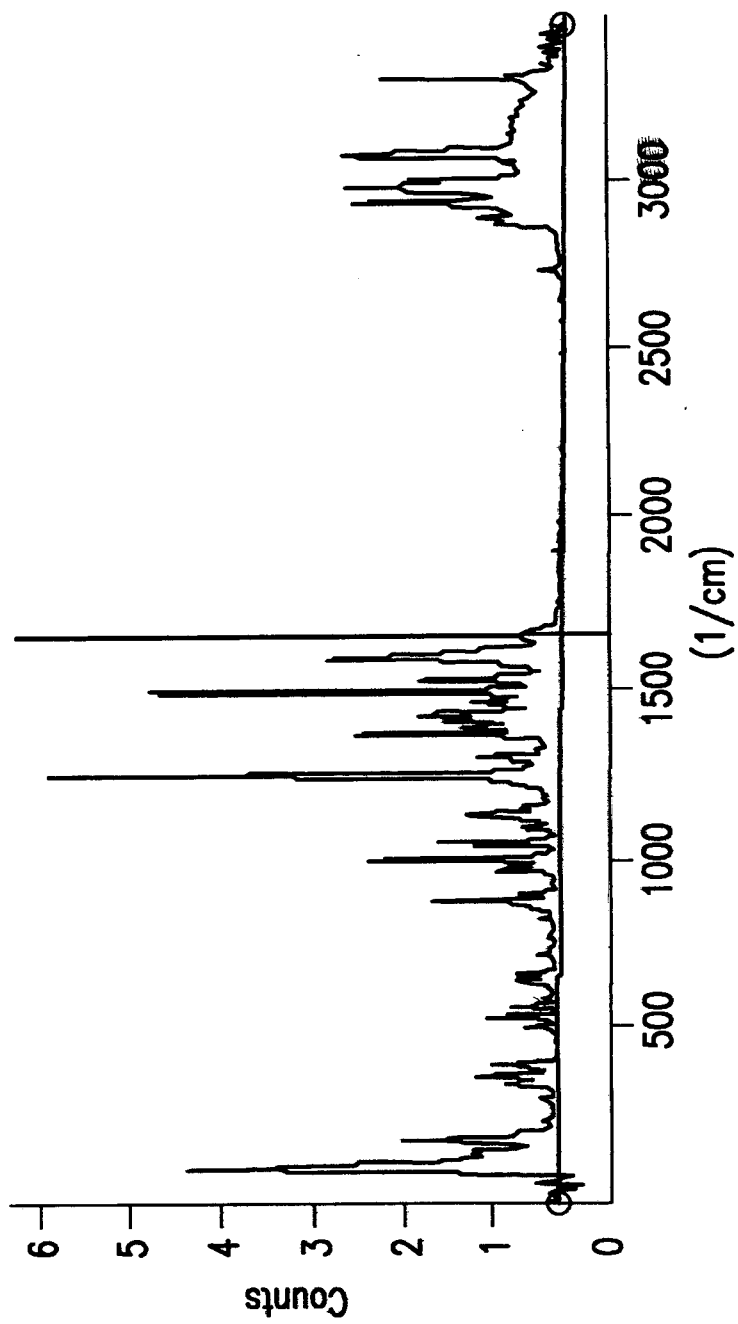


FIG.9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

46

International application No
PCT/US2008/079441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4184 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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/229289 A1 (ZHU GUI-DONG [US] ET AL) 12 October 2006 (2006-10-12) claim 1; example 3b; tables 1,4	1-7

☐ 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 actual completion of the international search

14 January 2009

Date of mailing of the international search report

04/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/079441

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006229289	A1	12-10-2006	NONE

**FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-
BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA**

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, también mencionada en la presente como ABT-888, forma cristalina 1, formas de elaborarla, composiciones que la comprenden y elaboradas usándola, y métodos para el tratamiento de pacientes enfermos que la utilizan.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) cumple un papel esencial en posibilitar la reparación del ADN, controlar la transcripción de ARN, mediar la muerte celular y regular la respuesta inmune. Los inhibidores de la PARP han demostrado eficacia en distintos modelos de enfermedades, tal como, por ejemplo, la 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (ABT-888) que ha demostrado ser capaz de limitar el crecimiento tumoral en animales que padecen de tumores.

La cristalinidad de la ABT-888 puede afectar, entre otras propiedades físicas y mecánicas, su estabilidad, solubilidad, velocidad de disolución, dureza, compresibilidad y punto de fusión. Debido a que la facilidad de fabricación y formulación de ABT-888, depende de algunas, sino de todas, de estas propiedades, hay una necesidad actual en el arte químico y terapéutico por la identificación de formas cristalinas de ABT-888 y formas para elaborarla de manera reproducible.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 muestra un espectro teórico de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la forma cristalina 1 de ABT-888.

La FIG. 2 muestra un espectro experimental de PXRD de la forma cristalina 1 de ABT-888.

La FIG. 3 muestra un espectrograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina 1 de ABT-888.

5 La FIG. 4 muestra el espectro infrarrojo (FT/IR) de la forma cristalina 1 de ABT-888.

La FIG. 5 muestra el espectro de Raman de la forma cristalina 1 de ABT-888.

10 La FIG. 6 muestra un espectro teórico de PXRD de la forma cristalina 2 de ABT-888.

La FIG. 7 muestra un espectro experimental de PXRD de la forma cristalina 2 de ABT-888.

La FIG. 8 muestra un espectro infrarrojo (FT/IR) de la forma cristalina 2 de ABT-888.

15 La FIG. 9 muestra el espectro de Raman de la forma cristalina 2 de ABT-888.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Una forma de realización de esta invención se relaciona con la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a , b y c de $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002\text{\AA}$, $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$ y $36,06 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, respectivamente, y valores α , β y γ de 90° .

25 Otra forma de realización se relaciona con la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a $1,54178 \text{ \AA}$, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que tiene los valores 2θ de aproximadamente $9,9^{\circ}$, $11,0^{\circ}$ y

11,8°, respectivamente, y uno o más picos adicionales que tienen valores 2θ de aproximadamente 14,6°, 15,2°, 18,2°, 19,6°, 20,3°, 21,3°, 22,5°, 22,8°, 24,7°, 28,5° y 29,1°, respectivamente.

Aún otra forma de realización se relaciona con composiciones que comprenden un excipiente y la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a, b y c de $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$, $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$ y $36,06 \text{ Å} \pm 0,01 \text{ Å}$, respectivamente, y valores α , β y γ de 90°.

Otra forma de realización se relaciona con composiciones que comprenden un excipiente y la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que tiene los valores 2θ de aproximadamente 9,9°, 11,0° y 11,8°, respectivamente, y uno o más picos adicionales que tienen valores 2θ de aproximadamente 14,6°, 15,2°, 18,2°, 19,6°, 20,3°, 21,3°, 22,5°, 22,8°, 24,7°, 28,5° y 29,1°, respectivamente.

Aún otra forma de realización se relaciona con métodos para el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende la administración al mismo de, con o sin una o más drogas anticancerígenas adicionales, una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a, b y c de $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$, $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$ y $36,06 \text{ Å} \pm 0,01 \text{ Å}$, respectivamente, y valores α , β y γ de 90°.

Aún otra forma de realización se relaciona con métodos para el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende la administración al mismo de, con o sin una o más de una drogas anticancerígenas adicionales, una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que tiene valores 2θ de aproximadamente 9,9°, 11,0° y 11,8°, respectivamente, y uno o más picos adicionales que tienen valores 2θ de aproximadamente 14,6°, 15,2°, 18,2°, 19,6°, 20,3°, 21,3°, 22,5°, 22,8°, 24,7°, 28,5° y 29,1°, respectivamente.

Aún otra forma de realización se relaciona con un proceso para hacer la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, que comprende:

obtener 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
proveer una mezcla que comprende 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y solvente, en donde la 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida se disuelve completamente en el solvente;

hacer que la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida exista en la mezcla, en donde la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, cuando se aísla y se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal y el grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares *a*, *b* y *c* de 8,218 Å ± 0,002Å, 8,218 Å ± 0,002 Å y 36,06 Å ± 0,01 Å, respectivamente, y valores α, β y γ de 90°; y

aislar la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Aún otra forma de realización que comprende la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida preparada por el proceso de la forma de realización precedente.

Aún otra forma de realización se relaciona con un proceso para hacer la
5 forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, que comprende:

hacer 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;

proveer una mezcla que comprende 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y 2-propanol a aproximadamente 82°C, en donde la
10 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida se disuelve completamente en el 2-propanol;

hacer que la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida exista en la mezcla por disminución de su temperatura, en donde la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, cuando se aísla y se mide a aproximadamente -
15 100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares *a*, *b* y *c* de 8,218 Å ± 0,002 Å, 8,218 Å ± 0,002 Å y 36,06 Å ± 0,01 Å, respectivamente, y valores α , β y γ de 90°; y

20 aislar la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Aún otra forma de realización comprende la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida preparada por el proceso de la forma de realización precedente.

25 En un proceso para obtener la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida que comprende hacer reaccionar una sal ácida o diácida de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y

una base y la cristalización o recristalización de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida en la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, aún otra forma de realización de esta invención comprende cristalizar o recristalizar la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a partir de una forma sólida, semisólida, cera o aceite de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida que se mezcla con uno o más solventes de la reacción de desprotonación.

Aún otra forma de realización comprende la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida preparada por el proceso de la forma de realización precedente.

En un proceso para hacer la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida que comprende hacer reaccionar la sal diclorhidrato de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y bicarbonato de sodio en agua y *n*-butanol y cristalizar posteriormente la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a partir de 2-propanol, aún otra forma de realización de esta invención comprende cristalizar la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a partir de una forma sólida, semisólida, cera o aceite de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida que se mezcla con agua o *n*-butanol.

Aún otra forma de realización comprende la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida preparada por el proceso de la forma de realización precedente.

Aún otra forma de realización comprende una sal monoácida o diácida de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida para el uso en la preparación de la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Aún otra forma de realización comprende diclorhidrato de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida para el uso en la preparación de la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

5 Aún otra forma de realización comprende 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida amorfa para el uso en la preparación de la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Aún otra forma de realización comprende la forma cristalina 2 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida para el uso en la preparación
10 de la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con la 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, también mencionada en la presente documentación
15 como ABT-888, forma cristalina 1, formas de elaborarla, formas de caracterizarla, composiciones que la contienen y elaboradas con ella, y métodos para el tratamiento de cáncer que la utilizan. Los términos "2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida" y "ABT-888" tienen como intención que se usen indistintamente.

20 Los términos "ABT-888" y "un ABT-888" sin indicación alguna de cristalinidad o no cristalinidad asociado, tal como se usan en la presente documentación, se refieren a ABT-888 amorfa, una ABT-888 de estructura cristalina como forma cristalina 1 de ABT-888 o forma cristalina 2 de ABT-888, ABT-888 microcristalina, ABT-888 en solución, una forma semisólida, cera o
25 aceite de ABT-888, mezclas de los mismos y similares.

Los términos "cristalino" y "microcristalino", tal como se usan en la presente documentación, se refieren a un arreglo de moléculas repetido en forma regular, que se mantiene a distancias largas en o planos externos.

El término "ABT-888 cristalina", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a una forma particular de ABT-888 cristalina, que incluye el ABT-888 cristalina de esta invención, es decir la forma cristalina 1 de ABT-888.

El término "ABT-888 cristalina de esta invención", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a la forma cristalina de ABT-888 termodinámicamente más estable a 25° C, es decir la forma cristalina 1 de ABT-888 la cual, cuando se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por valores de parámetros reticulares a, b y c de $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$, $8,218 \text{ Å} \pm 0,002 \text{ Å}$ y $36,06 \text{ Å} \pm 0,01 \text{ Å}$, respectivamente, y valores α , β y γ de 90° o la cual, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo, que tiene valores 2θ de aproximadamente 9,9°, 11,0° (1,0,1) y 11,8° (1,0,2), respectivamente; y uno o más picos adicionales que tienen valores 2θ de aproximadamente 14,6° (1,0,4), 15,2° (1,1,0), 18,2° (1,1,4), 19,6° (1,1,5), 20,3° (1,0,7), 21,3° (1,1,6), 22,5° (1,0,8), 22,8° (2,0,3), 24,7° (1,0,9), 28,5° (2,1,6) y 29,1° (1,1,10), respectivamente, en donde la mayoría de las absorciones se describen con sus correspondientes valores de índices de Miller (h,k,l).

El término "amorfo", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a una sustancia líquida sobreenfriada o un líquido viscoso que se presenta como un sólido pero que no tiene un arreglo molecular repetido en forma regular que se mantiene a largas distancias. Las sustancias amorfas no tienen puntos de

fusión sino que se ablandan o fluyen por encima de cierta temperatura, conocida como temperatura de transición vítrea.

El término "ABT-888 semisólida", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a una combinación de ABT-888 y un solvente, en un
5 estado suficientemente gelatinoso como para evitar el pasaje del mismo a través de una membrana o filtro semipermeable.

Se pretende que quede entendido que cuando además se usan las posiciones de los picos para identificar una forma cristalina particular de un compuesto cuando se usan parámetros de celda unitaria de un compuesto en
10 combinación con ellas, se puede usar cualquier posición de pico o combinaciones de posiciones de pico para luego identificar la forma cristalina en particular.

A menos que se especifique de otra manera, los porcentajes en la presente documentación se expresan como porcentaje de peso en peso (p/p).

El término "solvente", tal como se usa en la presente documentación, se
15 refiere a un líquido en el cual un compuesto es soluble o parcialmente soluble en una concentración dada para disolver o disolver parcialmente el compuesto.

El término "antisolvente", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a un líquido en el cual un compuesto es lo suficientemente insoluble a una concentración dada para ser eficaz para precipitar un compuesto en una solución.

20 Los solventes y antisolventes se pueden mezclar con o sin separación de las fases.

Se pretende que quede entendido que debido a que muchos solventes y antisolventes contienen impurezas, los niveles de impurezas en los solventes y antisolventes para la práctica de esta invención, si están presentes, se
25 encuentran en una concentración lo suficientemente baja de modo que no interfieren en el uso deseado del solvente en el cual están presentes.

El término "ácido", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a un compuesto que tiene al menos un protón ácido. Entre los ejemplos de

ácido para la práctica de esta invención se incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

El término "base", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a un compuesto con capacidad de aceptar un protón. Entre los ejemplos de bases para la práctica de esta invención se incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y similares.

Se conoce como nucleación el inducir que la forma cristalina 1 de ABT-888 exista en una mezcla que comprende ABT-888 y solvente, en donde el ABT-888 se ha disuelto completamente.

Para la práctica de esta invención, se puede hacer que la nucleación ocurra mediante la eliminación de solvente, cambio de temperatura, adición de un antisolvente miscible con solvente, adición de un antisolvente no miscible con solvente, adición de un germen de cristalización de la forma cristalina 1 de ABT-888, por fricción o raspado del interior del recipiente, preferentemente un recipiente de vidrio, en el cual se pretende que ocurra la nucleación con un implemento tal como una varilla de vidrio o perla de vidrio o perlas, o una combinación de las anteriores.

Para la práctica de esta invención, la nucleación se puede continuar por el crecimiento del cristal, acompañada por el crecimiento del cristal, o seguida y acompañada del crecimiento del cristal durante el cual, y como resultado de éste, se incrementa el porcentaje de forma cristalina 1 de ABT-888.

Se pretende que se comprenda que los gérmenes aerotransportados (gérmenes de cristalización) de la forma cristalina 1 de ABT-888 también pueden causar la nucleación en una mezcla de la forma cristalina 1 de ABT-888 y un solvente en el cual ABT-888 se ha disuelto completamente.

El término "germen de cristalización", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a una forma cristalina particular de una sustancia que tiene masa. Se pretende que se comprenda que dicho cristal puede ser lo suficientemente pequeño para ser transportado por el aire o ser invisible al ojo humano sin medios para la detección.

El término "aislamiento", tal como se usa en la presente documentación, se refiere a la separación de la forma cristalina 1 de ABT-888 del solvente, antisolvente, o mezcla de solvente y antisolvente. Esto se logra generalmente por medios tales como centrifugación, filtración con o sin vacío, filtración con presión positiva, destilación, evaporación o una combinación de las mismas.

Las cantidades de forma cristalina 1 de ABT-888 aceptables para uso terapéutico dependen del receptor del tratamiento, de la enfermedad a ser tratada y de la severidad de la misma, de la preparación que la contiene, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de la potencia, de la velocidad de eliminación y si se coadministra con otra droga o no. La cantidad de forma cristalina 1 de ABT-888 usada para hacer una composición a ser administrada a un paciente diariamente en una dosis única o en varias dosis se encuentra entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

La forma cristalina 1 de ABT-888 se puede administrar con o sin un excipiente. Entre los excipientes se incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, por ejemplo, materiales encapsulantes y aditivos tales como aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, amortiguadores, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, disolventes, agentes desintegrantes, emulsificantes, diluyentes, rellenos, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes,

edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes, mezclas de los anteriores y similares.

Entre los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden o que están hechas con la forma cristalina 1 de ABT-888 para ser administradas en forma oral en forma de dosis sólida se incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de castor, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de papa, povidona, propilenglicol, solución Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácido esteárico, estearilfumarato, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares.

Entre los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden o que están hechas con la forma cristalina 1 de ABT-888 para ser administradas oftalmológicamente u oralmente en formas de dosificación líquida se incluyen, por ejemplo, 1,3 butilenglicol, aceite de castor, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua, mezclas de los mismos y similares.

Entre los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden o que están hechas con la forma cristalina 1 de ABT-888 para ser

administradas osmóticamente se incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares.

Entre los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden o que están hechas con la forma cristalina 1 de ABT-888 para ser administradas en forma parenteral se incluyen, por ejemplo, 1,3 butanodiol, aceite de castor, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua, mezclas de los mismos y similares.

Entre los excipientes para la preparación de las composiciones que comprenden o que están hechas con la forma cristalina 1 de ABT-888 para ser administradas por vía rectal o vaginal se incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

La preparación de ABT-888 y su utilidad como un inhibidor de PARP se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2006/0229289 de titularidad común.

La sal clorhidrato de ABT-888 se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2006/0229289 de titularidad común.

La forma cristalina 1 de ABT-888 es útil cuando se la administra con drogas anticancerígenas tales como agentes alquilantes, inhibidores angiogénicos, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inhibidores de la quinasa Aurora, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, inhibidores del receptor del homólogo del oncogén viral de leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, inmunológicas, antibióticos intercaladores, inhibidores de quinasa, inhibidores de blanco mamífero de

rapamicina, inhibidores de quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno, drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs), quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa del tipo polo, inhibidores de proteosoma, análogos de purinas, análogos de pirimidinas, inhibidores de receptores de tirosina quinasa, alcaloides retinoides/deltoides de plantas, inhibidores de topoisomerasa y similares.

Entre los agentes alquilantes se incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfano, carbocuna, carmustina (BCNU), clorambucilo, Cloretazina™ (VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbacina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido mostaza nitrógenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, trofosfamida y similares.

Entre los inhibidores de angiogénesis se incluyen inhibidores del receptor de tirosina quinasa específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteinasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGFR) y similares.

Entre los inhibidores de la quinasa Aurora se incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680 y similares.

Entre los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl se incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

Entre los inhibidores de CDK se incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Entre los inhibidores de la COX-2 se incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Entre los inhibidores de EGFR se incluyen ABX-EGF, anti-EGFr inmunoliposomas, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Entre los inhibidores de ErbB2 se incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, anticuerpo monoclonal AR-209, anticuerpo monoclonal 2B-1 y similares.

Entre los inhibidores de histona desacetilasa se incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilanolida (SAHA), TSA, ácido valpróico y similares.

Entre los inhibidores de HSP-90 se incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

Entre los inhibidores de MEK se incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

Entre los inhibidores de mTOR se incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus y similares.

Entre las drogas antiinflamatorias no esteroideas se incluyen AMIGESIC[®] (salsalato), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (quetoprofeno), RELAFEN[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam) crema ibuprofin, ALEVE[®] y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenac),
 5 INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindac), TOLECTIN[®] (tolmetin), LODINE[®] (etodolac), TORADOL[®] (quetorolac), DAYPRO[®] (oxaprozin) y similares.

Entre los inhibidores de PDGFR se incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Entre los quimioterapéuticos de platino se incluyen cisplatín, ELOXATIN[®]
 10 (oxaliplatín) eptaplatín, lobaplatín, nedaplatín, PARAPLATIN[®] (carboplatín), satraplatín y similares.

Entre los inhibidores de quinasa del tipo Polo se incluyen BI-2536 y similares.

Entre los análogos de trombospondina se incluyen ABT-510, ABT-567,
 15 ABT-898, TSP-1 y similares.

Entre los inhibidores de VEGFR se incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™], axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), VEGF
 20 trap, vatalanib, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474) y similares.

Entre los antimetabolitos se incluyen ALIMTA[®] (premetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA[®] (capecitabina), carmofur, LEUSTAT[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR, enocitabina,
 25 etinilcitidina, fludarabina, hidroxiaurea, 5-fluorouracilo (5-FU) sólo o en combinación con leucovorin, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN[®] (melfalan), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosato, pelitrexol, pentostatina,

raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Entre los antibióticos se incluyen antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, **BLENOXANE®** (bleomicina),
 5 daunorubicina, **CAELYX®** o **MYOCET®** (doxorubicina), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, **ZAVEDOS®** (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, **VALSTAR®** (valrubicina), zinostatina y similares.

Entre los inhibidores de topoisomerasa se incluyen aclarubicina, 9-
 10 aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, **CAMPTOSAR®** (clorhidrato de irinotecan), camptotecina, **CARDIOXANE®** (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, **ELLENCÉ®** o **PHARMORUBICIN®** (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxycamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarbucin, pixantrona, rubitecan, sobuzoxan, SN-38,
 15 taflupósido, topotecan y similares.

Entre los anticuerpos se incluyen **AVASTIN®** (bevacizumab), anticuerpos
 específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, **ERBITUX®** (cetuximab),
HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab,
PANOREX® (edrecolomab), **RENCAREX®** (WX G250), **RITUXAN®** (rituximab),
 20 ticilimumab, trastuzimab y similares.

Entre las terapias hormonales se incluyen **ARIMIDEX®** (anastrozol),
AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, **CASODEX®** (bicalutamida), **CETROTIDE®**
 (cetorelix), degarelix, deslorelina, **DESOPAN®** (trilostano), dexametasona,
DROGENIL®, (flutamida), **EVISTA®** (raloxifeno), fadrozol, **FARESTON®**
 25 (toremifeno), **FASLODEX®** (fulvestranto), **FEMARA®**, (letrozol), formestano,
 glucocorticoides, **HECTOROL®** o **RENAGEL®** (doxercalciferol), lasofoxifeno,
 acetato de leuprolida, **MEGACE®** (megesterol), **MIFEPREX®** (mifepristona),
NILANDRON™ (nilutamida), **NOLVADEX®** (citrato de tamoxifen), **PLENAXIS™**

(abarelix), predisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostano, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH)), vantas, VETORYL[®], (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

5 Entre los deltoides y retinoides se incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN[®] (alitretinoína), ATRAGEN[®] (tretinoína liposomal), TARGRETIN[®] (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Entre los alcaloides vegetales se incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

10 Entre los inhibidores de proteasoma se incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Entre los ejemplos de inmunológicas se incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Entre los interferones se incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gama-1a, 15 ACTIMMUNE[®] (interferón gama-1b), o interferón gama-n1, combinaciones de los mismos y similares. Entre otros agentes se incluyen ALFAFERONE[®], BAM-002, BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CamPath[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstima), lentinano, interferón alfa de 20 leucocitos, imiquimod, MDX-010, vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex[®] (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE[®], sargaramostim, sizofilan, teceleuquina, TheraCys[®], ubenimex, VIRULIZIN[®], Z-100, WF-10, PROLEUKIN[®] (aldesleuquina), ZADAXIN[®] 25 (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.

Entre los modificadores de la respuesta biológica se encuentran agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivientes o respuestas

biológicas, tales como supervivencia, crecimiento, o diferenciación de células tisulares para dirigirlas a que tengan actividad antitumoral y se incluyen crestina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Entre los análogos de pirimidina se incluyen citarabina (ara C o 5 Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Entre los análogos de purina se incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURINETHOL® (mercaptopurina).

Entre los agentes antimicóticos se incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencensulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO y similares.

10 También se pretende que los compuestos de la presente invención se usen como un radiosensibilizador que potencia la eficacia de radioterapia. Entre los ejemplos de radioterapia se incluye, a modo de ejemplo ilustrativo, radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada o no sellada.

15 Adicionalmente, la forma cristalina 1 de ABT-888 se puede combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesiltransferasa), ADVEXIN®, ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN™ (exisulinda), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, 20 atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), caquectina o caquecxina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CeaVac™ (vacuna para cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX™ (vacuna para papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H:

ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™, combrestatina A4P, DAB(389)EGF o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loción

5 liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906, GARDASIL® (vacuna recombinante cuadrivalente contra el papilomavirus humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), gastrinmune, genasense, GMK (vacuna con gangliósidos conjugados), GVAX® (vacuna contra cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-

10 101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón-α, interferón-γ, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenetetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexato glucuronato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE®

15 (tratamiento con vacuna para melanoma), OncoVAX (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (droga celular en base a anticuerpos), OvaRex® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona de ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el

20 cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastato, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotido), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™

25 (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFerade™ (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral-α), TRACLEER® o ZAVESCA®

(bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (trióxido de arsénico), VIRULIZIN[®], ukrain (derivado de alcaloides de la planta celidonia), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN[®] (motexafina gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[™] (trabectedina),
 5 ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), zometa (ácido zolendróico), zorubicina y similares.

También se espera que la forma cristalina 1 de ABT-888 pueda inhibir el crecimiento de células derivadas de un cáncer o neoplasma pediátricos que incluye rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, incluye rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica,
 10 leucemia mielogénica aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependinoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la
 15 familia de Ewing de tumores tales como tumores primitivos neuroectodermal, tumor anaplásico difuso de Wilms pediátrico, tumor de Wilms de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis pediátrica derivada de neuroblastoma, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma
 20 pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de células T tales como linfoma y cáncer de piel y similares.

Los siguientes ejemplos se presentan para proveer la descripción que se considera más útil y fácil de entender de los procedimientos y los aspectos conceptuales de esta invención.

25 Ejemplo 1

Preparación de la forma cristalina 1 de ABT-888

Se agitó una mezcla de diclorhidrato de ABT-888 (10 g) en bicarbonato de potasio saturado (50 mL) y *n*-butanol (50 mL) hasta que el diclorhidrato de ABT-

888 se disolvió completamente. Se extrajo la capa acuosa con una segunda porción de *n*-butanol y luego se descartó. Se combinaron los extractos, se lavaron con solución 15% de cloruro de sodio (50 mL) y se concentró. El concentrado se destiló tres veces seguidas con heptano (50 mL), se disolvió en 2-propanol a reflujo (45 mL) y se filtró en caliente. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas, se enfrió a entre 0 y 5°C, se agitó durante 1 hora, y se filtró. El filtrado se lavó con 2-propanol y se secó en un horno con vacío a entre 45 y 50°C con una leve purga de nitrógeno.

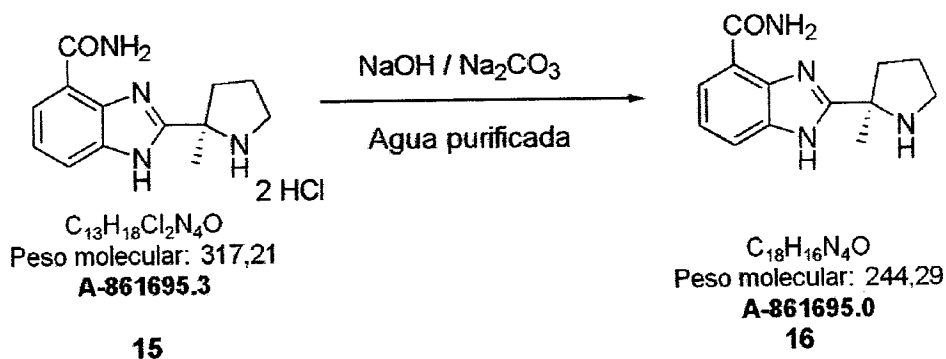
Ejemplo 2

10 Preparación de la forma cristalina 2 de ABT-888

Se concentró una mezcla de ABT-888 en metanol, en donde se disolvió completamente ABT-888, a aproximadamente 35 °C, y el concentrado se secó hasta obtener un peso constante.

Ejemplo 3

15 Preparación de la forma cristalina 1 de ABT-888



Paso 1: Se disuelve 2-(2-metil-2-pirrolidino)-benzimidazol-4-carboxamida 2 HCl (**15**) en agua (3,5 kg / kg **15**) a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. La disolución de **15** en agua da como resultado una solución de pH entre 0 y 1.

20 **Paso 2:** La reacción se lleva a cabo entre 20 y 25°C. Se agrega un equivalente de hidróxido de sodio, aumentando el pH a entre 2 y 3 con sólo una leve reacción exotérmica (10°C observados con la adición rápida de 1,0 equivalente). Esto genera una solución que permanece límpido durante varios días aún cuando se

agregan cristales libres de base. Se cargo NaOH 3N (1,0 equivalente, 1,25 kg / kg **15**) y la solución filtrada para acondicionamiento en el cristizador/reactor.

Paso 3: Luego se filtiltra Na₂CO₃ 5% (1,5 equivalentes, 10,08 kg / kg **15**) al cristizador durante 2 horas. La nucleación ocurre luego de que se agrega
5 aproximadamente 1/6^{ta} parte de la solución de Na₂CO₃ (aproximadamente 0,25 equivalentes).

Paso 4: La lechada se mezcla durante 15 minutos NLT antes del muestreo (generalmente entre 1 y 4 horas (2,5 mg/mL de producto en el sobrenadante)). La lechada se filtra a 20°C y se lava con 6 porciones de agua (1,0 kg / kg **15** cada
10 uno). Cada lavado se aplicó por encima de la torta y luego se presionó a través de la misma. No se realizó ninguna mezcla de la torta húmeda.

Paso 5: Luego se secaron los sólidos. El secado se realizó a 50°C manteniendo el Cogeim bajo vacío mientras se aplica una suave purga de nitrógeno. La paleta del agitador se dejó en la torta para mejorar la transferencia de calor a la torta. Se
15 rotó y se levantó por fuera de la torta una vez por hora de secado para acelerar el proceso de secado a la vez que se minimiza el potencial agotamiento de cristal que ocurre con el uso continuo del agitador.

En una forma de realización del paso 1, el volumen de agua para la disolución del diclorhidrato (**15**) es aproximadamente 1,3 g agua/g **15**. En otra
20 forma de realización del paso 1, el volumen de agua para disolución es aproximadamente entre 1,3 g y aproximadamente 4 g agua/g **15**. En otra forma de realización del paso 1, el volumen de agua para disolución es aproximadamente entre 1,3 g y 3,5 g agua/g **15**. En otra forma de realización del paso 1, el volumen de agua para disolución es 3,5 g agua/g **15**.

25 En una forma de realización del paso 2, el pH luego de la adición de la solución de NaOH e entre aproximadamente pH 11 y pH 10. En otra forma de realización, el pH se encuentra justo por debajo de 10. En otra forma de

realización del paso 2, para la neutralización se realizaron agregados
secuenciales de NaOH y Na₂CO₃. El carbonato de sodio tiene la propiedad de
amortiguar el sistema en el rango entre 9,4 y 9,6 una vez que se han agregado
2,0 equivalentes (total) de base (asumiendo una conversión estequiométrica de
5 Na₂CO₃ a NaHCO₃). En otra forma de realización del paso 2, en la conversión se
usa una solución 6 N de NaOH (21%). En otra forma de realización del paso 2, en
la conversión se usan soluciones de Na₂CO₃ concentradas al 15%.

En una forma de realización del paso 3, se agregan 1,1 equivalentes de
base (1,0 equivalente de NaOH, y 0,1 equivalentes de Na₂CO₃). En otra forma de
10 realización del paso 3, se agregan entre aproximadamente 1,1 y
aproximadamente 1,34 equivalentes de base. En otra forma de realización del
paso 3, se agregan más de 1,34 equivalentes de base. En otra forma de
realización, se agregan 2,5 equivalentes de base (1,0 equivalente de NaOH más
1,5 equivalentes de Na₂CO₃).

15 En otra forma de realización del paso 4, se usan 3 porciones de 1 kg agua/
kg **15** en el lavado. En otra forma de realización del paso 4, el lavado se mezcla
con la torta para aumentar el tiempo de contacto.

En otra forma de realización, se pueden afectar el tamaño y resistencia del
cristal debido al inicio de la cristalización por colocación de germen de
20 cristalización antes de la adición los primeros 0,1 equivalentes de carbonato de
sodio. En otra forma de realización, el lote se enfría antes de la cristalización. En
otra forma de realización, se agrega a la reacción un solvente miscible, tal como
etanol o isopropanol.

Se realizó una difracción de rayos X en polvo usando un difractómetro de
25 rayos X XDS-2000 equipado con un tubo de rayos X de foco normal de 2 kW y un
detector de estado sólido de germanio enfriado por Peltier (Scintag Inc.,
Sunnyvale, CA). Los datos se procesaron usando el programa de computación

DMSNT (versión 1.37). La fuente de rayos X fue un filamento de cobre (Cu-K α a 1,54178 Å) operado a 45 kV y 40 mA. La alineación del goniómetro se confirmó a diario usando un estándar de corindón. La muestra se colocó en una capa delgada (sin molido previo) sobre un plato de cero fondo y se analizó
5 continuamente a una velocidad de 2° 2 θ por minuto a lo largo de un rango entre 2° y 40° 2 θ .

Se pretende que quede entendido que las intensidades relativas de las alturas de los picos en un patrón de PXRD pueden variar y dependerá de variables tales como la temperatura, tamaño o morfología del cristal, preparación
10 de la muestra, o altura de la muestra en la celda de análisis del difractómetro de rayos X.

También se pretende que quede entendido que las posiciones de los picos pueden variar cuando se mide con diferentes fuentes de radiación. Por ejemplo, las radiaciones Cu-K α_1 , Mo-K α , Co-K α y Fe-K α , que tienen longitudes de onda de
15 1,54060 Å, 0,7107 Å, 1,7902 Å y 1,9373 Å, respectivamente, pueden proveer posiciones de pico que difieren de aquellas medidas con radiación Cu-K α , que tiene una longitud de onda de 1,5478 Å.

El término "aproximadamente" precediendo una serie de posiciones de picos se refiere a todos los picos del grupo que precede, se informan en términos
20 de posición angular (dos theta) con una variabilidad aceptable de $\pm 0,1^\circ$ tal como se especifica en la Farmacopea de los EE.UU., páginas 1843-1884 (1995). Se pretende que se use la variabilidad de $\pm 0,1^\circ$ cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X en polvo. En la práctica, si un pico del patrón de difracción de un patrón se asigna a un rango de posiciones angulares (dos theta)
25 que es el pico medido $\pm 0,1^\circ$ y si esos rangos de posiciones de pico se superponen, entonces los dos picos son considerados como que tienen la misma posición angular. Por ejemplo, si se determina que un pico de un patrón tiene una

posición de $11,0^\circ$, con el propósito de comparación la variabilidad aceptable permite que se asigne al pico una posición en el rango de entre $10,9^\circ$ y $11,1^\circ$.

Por lo tanto, por ejemplo, la frase "aproximadamente $9,9^\circ$, $11,0^\circ$ y $11,8^\circ$ y uno o más picos adicionales que tienen valores 2θ de aproximadamente $14,6^\circ$, $15,2^\circ$, $18,2^\circ$, $19,6^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,5^\circ$, $22,8^\circ$, $24,7^\circ$, $28,5^\circ$ y $29,1^\circ$ ", respectivamente, tal como se usa en la presente documentación, se refiere a aproximadamente $9,9^\circ$, aproximadamente $11,0^\circ$ y aproximadamente $11,8^\circ$ y uno o más picos adicionales que tienen valores 2θ respectivos de aproximadamente $14,6^\circ$, aproximadamente $15,2^\circ$, aproximadamente $18,2^\circ$, aproximadamente $19,6^\circ$, aproximadamente $20,3^\circ$, aproximadamente $21,3^\circ$, aproximadamente $22,5^\circ$, aproximadamente $22,8^\circ$, aproximadamente $24,7^\circ$, aproximadamente $28,5^\circ$ and aproximadamente $29,1^\circ$ y también se refiere a $9,9^\circ \pm 0,1^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,1^\circ$ y $11,8^\circ \pm 0,1^\circ$ y uno o más picos adicionales que tienen valores 2θ de aproximadamente $14,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,6^\circ \pm 0,1^\circ$, $20,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $22,8^\circ \pm 0,1^\circ$, $24,7^\circ \pm 0,1^\circ$, $28,5^\circ \pm 0,1^\circ$ y $29,1^\circ \pm 0,1^\circ$, respectivamente.

El término "aproximadamente" precediendo una temperatura se refiere a una temperatura dada $\pm 2^\circ\text{C}$. Por ejemplo, aproximadamente 25°C se refiere a $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ o entre 23°C y 27°C .

Se midió el flujo de calor usando un calorímetro de barrido diferencial (modelo 2920 con la versión 1.1A del programa de operación Thermal Advantage (TA Instruments, New Castle, DE). Se pesó una muestra (entre 1 y 4 mg) en una cazuela de aluminio, y la cazuela se cubrió con una tapa de aluminio conteniendo un pequeño orificio para permitir que escape el vapor. La cazuela parcialmente sellada se colocó en el horno se calentó en una cazuela abierta a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$. Se usaron estándares de indio para la

calibración de temperatura y calor de fusión. El análisis de los datos se realizó usando otro programa de computación (Análisis Universal para Windows 2000/XP, versión 4.2E, TA Instruments, New Castle, DE).

5 Tal como se muestra en la figura 3, cuando se calienta a 10°C/min, la forma cristalina 1 de ABT-888 muestra un evento endotérmico único, que corresponde con la fusión a 188,3 °C. Las determinaciones múltiples mostraron un punto de fusión de 188,6 ± 0,8 °C.

Los espectros de Raman se midieron usando un espectrómetro Raman con fuente láser (RamanRxn1 HTS-785 con láser de IR cercano de 785 nm y
10 microsonda modelo HLS-L, con los programas de computación Holograms™ versión 4.004.0.0230 y Holomap™ versión 2.3.4, Kaiser Optical Systems, Inc., Ann Arbor, MI).

Se obtuvieron los espectros de transmisión infrarroja usando un espectrómetro infrarrojo por transformada de Fourier (espectrómetro FT-IR Nicolet
15 Magna 750, Nicolet Instrument Corporation, Madison, WI) equipado con un microscopio Nicolet NIC-PLAN y un detector MCT-A enfriado por nitrógeno líquido. La muestra se colocó en un disco soporte de muestra de 13 mm × 1 mm de BaF₂ y se colectaron 64 muestreos con una resolución de 4 cm⁻¹.

La descripción precedente pretende ser ilustrativa de la invención y no
20 tiene como intención limitar las formas de realización descritas. Se pretende que las variaciones y cambios obvios para una persona con experiencia en el arte se encuentren dentro del alcance y naturaleza de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal and grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a, b y c de 8,218 Å $\pm$ 0,002Å, 8,218 Å $\pm$ 0,002 Å and 36,06 Å $\pm$ 0,01 Å, respectivamente, y valores α , β y γ de 90°.
2. Forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que tiene valores 2 θ de aproximadamente 9,9°, 11,0° y 11,8°, respectivamente, y uno o más picos adicionales que tienen valores 2 θ de aproximadamente 14,6°, 15,2°, 18,2°, 19,6°, 20,3°, 21,3°, 22,5°, 22,8°, 24,7°, 28,5° and 29,1°, respectivamente.
3. Una composición que comprende un excipiente y la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a, b y c de 8,218 Å $\pm$ 0,002Å, 8,218 Å $\pm$ 0,002 Å y 36,06 Å $\pm$ 0,01 Å, respectivamente, y valores α , β y γ de 90°.
4. Un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende la administración al mismo, con o sin una o más drogas anticancerígenas adicionales, de una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida la cual, cuando se mide a aproximadamente 25°C con radiación a 1,54178 Å, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo que tiene valores 2 θ de aproximadamente 9,9°, 11,0° y 11,8°, respectivamente, y uno o más picos

adicionales que tienen valores 2θ de aproximadamente $14,6^\circ$, $15,2^\circ$, $18,2^\circ$, $19,6^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,5^\circ$, $22,8^\circ$, $24,7^\circ$, $28,5^\circ$ y $29,1^\circ$, respectivamente.

5. Un proceso para hacer la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, que comprende:

5 proveer una mezcla que comprende 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y solvente, en donde la 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida se disuelve completamente en el solvente;

hacer que la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida exista en la mezcla, dicha forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, cuando se aísla y se mide a aproximadamente -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a $0,7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a , b y c de $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$, $8,218 \text{ \AA} \pm 0,002 \text{ \AA}$ y $36,06 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, respectivamente, y valores α , β y γ de 90° .

15 6. El proceso de la reivindicación 5 que además comprende el aislamiento de la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

7. En un proceso para hacer la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida que comprende hacer
20 reacción una sal ácida o diácida de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y una base y cristalizar o recrystalizar la 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida en la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, cristalizar o recrystalizar la
25 a partir de una forma sólida, semisólida, cera o aceite de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

ii)-1H-benzimidazol-4-carboxamida que se mezcla con uno o más de un solvente de la reacción de desprotonación.

**FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((*R*)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-
BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA**

RESUMEN

Se describe la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, formas para elaborarla, composiciones que la comprenden y elaboradas usándola, y métodos que la usan para el tratamiento de pacientes enfermos.

Figura 1

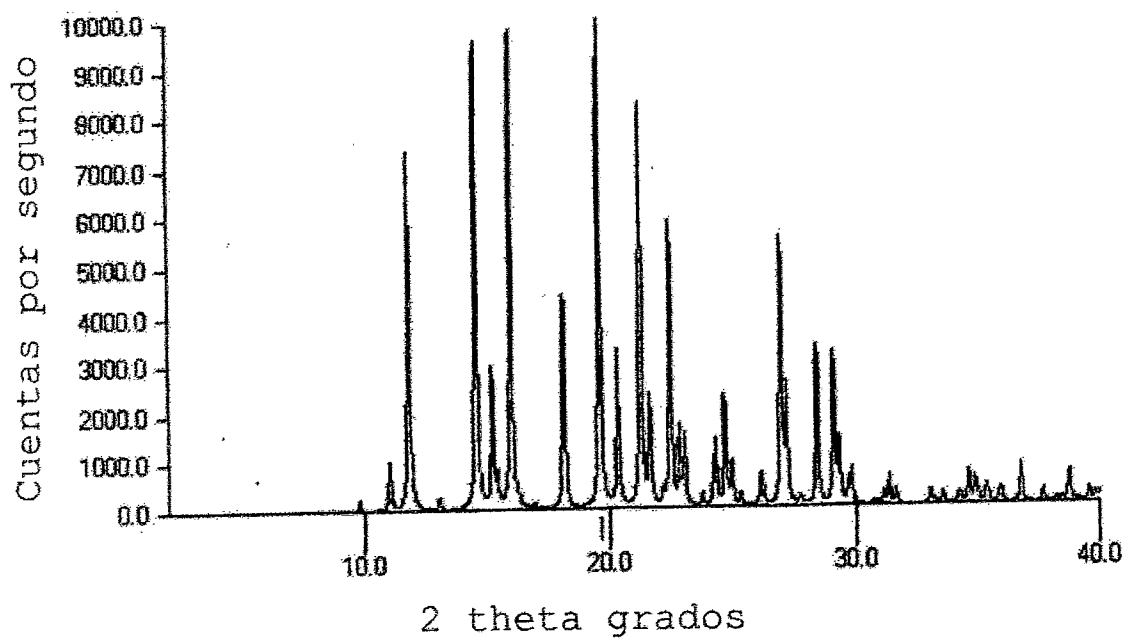


Figura 2

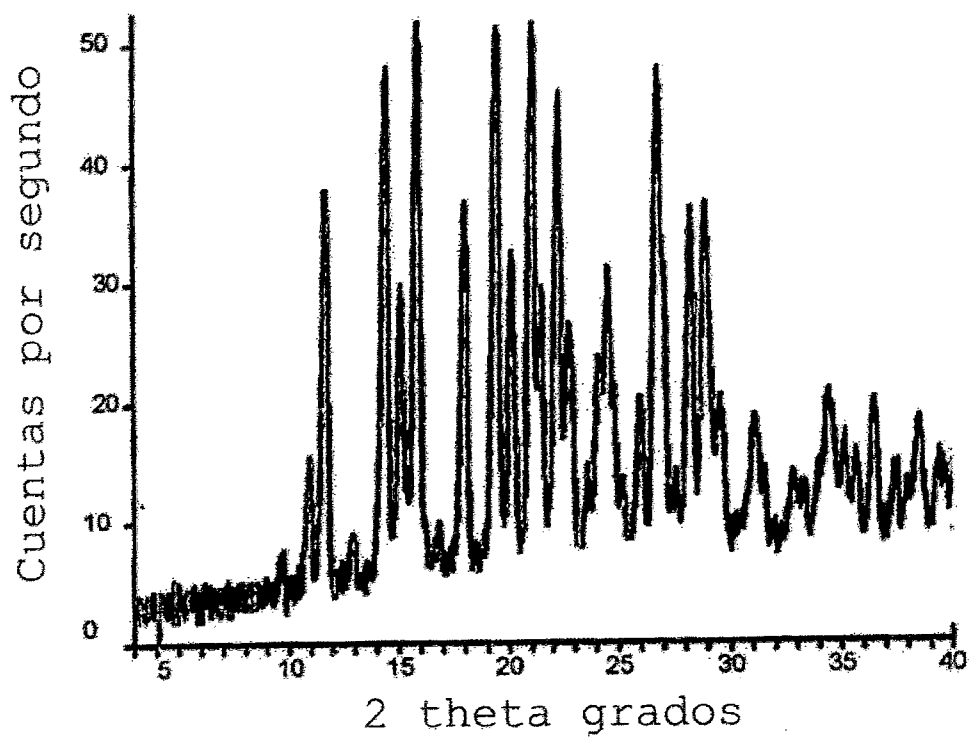


Figura 3

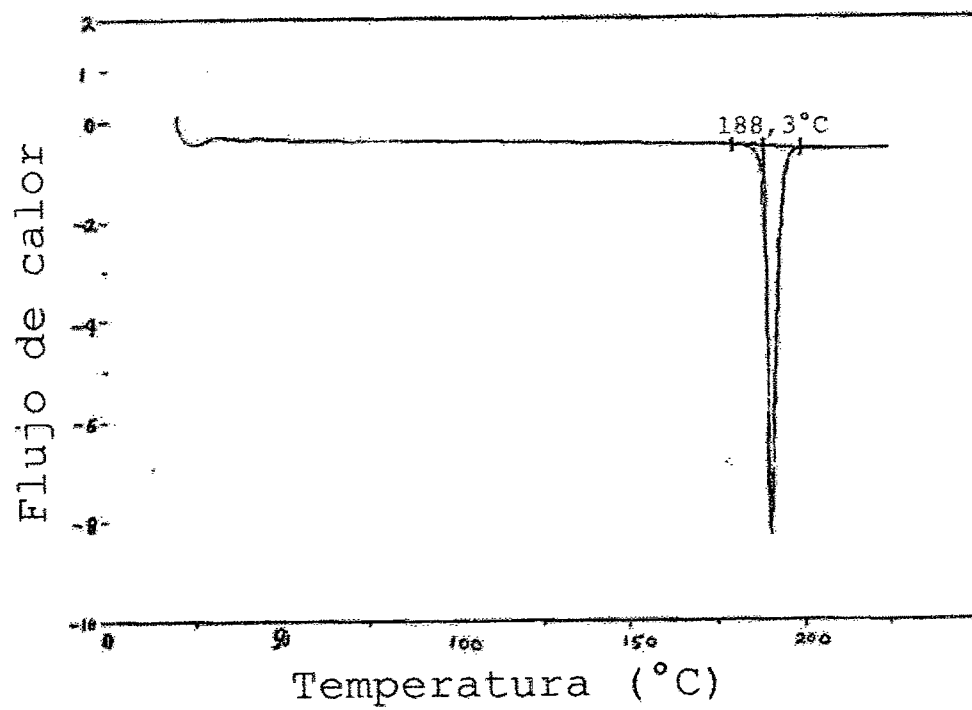


Figura 4

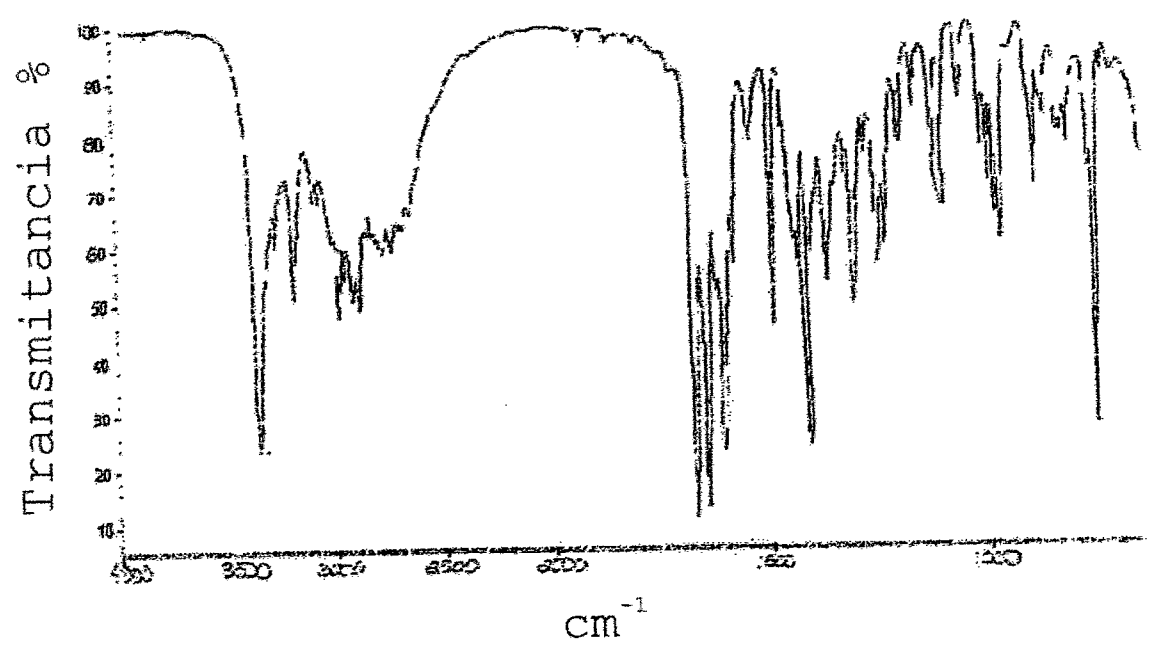


Figura 5

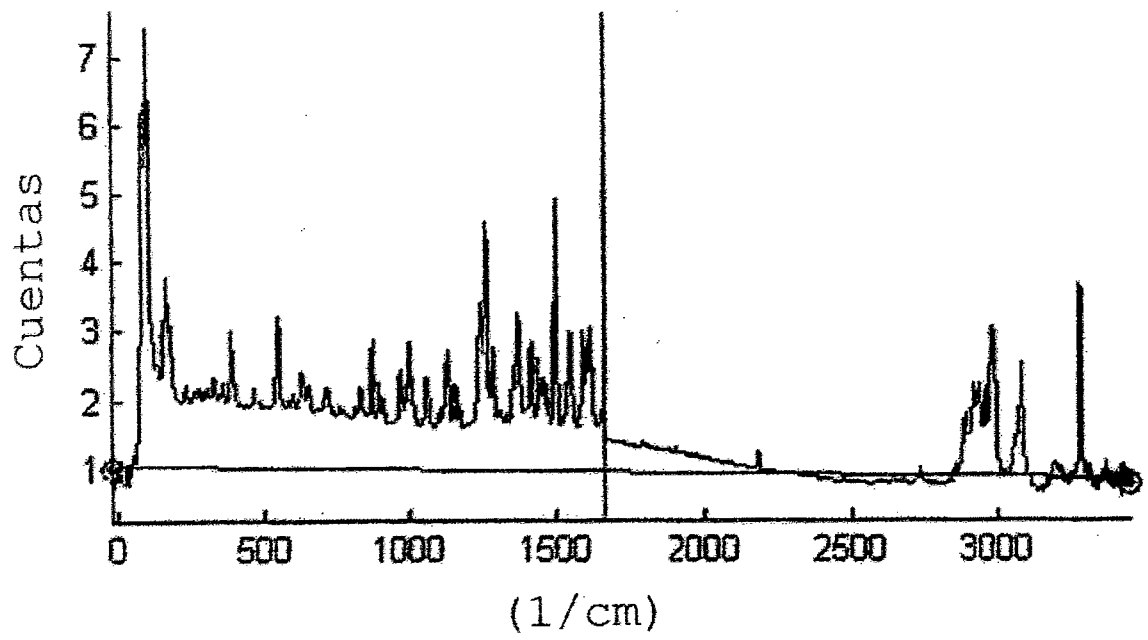


Figura 6

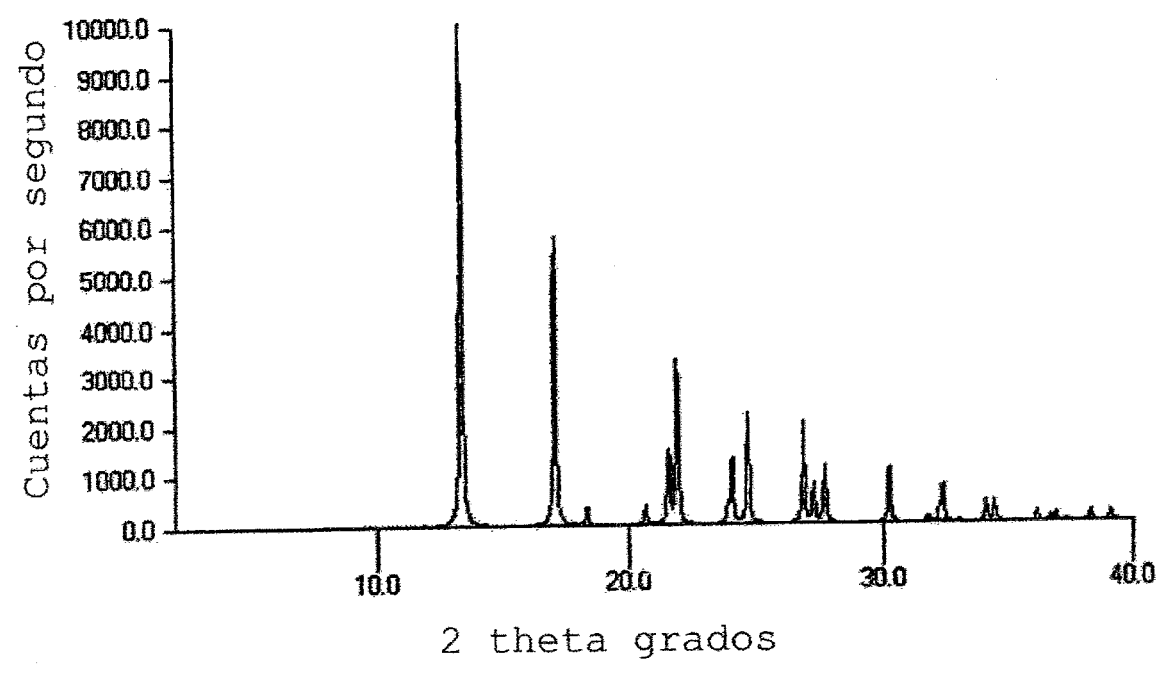


Figura 7

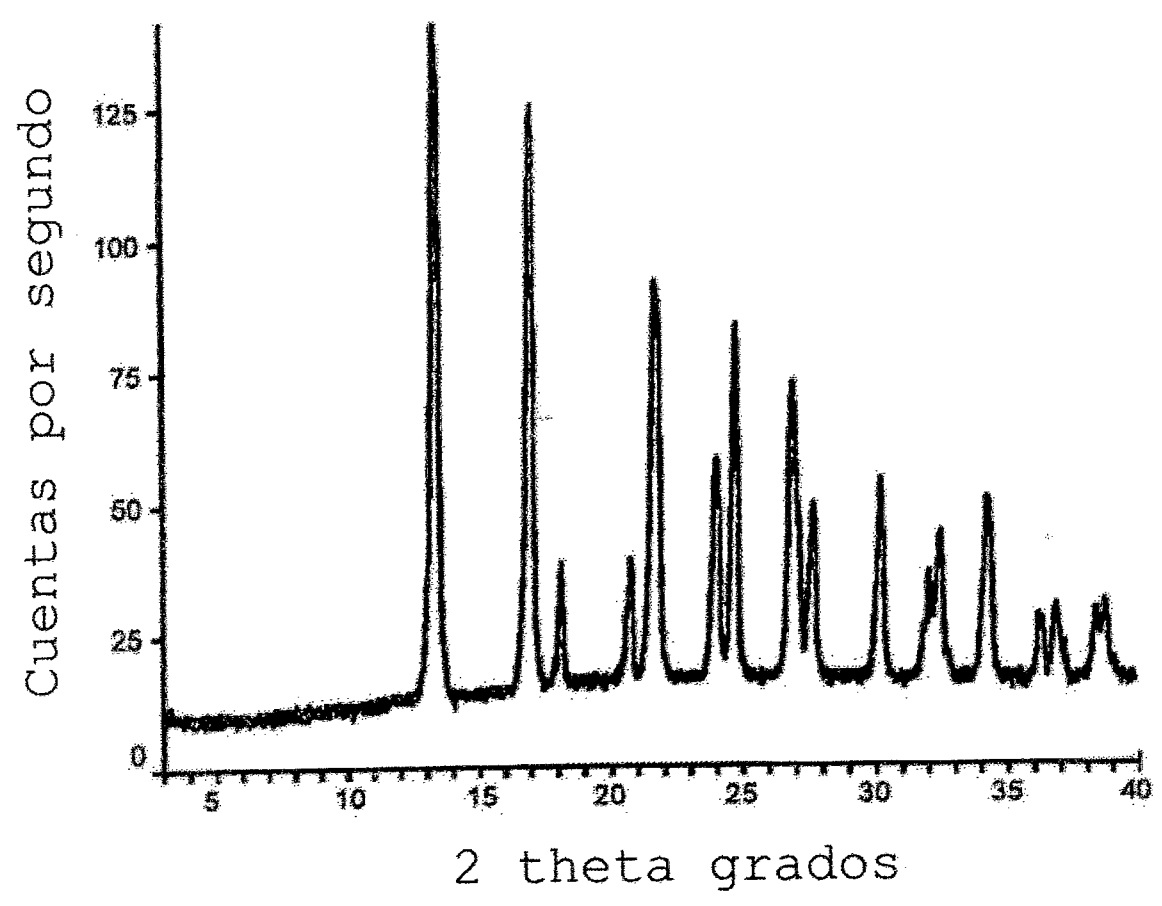


Figura 8

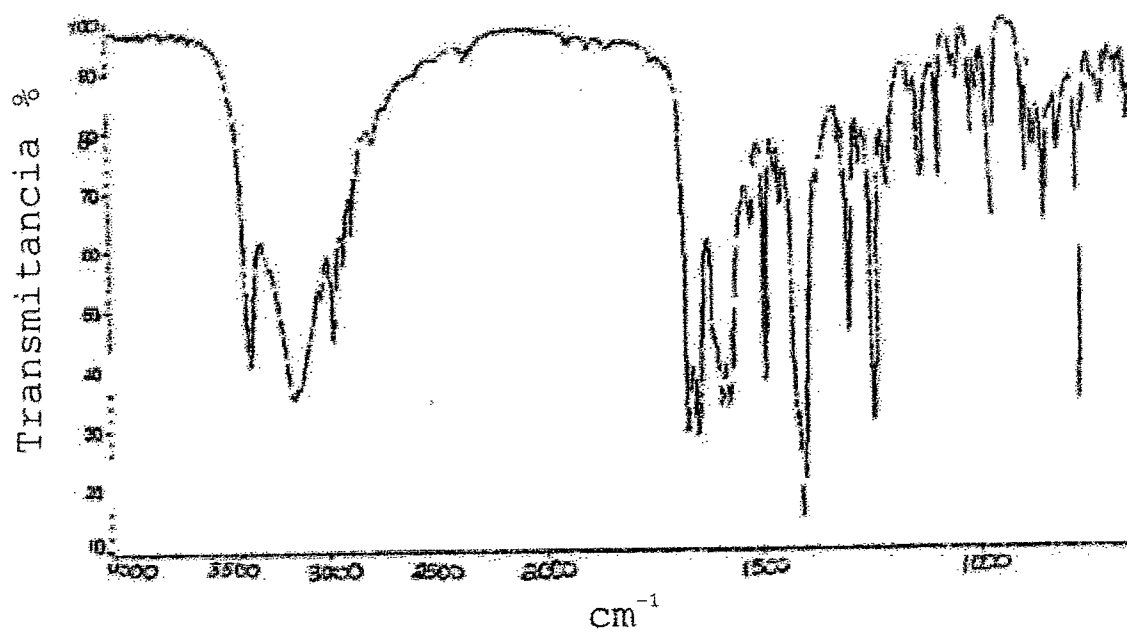
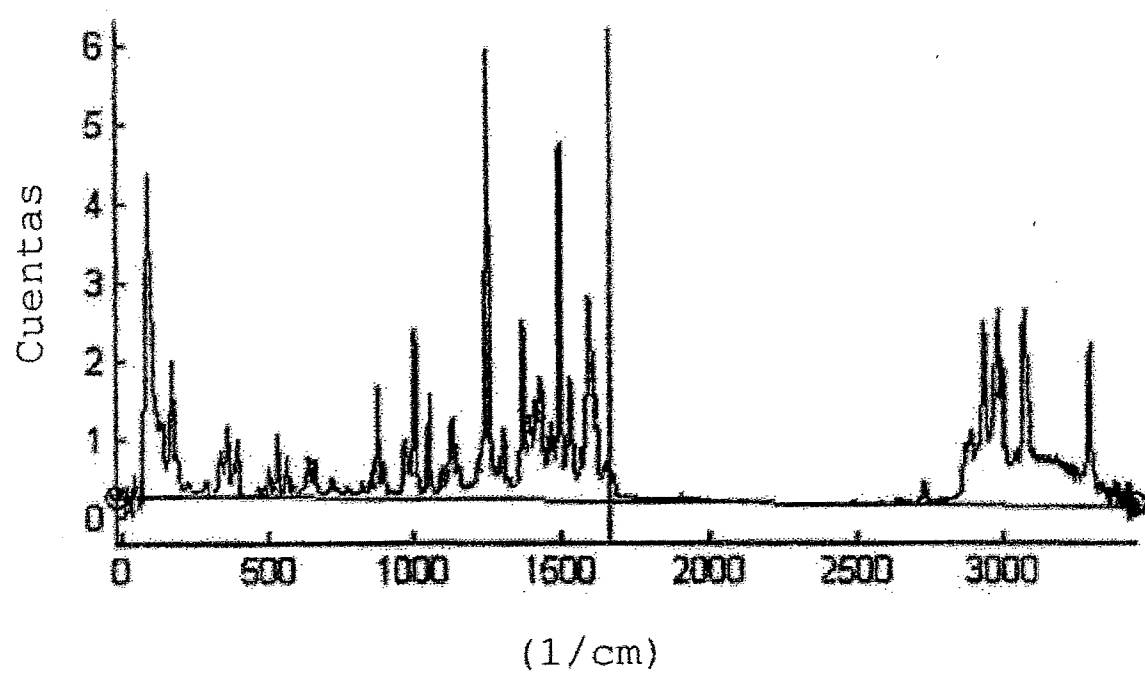


Figura 9




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCIÓN PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) **LAWRENCE KOLACZKOWSKI**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		60/979.643		12/10/2007		US

(85) Fecha inicio fase nacional:

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

Fecha de presentación de la solicitud: **10/10/2008**

No. de solicitud **PCT/US2008/079441**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **16/04/2009**

N° publicación: **WO 2009/049111 A1**

(54) Título: **FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-049261- -00000-0000

Fecha: 2010-04-27 12:18:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89



LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT LABORATORIES

REFERENCIA	Radicación No.	10 049261
	Solicitud internacional	PCT/US2008/079441
	Fecha inicio fase nacional	12/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

NO 06419

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

14 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11