



No. 11-095157-00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:57:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

### DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

#### SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: HIDROCLORURO DE N-((1S)-2-AMINO-1-((3-FLUOROFENIL)  
METILJETIL)-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-  
TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO.

SOLICITANTE: GLAXOSMITHKLINE LLC

DIRECCIÓN: One Franklin, Plaza, 200 North 16<sup>th</sup> Street Philadelphia,  
Pennsylvania 19102, Estados Unidos

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Julio de 2011



No. 11-095157- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:57:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

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

P2011/000144

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: GLAXOSMITHKLINE LLC.

Dirección: One Franklin Plaza, 200 North 16th  
Street, Philadelphia, PA 19102.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos  
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_  
E-mail: \_\_\_\_\_

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28, Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799  
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: 1) Pingyun Y. CHEN; 2) Jeffrey GAULDING.

Dirección: 1) Five Moore Drive, Durham, NC 27709, Estados Unidos de  
America; 2) 47 Thorncrest Court, Tucker, GA 30084.

Nacionalidad o Domicilio: 1) Y 2) Estadounidense.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/022323 Fecha Enero 28, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/088331 Fecha Agosto 05, 2010

6

Título (54) HIDROCLORURO DE N-{{(1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)  
METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-  
TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/381.

Prioridad  
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen  
US

(32) Fecha  
Enero 30, 2009

(31) Número de Solicitud  
61/148,490

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Julio de 2011



## 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. EXP N.º 09-149.371



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. DECLARA REGLA 4.17



Declaraciones.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



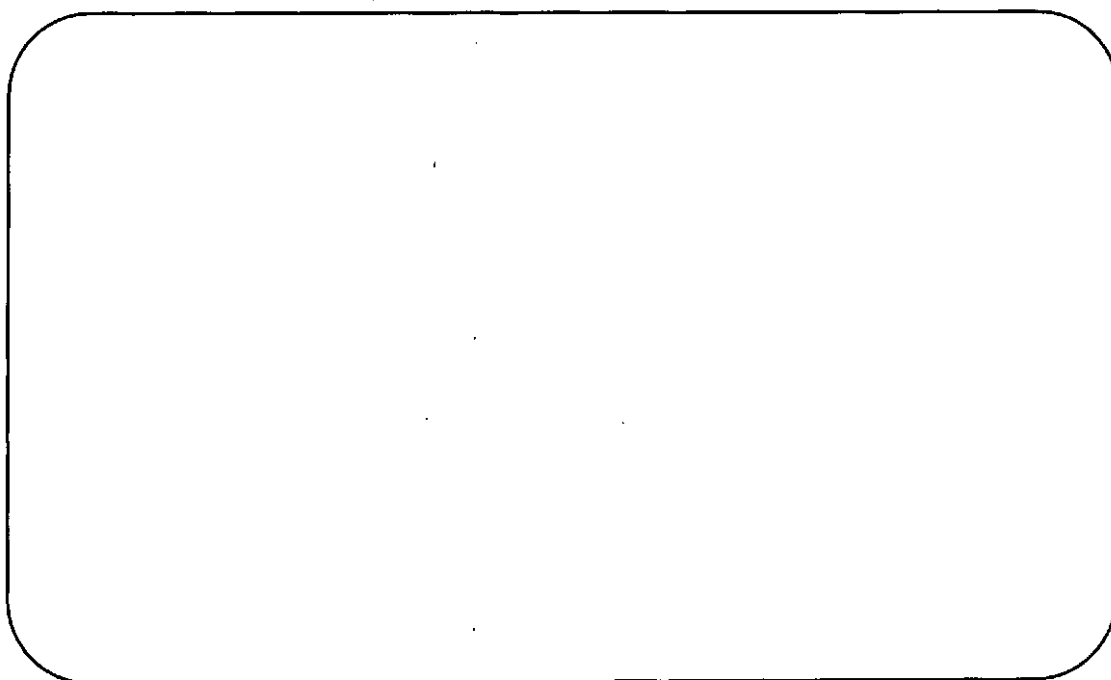
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



## FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0072513

Bogotá D.C., Julio 28 de 2011 - 16:19:28

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 408382181 | 28/07/2011 | 4.695.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00     | 571.000.00   |
|       |                         |                                            |                | \$571.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 11-095157- -00000-0000  
Fecha: 2011-07-28 17:57:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 28 de 2011 - 16:19:29

Apostilla adjunta:

|                                                                |                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>APOSTILLA:</b><br>(Convention de La Haye du 5 octobre 1961) |                                                                                                  |
| 1. País:                                                       | Estados Unidos de América                                                                        |
| <u>El presente documento público</u>                           |                                                                                                  |
| 2. Ha sido firmado por:                                        | Deborah A. Becker                                                                                |
| 3. Actuando en calidad de:                                     | Notario Público                                                                                  |
| 4. Lleva el sello/estampilla de:                               | Deborah A. Becker, Notario Público del<br>Condado de Montgomery, Mancomunidad de<br>Pensilvania. |
| <u>Certificado</u>                                             |                                                                                                  |
| 5. En:                                                         | Harrisburg, Pensilvania.                                                                         |
| 6. El:                                                         | Día 9 de febrero de 2010                                                                         |
| 7. Por:                                                        | Pedro A. Cortés, Secretario de la<br>Mancomunidad de Pensilvania.                                |
| 8. Bajo el No.:                                                | 201003472                                                                                        |
| 9. Sello / estampilla:                                         | Gran sello del Secretario de la Mancomunidad<br>de Pensilvania.                                  |
| 10. Firma:                                                     | Por: (Firmado) Pedro A. Cortés                                                                   |

\*FIN DE LA TRADUCCIÓN\*

**Certificación:**  
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.  
Documento: "Apostilla."  
Fecha: 25 de febrero de 2010.  
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)  
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.  
Dirección: Carrera 15 # 99-19 Of. 411, Bogotá, D.C.  
Teléfonos: (571) 218 2908, (571) 622 2925.  
E-mail: [lorceser1@yahoo.com](mailto:lorceser1@yahoo.com)  
Traducción # 14-618

Traductor:   
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 de 1993 A

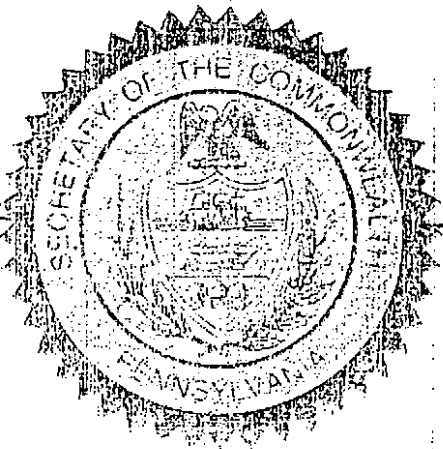
APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States of America
2. This public document has been signed by DEBORAH A BECKER
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp DEBORAH A BECKER , NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 9th day of February, 2010
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No: 201003472
9. Seal/Stamp
10. Signature

Certified

*Pedro A. Cortés*

Pedro A. Cortés



**Power of Attorney**

The undersigned,

**GLAXOSMITHKLINE LLC**

domiciled in

One Franklin Plaza, 200 North 16<sup>th</sup> Street Philadelphia, Pennsylvania 19102

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

Signature/Firma:

  
Edward R. Gimmi

Date/Fecha: 18 January 2010

City/Country/Ciudad,País: King of Prussia, Pennsylvania, USA

**Poder**

El suscrito,

domiciliado en

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

**S**  
Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Juan Guillermo  
Moure  
Natalia Castro

Alexander Agudelo  
Catalina Barbastefano  
Ángela Correa  
Erika Rico  
Carlos A. Parra  
Andrés Alvarado  
Gina Arias  
Juan Felipe Acosta  
Andrés Rincón  
Grace García  
Mariana Franco

Of Counsel  
Guillermo Chahín  
Graciela Melo  
Jacqueline Chaparro

**MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION**

**Notarial Certification**

On this date,  
18 January 2010

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Authorized Attorney and Signatory of GlaxoSmithKline LLC

3. That GlaxoSmithKline LLC, having its principal place of business located in Philadelphia, Pennsylvania, USA is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Edward R. Gimmi

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

3. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

*Deborah A. Becker*

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA  
Notarial Seal  
Deborah A. Becker, Notary Public  
Upper Merion Twp., Montgomery Co.  
My Commission Expires April 6, 2011  
Member, Pennsylvania Association of Notaries

**Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT**  
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

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

in relation to International Application No. PCT/US2010/022323

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

an assignment from inventor CHEN, Pingyun Y. of Durham, North Carolina 27709 to  
GLAXOSMITHKLINE LLC, dated 16 March 2010

an assignment from inventor GAULDING, Jeffrey. of Tucker, Georgia 30084 to  
GLAXOSMITHKLINE LLC, dated 24 February 2010

2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY</b></p> <p>The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51<i>bis</i>.1(a)(iii)</p> <p>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51<i>bis</i>.1(a)(iii)):</p> <p>in relation to International Application No. PCT/US2010/022323</p> <p>GLAXOSMITHKLINE LLC is entitled to claim priority of earlier application No. 60/148490 filed in the United States of America by virtue of the following:</p> <p>an assignment from inventor CHEN, Pingyun Y. of Durham, North Carolina 27709 to GLAXOSMITHKLINE LLC, dated 16 March 2010</p> <p>an assignment from inventor GAULDING, Jeffrey. of Tucker, Georgia 30084 to GLAXOSMITHKLINE LLC, dated 24 February 2010</p> |
| <p><input type="checkbox"/> This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 August 2010 (05.08.2010)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2010/088331 A1**

(51) International Patent Classification:  
*A61K 31/381* (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2010/022323

(22) International Filing Date:  
28 January 2010 (28.01.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/148,490 30 January 2009 (30.01.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO-OSMITHKLINE LLC** [US/US]; One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHEN, Pingyun, Y.** [US/US]; Five Moore Drive, Durham, NC 27709 (US). **GAULDING, Jeffrey** [US/US]; 47 Thorncrest Court, Tucker, GA 30084 (US).

(74) Agents: **DUSTMAN, Wayne, J.** et al.; **GLAXO-SMITHKLINE**, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King Of Prussia, PA 19406-0939 (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declarations under Rule 4.17:**

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

**Published:**

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CRYSTALLINE *N*-{(1*S*)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROPHENYL)METHYL]ETHYL}-5-CHLORO-4-(4-CHLORO-1-METHYL-1*H*-PYRAZOL-5-YL)-2-THIOPHENECARBOXAMIDE HYDROCHLORIDE

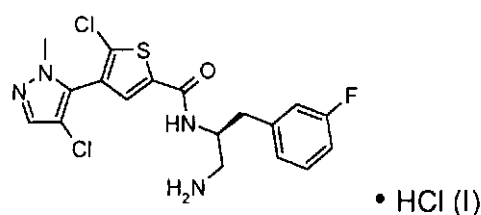
(57) Abstract: An improved AKT inhibiting compound, crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3- fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1 -methyl-1 *H*-pyrazol-5-yl)-2- thiophenecarboxamide hydrochloride.



WO 2010/088331 A1

**CRYSTALLINE *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride**

This invention relates to an improved protein kinase B (hereinafter PKB/Akt, PKB or AKT) inhibiting compound, the hydrochloride salt of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide in crystalline form. The compound is represented by Structure I:



The compound of this invention is useful as an inhibitor of AKT activity, and in the treatment of cancer and arthritis.

**Brief Description of the Drawings**

Figure – 1      Figure 1 depicts a Powder X-Ray Diffraction (PXRD) pattern of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide in crystalline form.

Figure – 2      Figure 2 depicts a Powder X-Ray Diffraction (PXRD) pattern of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide in crystalline form.

Figure – 3      Figure 3 depicts a Powder X-Ray Diffraction (PXRD) pattern of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide in amorphous form.

**Detailed Description of the Invention**

*N*-{(1*S*)-2-Amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide is a compound which is disclosed and claimed, along with pharmaceutically acceptable salts thereof, as being useful as an inhibitor of AKT activity, particularly in the treatment of cancer and arthritis, in International

Application No. PCT/US08/053269, having an International filing date of February 7, 2008; International Publication Number WO 08/098104 and an International Publication date of August 14, 2008 (compound of Example 96). The entire disclosure of which is hereby incorporated by reference. International Application No. PCT/US08/053269

5 discloses the preparation of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride. However the hydrochloride form prepared by the process in Example 96 of International Application No. PCT/US08/053269 is amorphous.

10 It has now been found that the hydrochloride salt of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide can be prepared in crystalline form and that the crystalline form has numerous advantages over the free acid and other salt forms, including the amorphous hydrochloride form. The crystalline form of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-

15 thiophenecarboxamide hydrochloride is more readily formulated into pharmaceutical dosage forms, particularly tablets and has improved chemical stability. The crystalline form is a non-hygroscopic anhydrous form, and exhibits good solubility in bio-relevant media. The amorphous form is hygroscopic.

20 While the free compound is highly useful as an inhibitor of AKT activity, particularly in treating cancer and arthritis, the crystalline form of the hydrochloride salt of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide has added advantages.

The compound of this invention, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form (hereinafter - "Active Ingredient" or "Compound A"), is useful as an

25 inhibitor of AKT activity, particularly in the treatment of cancer and arthritis. The Active Ingredient can be administered in a conventional dosage form prepared by combining the Active Ingredient with a conventional pharmaceutically acceptable carrier or diluent according to techniques readily known to those of skill in the art, such as those described

30 in International Application No. PCT/US08/053269.

Suitably, the present invention includes within its scope pharmaceutical compositions comprising *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form, as the Active Ingredient, in association with a pharmaceutically acceptable carrier or

35 diluent. Compound A of this invention can be administered by oral, parenteral,

intradermal or topical routes of administration. The term parenteral as used herein includes intravenous, intramuscular, subcutaneous, intranasal, intrarectal, intravaginal and intraperitoneal administration. Oral administration is generally preferred. Compound A can be formulated in dosage forms appropriate for each route of administration including capsules, tablets, pills, powders and granules. In such solid dosage forms, the active compound is generally admixed with at least one inert diluent. The oral dosage forms can also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., lubricating agents, glidants and antioxidants. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. Tablets and pills can additionally be prepared for a sustained release.

Preparations according to this invention for parenteral administration include sterile aqueous solutions although nonaqueous suspensions of emulsions can be employed. Such dosage forms may also contain adjuvants such as preserving, wetting, osmotic, buffering, emulsifying and dispersing agents. They may be sterilized by, for example, filtration through a bacteria retaining filter, by incorporating sterilizing agents into the compositions, irradiating the compositions or by heating the compositions.

Doses of the presently invented Active Ingredient in a pharmaceutical dosage unit as described above will be an efficacious quantity preferably selected from the range of 0.001 - 100 mg/kg of total body weight, preferably 0.001 - 50 mg/kg. When treating a human patient in need of AKT inhibition, in need of treatment for cancer, in need of treatment for arthritis, the selected dose is preferably administered from 1-6 times daily, orally or parenterally. Preferred forms of parenteral administration include topically, rectally, transdermally, by injection and continuously by infusion. Oral dosage units for human administration preferably contain from 0.05 to 3500 mg of Active Ingredient, most preferably from 0.5 to 1,000 mg of Active Ingredient. Oral administration, which uses lower dosages is preferred. Parenteral administration, at high dosages, however, also can be used when safe and convenient for the patient. The above dosages relate to the preferred amount of the Active Ingredient expressed as the free acid.

It will be recognized by one of skill in the art that the optimal quantity and spacing of individual dosages of the Active Ingredient will be determined by the nature and extent of the condition being treated, the form, route and site of administration, and the particular patient being treated, and that such optimums can be determined by conventional techniques. It will also be appreciated by one of skill in the art that the optimal course of treatment, i.e., the number of doses of the Active Ingredient given per day for a defined

number of days, can be ascertained by those skilled in the art using conventional course of treatment determination tests.

Generally speaking, the compound of this invention is prepared by dissolving the free base, *N*-{[(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide, in an appropriate organic solvent, such as methyl t-butyl ether (MTBE), then adding to this solution HCl, for example, 4M HCl in dioxane, with heating, for example to 42° C for 4 hours. The solution is allowed to cool and the compound of this invention is filtered off and dried, for example, dried in vacuo or air dried at an elevated temperature.

Organic solvents are available from the Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin.

Because the pharmaceutically active compound of the present invention is active as an inhibitor of AKT it exhibits therapeutic utility in treating cancer and arthritis.

Suitably, the present invention relates to a method for treating or lessening the severity of a cancer selected from: brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, inflammatory breast cancer, Wilm's tumor, Ewing's sarcoma, Rhabdomyosarcoma, ependymoma, medulloblastoma, colon, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma, osteosarcoma, giant cell tumor of bone, thyroid,

Lymphoblastic T cell leukemia, Chronic myelogenous leukemia, Chronic lymphocytic leukemia, Hairy-cell leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, Chronic neutrophilic leukemia, Acute lymphoblastic T cell leukemia, Plasmacytoma, Immunoblastic large cell leukemia, Mantle cell leukemia, Multiple myeloma Megakaryoblastic leukemia, multiple myeloma, acute megakaryocytic leukemia, promyelocytic leukemia, Erythroleukemia,

malignant lymphoma, hodgkins lymphoma, non-hodgkins lymphoma, lymphoblastic T cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, follicular lymphoma, neuroblastoma, bladder cancer, urothelial cancer, lung cancer, vulval cancer, cervical cancer, endometrial cancer, renal cancer, mesothelioma, esophageal cancer, salivary gland cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, nasopharyngeal cancer, buccal cancer, cancer of the mouth, GIST (gastrointestinal stromal tumor) and testicular cancer.

As disclosed in PCT/US2008/053269, the compound of this invention prepared as in PCT/US2008/053269 was tested for activity generally according to the AKT enzyme assays disclosed in PCT/US2008/053269, and in at least one experimental run exhibited

a pIC<sub>50</sub> value: equal to 9.0 against full length AKT1; equal to 8.0 against full length AKT2; and equal to 8.8 against full length AKT3.

By the term "treating" and derivatives thereof as used herein, is meant therapeutic therapy. Prophylactic therapy is appropriate, for example, when a subject is considered  
5 at high risk for developing cancer, or when a subject has been exposed to a carcinogen.

As used herein, the term "effective amount" and derivatives thereof means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" and  
10 derivatives thereof means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function.

By the term "co-administering" and derivatives thereof as used herein is meant either simultaneous administration or any manner of separate sequential administration of Compound A and a further active ingredient or ingredients, known to be useful in the treatment of cancer, including chemotherapy and radiation treatment, or to be useful in the treatment of arthritis. The term further active ingredient or ingredients, as used  
20 herein, includes any compound or therapeutic agent known to or that demonstrates advantageous properties when administered to a patient in need of treatment for cancer or arthritis. Preferably, if the administration is not simultaneous, the compounds are administered in a close time proximity to each other. Furthermore, it does not matter if the compounds are administered in the same dosage form, e.g. one compound may be  
25 administered topically and another compound may be administered orally.

Typically, any anti-neoplastic agent that has activity versus a susceptible tumor being treated may be co-administered in the treatment of cancer in the present invention. Examples of such agents can be found in *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams  
30 & Wilkins Publishers. A person of ordinary skill in the art would be able to discern which combinations of agents would be useful based on the particular characteristics of the drugs and the cancer involved. Typical anti-neoplastic agents useful in the present invention include, but are not limited to, anti-microtubule agents such as diterpenoids and vinca alkaloids; platinum coordination complexes; alkylating agents such as nitrogen  
35 mustards, oxazaphosphorines, alkylsulfonates, nitrosoureas, and triazenes; antibiotic

agents such as anthracyclins, actinomycins and bleomycins; topoisomerase II inhibitors such as epipodophyllotoxins; antimetabolites such as purine and pyrimidine analogues and anti-folate compounds; topoisomerase I inhibitors such as camptothecins; hormones and hormonal analogues; signal transduction pathway inhibitors; non-receptor tyrosine kinase angiogenesis inhibitors; immunotherapeutic agents; proapoptotic agents; and cell cycle signaling inhibitors.

Examples of a further active ingredient or ingredients (anti-neoplastic agent) for use in combination or co-administered with the presently invented Compound A are chemotherapeutic agents.

Anti-microtubule or anti-mitotic agents are phase specific agents active against the microtubules of tumor cells during M or the mitosis phase of the cell cycle. Examples of anti-microtubule agents include, but are not limited to, diterpenoids and vinca alkaloids.

Diterpenoids, which are derived from natural sources, are phase specific anti-cancer agents that operate at the G<sub>2</sub>/M phases of the cell cycle. It is believed that the diterpenoids stabilize the  $\beta$ -tubulin subunit of the microtubules, by binding with this protein. Disassembly of the protein appears then to be inhibited with mitosis being arrested and cell death following. Examples of diterpenoids include, but are not limited to, paclitaxel and its analog docetaxel.

Paclitaxel, 5 $\beta$ ,20-epoxy-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexa-hydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine; is a natural diterpene product isolated from the Pacific yew tree *Taxus brevifolia* and is commercially available as an injectable solution TAXOL®. It is a member of the taxane family of terpenes. It was first isolated in 1971 by Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971), who characterized its structure by chemical and X-ray crystallographic methods. One mechanism for its activity relates to paclitaxel's capacity to bind tubulin, thereby inhibiting cancer cell growth. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). For a review of synthesis and anticancer activity of some paclitaxel derivatives see: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel has been approved for clinical use in the treatment of refractory ovarian cancer in the United States (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273,1989) and for the treatment of

breast cancer (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.) It is a potential candidate for treatment of neoplasms in the skin (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) and head and neck carcinomas (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). The compound also shows potential for the treatment of polycystic kidney disease (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), lung cancer and malaria. Treatment of patients with paclitaxel results in bone marrow suppression (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) related to the duration of dosing above a threshold concentration (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

10 Docetaxel, (2R,3S)- N-carboxy-3-phenylisoserine, N-*tert*-butyl ester, 13-ester with 5 $\beta$ -20-epoxy-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate, trihydrate; is commercially available as an injectable solution as TAXOTERE®. Docetaxel is indicated for the treatment of breast cancer. Docetaxel is a semisynthetic derivative of paclitaxel *q.v.*, prepared using a natural precursor, 10-deacetyl-baccatin III, extracted  
15 from the needle of the European Yew tree. The dose limiting toxicity of docetaxel is neutropenia.

Vinca alkaloids are phase specific anti-neoplastic agents derived from the periwinkle plant. Vinca alkaloids act at the M phase (mitosis) of the cell cycle by binding specifically to tubulin. Consequently, the bound tubulin molecule is unable to polymerize  
20 into microtubules. Mitosis is believed to be arrested in metaphase with cell death following. Examples of vinca alkaloids include, but are not limited to, vinblastine, vincristine, and vinorelbine.

Vinblastine, vincalurekoblamine sulfate, is commercially available as VELBAN® as an injectable solution. Although, it has possible indication as a second line therapy of  
25 various solid tumors, it is primarily indicated in the treatment of testicular cancer and various lymphomas including Hodgkin's Disease; and lymphocytic and histiocytic lymphomas. Myelosuppression is the dose limiting side effect of vinblastine.

Vincristine, vincalurekoblamine, 22-oxo-, sulfate, is commercially available as ONCOVIN® as an injectable solution. Vincristine is indicated for the treatment of acute  
30 leukemias and has also found use in treatment regimens for Hodgkin's and non-Hodgkin's malignant lymphomas. Alopecia and neurologic effects are the most common side effect of vincristine and to a lesser extent myelosuppression and gastrointestinal mucositis effects occur.

Vinorelbine, 3',4'-didehydro -4'-deoxy-C'-norvincalurekoblamine [R-(R\*,R\*)-2,3-  
35 dihydroxybutanedioate (1:2)(salt)], commercially available as an injectable solution of

12

vinorelbine tartrate (NAVELBINE®), is a semisynthetic vinca alkaloid. Vinorelbine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapeutic agents, such as cisplatin, in the treatment of various solid tumors, particularly non-small cell lung, advanced breast, and hormone refractory prostate cancers. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of vinorelbine.

Platinum coordination complexes are non-phase specific anti-cancer agents, which are interactive with DNA. The platinum complexes enter tumor cells, undergo, aquation and form intra- and interstrand crosslinks with DNA causing adverse biological effects to the tumor. Examples of platinum coordination complexes include, but are not limited to, cisplatin and carboplatin.

Cisplatin, cis-diamminedichloroplatinum, is commercially available as PLATINOL® as an injectable solution. Cisplatin is primarily indicated in the treatment of metastatic testicular and ovarian cancer and advanced bladder cancer. The primary dose limiting side effects of cisplatin are nephrotoxicity, which may be controlled by hydration and diuresis, and ototoxicity.

Carboplatin, platinum, diammine [1,1-cyclobutane-dicarboxylate(2-)-O,O'], is commercially available as PARAPLATIN® as an injectable solution. Carboplatin is primarily indicated in the first and second line treatment of advanced ovarian carcinoma. Bone marrow suppression is the dose limiting toxicity of carboplatin.

Alkylating agents are non-phase anti-cancer specific agents and strong electrophiles. Typically, alkylating agents form covalent linkages, by alkylation, to DNA through nucleophilic moieties of the DNA molecule such as phosphate, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl, and imidazole groups. Such alkylation disrupts nucleic acid function leading to cell death. Examples of alkylating agents include, but are not limited to, nitrogen mustards such as cyclophosphamide, melphalan, and chlorambucil; alkyl sulfonates such as busulfan; nitrosoureas such as carmustine; and triazenes such as dacarbazine.

Cyclophosphamide, 2-[bis(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide monohydrate, is commercially available as an injectable solution or tablets as CYTOXAN®. Cyclophosphamide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapeutic agents, in the treatment of malignant lymphomas, multiple myeloma, and leukemias. Alopecia, nausea, vomiting and leukopenia are the most common dose limiting side effects of cyclophosphamide.

Melphalan, 4-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-phenylalanine, is commercially available as an injectable solution or tablets as ALKERAN®. Melphalan is indicated for the

palliative treatment of multiple myeloma and non-resectable epithelial carcinoma of the ovary. Bone marrow suppression is the most common dose limiting side effect of melphalan.

5 Chlorambucil, 4-[bis(2-chloroethyl)amino]benzenebutanoic acid, is commercially available as LEUKERAN® tablets. Chlorambucil is indicated for the palliative treatment of chronic lymphatic leukemia, and malignant lymphomas such as lymphosarcoma, giant follicular lymphoma, and Hodgkin's disease. Bone marrow suppression is the most common dose limiting side effect of chlorambucil.

10 Busulfan, 1,4-butanediol dimethanesulfonate, is commercially available as MYLERAN® TABLETS. Busulfan is indicated for the palliative treatment of chronic myelogenous leukemia. Bone marrow suppression is the most common dose limiting side effects of busulfan.

15 Carmustine, 1,3-[bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, is commercially available as single vials of lyophilized material as BiCNU®. Carmustine is indicated for the palliative treatment as a single agent or in combination with other agents for brain tumors, multiple myeloma, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphomas. Delayed myelosuppression is the most common dose limiting side effects of carmustine.

20 Dacarbazine, 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide, is commercially available as single vials of material as DTIC-Dome®. Dacarbazine is indicated for the treatment of metastatic malignant melanoma and in combination with other agents for the second line treatment of Hodgkin's Disease. Nausea, vomiting, and anorexia are the most common dose limiting side effects of dacarbazine.

25 Antibiotic anti-neoplastics are non-phase specific agents, which bind or intercalate with DNA. Typically, such action results in stable DNA complexes or strand breakage, which disrupts ordinary function of the nucleic acids leading to cell death. Examples of antibiotic anti-neoplastic agents include, but are not limited to, actinomycins such as dactinomycin, anthracyclins such as daunorubicin and doxorubicin; and bleomycins.

30 Dactinomycin, also know as Actinomycin D, is commercially available in injectable form as COSMEGEN®. Dactinomycin is indicated for the treatment of Wilm's tumor and rhabdomyosarcoma. Nausea, vomiting, and anorexia are the most common dose limiting side effects of dactinomycin.

35 Daunorubicin, (8S-cis-)-8-acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12 naphthacenedione hydrochloride, is commercially available as a liposomal injectable form as DAUNOXOME® or as an injectable as CERUBIDINE®. Daunorubicin is indicated for

remission induction in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia and advanced HIV associated Kaposi's sarcoma. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of daunorubicin.

Doxorubicin, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl, 7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12 naphthacenedione hydrochloride, is commercially available as an injectable form as RUBEX® or ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicin is primarily indicated for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia, but is also a useful component in the treatment of some solid tumors and lymphomas. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of doxorubicin.

Bleomycin, a mixture of cytotoxic glycopeptide antibiotics isolated from a strain of *Streptomyces verticillus*, is commercially available as BLENOXANE®. Bleomycin is indicated as a palliative treatment, as a single agent or in combination with other agents, of squamous cell carcinoma, lymphomas, and testicular carcinomas. Pulmonary and cutaneous toxicities are the most common dose limiting side effects of bleomycin.

Topoisomerase II inhibitors include, but are not limited to, epipodophyllotoxins.

Epipodophyllotoxins are phase specific anti-neoplastic agents derived from the mandrake plant. Epipodophyllotoxins typically affect cells in the S and G<sub>2</sub> phases of the cell cycle by forming a ternary complex with topoisomerase II and DNA causing DNA strand breaks. The strand breaks accumulate and cell death follows. Examples of epipodophyllotoxins include, but are not limited to, etoposide and teniposide.

Etoposide, 4'-demethyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-O-(R)-ethylidene- $\beta$ -D-glucopyranoside], is commercially available as an injectable solution or capsules as VePESID® and is commonly known as VP-16. Etoposide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of testicular and non-small cell lung cancers. Myelosuppression is the most common side effect of etoposide. The incidence of leucopenia tends to be more severe than thrombocytopenia.

Teniposide, 4'-demethyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-O-(R)-thenylidene- $\beta$ -D-glucopyranoside], is commercially available as an injectable solution as VUMON® and is commonly known as VM-26. Teniposide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia in children. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of teniposide. Teniposide can induce both leucopenia and thrombocytopenia.

Antimetabolite neoplastic agents are phase specific anti-neoplastic agents that act at S phase (DNA synthesis) of the cell cycle by inhibiting DNA synthesis or by inhibiting

purine or pyrimidine base synthesis and thereby limiting DNA synthesis. Consequently, S phase does not proceed and cell death follows. Examples of antimetabolite anti-neoplastic agents include, but are not limited to, fluorouracil, methotrexate, cytarabine, mecaptopurine, thioguanine, and gemcitabine.

5           5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4- (1H,3H) pyrimidinedione, is commercially available as fluorouracil. Administration of 5-fluorouracil leads to inhibition of thymidylate synthesis and is also incorporated into both RNA and DNA. The result typically is cell death. 5-fluorouracil is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of carcinomas of the breast, colon, rectum, stomach and  
10           pancreas. Myelosuppression and mucositis are dose limiting side effects of 5-fluorouracil. Other fluoropyrimidine analogs include 5-fluoro deoxyuridine (floxuridine) and 5-fluorodeoxyuridine monophosphate.

          Cytarabine, 4-amino-1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrimidinone, is commercially available as CYTOSAR-U® and is commonly known as Ara-C. It is believed that  
15           cytarabine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA chain elongation by terminal incorporation of cytarabine into the growing DNA chain. Cytarabine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Other cytidine analogs include 5-azacytidine and 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine). Cytarabine induces leucopenia, thrombocytopenia,  
20           and mucositis.

          Mercaptopurine, 1,7-dihydro-6H-purine-6-thione monohydrate, is commercially available as PURINETHOL®. Mercaptopurine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA synthesis by an as of yet unspecified mechanism. Mercaptopurine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the  
25           treatment of acute leukemia. Myelosuppression and gastrointestinal mucositis are expected side effects of mercaptopurine at high doses. A useful mercaptopurine analog is azathioprine.

          Thioguanine, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purine-6-thione, is commercially available as TABLOID®. Thioguanine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA  
30           synthesis by an as of yet unspecified mechanism. Thioguanine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Myelosuppression, including leucopenia, thrombocytopenia, and anemia, is the most common dose limiting side effect of thioguanine administration. However, gastrointestinal side effects occur and can be dose limiting. Other purine analogs include  
35           pentostatin, erythrohydroxynonyladenine, fludarabine phosphate, and cladribine.

14

Gemcitabine, 2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride ( $\beta$ -isomer), is commercially available as GEMZAR®. Gemcitabine exhibits cell phase specificity at S-phase and by blocking progression of cells through the G1/S boundary. Gemcitabine is indicated in combination with cisplatin in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer and alone in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Myelosuppression, including leucopenia, thrombocytopenia, and anemia, is the most common dose limiting side effect of gemcitabine administration.

Methotrexate, N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridiny) methyl]methylamino] benzoyl]-L-glutamic acid, is commercially available as methotrexate sodium. Methotrexate exhibits cell phase effects specifically at S-phase by inhibiting DNA synthesis, repair and/or replication through the inhibition of dihydrofolic acid reductase which is required for synthesis of purine nucleotides and thymidylate. Methotrexate is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of choriocarcinoma, meningeal leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and carcinomas of the breast, head, neck, ovary and bladder. Myelosuppression (leucopenia, thrombocytopenia, and anemia) and mucositis are expected side effect of methotrexate administration.

Camptothecins, including, camptothecin and camptothecin derivatives are available or under development as Topoisomerase I inhibitors. Camptothecins cytotoxic activity is believed to be related to its Topoisomerase I inhibitory activity. Examples of camptothecins include, but are not limited to irinotecan, topotecan, and the various optical forms of 7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20-camptothecin described below.

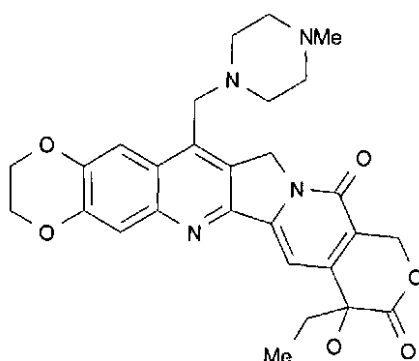
Irinotecan HCl, (4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione hydrochloride, is commercially available as the injectable solution CAMPTOSAR®.

Irinotecan is a derivative of camptothecin which binds, along with its active metabolite SN-38, to the topoisomerase I – DNA complex. It is believed that cytotoxicity occurs as a result of irreparable double strand breaks caused by interaction of the topoisomerase I: DNA: irinotecan or SN-38 ternary complex with replication enzymes. Irinotecan is indicated for treatment of metastatic cancer of the colon or rectum. The dose limiting side effects of irinotecan HCl are myelosuppression, including neutropenia, and GI effects, including diarrhea.

Topotecan HCl, (S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14-(4H,12H)-dione monohydrochloride, is

commercially available as the injectable solution HYCAMTIN®. Topotecan is a derivative of camptothecin which binds to the topoisomerase I – DNA complex and prevents religation of single strand breaks caused by Topoisomerase I in response to torsional strain of the DNA molecule. Topotecan is indicated for second line treatment of metastatic carcinoma of the ovary and small cell lung cancer. The dose limiting side effect of topotecan HCl is myelosuppression, primarily neutropenia.

Also of interest, is the camptothecin derivative of formula A following, currently under development, including the racemic mixture (R,S) form as well as the R and S enantiomers:



known by the chemical name "7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20(R,S)-camptothecin (racemic mixture) or "7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20(R)-camptothecin (R enantiomer) or "7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20(S)-camptothecin (S enantiomer). Such compound as well as related compounds are described, including methods of making, in U.S. Patent Nos. 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237 and pending U.S. patent Application No. 08/977,217 filed November 24, 1997.

Hormones and hormonal analogues are useful compounds for treating cancers in which there is a relationship between the hormone(s) and growth and/or lack of growth of the cancer. Examples of hormones and hormonal analogues useful in cancer treatment include, but are not limited to, adrenocorticosteroids such as prednisone and prednisolone which are useful in the treatment of malignant lymphoma and acute leukemia in children; aminoglutethimide and other aromatase inhibitors such as anastrozole, letrozole, vorazole, and exemestane useful in the treatment of adrenocortical carcinoma and hormone dependent breast carcinoma containing estrogen receptors; progestrins such as megestrol acetate useful in the treatment of hormone dependent breast cancer and endometrial carcinoma; estrogens, androgens, and anti-androgens such as flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate and 5 $\alpha$ -reductases such as finasteride and dutasteride, useful in the treatment of prostatic carcinoma and benign

prostatic hypertrophy; anti-estrogens such as tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene, as well as selective estrogen receptor modulators (SERMS) such those described in U.S. Patent Nos. 5,681,835, 5,877,219, and 6,207,716, useful in the treatment of hormone dependent breast carcinoma and other susceptible cancers; and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and analogues thereof which stimulate the release of leutinizing hormone (LH) and/or follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment prostatic carcinoma, for instance, LHRH agonists and antagagonists such as goserelin acetate and luprolide.

Signal transduction pathway inhibitors are those inhibitors, which block or inhibit a chemical process which evokes an intracellular change. As used herein this change is cell proliferation or differentiation. Signal transduction inhibitors useful in the present invention include inhibitors of receptor tyrosine kinases, non-receptor tyrosine kinases, SH2/SH3domain blockers, serine/threonine kinases, phosphatidylinositol-3 kinases, myo-inositol signaling, and Ras oncogenes.

Several protein tyrosine kinases catalyse the phosphorylation of specific tyrosyl residues in various proteins involved in the regulation of cell growth. Such protein tyrosine kinases can be broadly classified as receptor or non-receptor kinases.

Receptor tyrosine kinases are transmembrane proteins having an extracellular ligand binding domain, a transmembrane domain, and a tyrosine kinase domain.

Receptor tyrosine kinases are involved in the regulation of cell growth and are generally termed growth factor receptors. Inappropriate or uncontrolled activation of many of these kinases, i.e. aberrant kinase growth factor receptor activity, for example by over-expression or mutation, has been shown to result in uncontrolled cell growth.

Accordingly, the aberrant activity of such kinases has been linked to malignant tissue

growth. Consequently, inhibitors of such kinases could provide cancer treatment methods. Growth factor receptors include, for example, epidermal growth factor receptor (EGFr), platelet derived growth factor receptor (PDGFr), erbB2, erbB4, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFr), tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domains (TIE-2), insulin growth factor -I (IGFI)

receptor, macrophage colony stimulating factor (cfms), BTK, ckit, cmet, fibroblast growth factor (FGF) receptors, Trk receptors (TrkA, TrkB, and TrkC), ephrin (eph) receptors, and the RET protooncogene. Several inhibitors of growth receptors are under development and include ligand antagonists, antibodies, tyrosine kinase inhibitors and anti-sense oligonucleotides. Growth factor receptors and agents that inhibit growth factor receptor function are described, for instance, in Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000)

10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; and Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

5 Tyrosine kinases, which are not growth factor receptor kinases are termed non-receptor tyrosine kinases. Non-receptor tyrosine kinases for use in the present invention, which are targets or potential targets of anti-cancer drugs, include cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (Focal adhesion kinase), Brutons tyrosine kinase, and Bcr-Abl. Such non-receptor kinases and agents which inhibit non-receptor tyrosine kinase function are described in Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell  
10 Research 8 (5): 465 – 80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

SH2/SH3 domain blockers are agents that disrupt SH2 or SH3 domain binding in a variety of enzymes or adaptor proteins including, PI3-K p85 subunit, Src family kinases, adaptor molecules (Shc, Crk, Nck, Grb2) and Ras-GAP. SH2/SH3 domains as targets for  
15 anti-cancer drugs are discussed in Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Inhibitors of Serine/Threonine Kinases including MAP kinase cascade blockers which include blockers of Raf kinases (rafk), Mitogen or Extracellular Regulated Kinase (MEKs), and Extracellular Regulated Kinases (ERKs); and Protein kinase C family  
20 member blockers including blockers of PKCs (alpha, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Ikb kinase family (IKKa, IKKb), PKB family kinases, akt kinase family members, and TGF beta receptor kinases. Such Serine/Threonine kinases and inhibitors thereof are described in Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical  
25 Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; U.S. Patent No. 6,268,391; and Martinez-lacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Inhibitors of Phosphotidyl inositol-3 Kinase family members including blockers of  
30 PI3-kinase, ATM, DNA-PK, and Ku may also be useful in the present invention. Such kinases are discussed in Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

Also of interest in the present invention are Myo-inositol signaling inhibitors such as phospholipase C blockers and Myo-inositol analogues. Such signal inhibitors are described in Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

5 Another group of signal transduction pathway inhibitors are inhibitors of Ras Oncogene. Such inhibitors include inhibitors of farnesyltransferase, geranyl-geranyl transferase, and CAAX proteases as well as anti-sense oligonucleotides, ribozymes and immunotherapy. Such inhibitors have been shown to block ras activation in cells containing wild type mutant ras, thereby acting as antiproliferation agents. Ras oncogene inhibition is discussed in Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. 10 (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; and *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

As mentioned above, antibody antagonists to receptor kinase ligand binding may also serve as signal transduction inhibitors. This group of signal transduction pathway 15 inhibitors includes the use of humanized antibodies to the extracellular ligand binding domain of receptor tyrosine kinases. For example Imclone C225 EGFR specific antibody (see Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® erbB2 antibody (see *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast Cancer Res.*, 20 2000, 2(3), 176-183); and 2CB VEGFR2 specific antibody (see Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Non-receptor kinase angiogenesis inhibitors may also be useful in the present invention. Inhibitors of angiogenesis related VEGFR and TIE2 are discussed above in 25 regard to signal transduction inhibitors (both receptors are receptor tyrosine kinases). Angiogenesis in general is linked to erbB2/EGFR signaling since inhibitors of erbB2 and EGFR have been shown to inhibit angiogenesis, primarily VEGF expression. Accordingly, non-receptor tyrosine kinase inhibitors may be used in combination with the compounds of the present invention. For example, anti-VEGF antibodies, which do not 30 recognize VEGFR (the receptor tyrosine kinase), but bind to the ligand; small molecule inhibitors of integrin ( $\alpha_v\beta_3$ ) that will inhibit angiogenesis; endostatin and angiostatin (non-RTK) may also prove useful in combination with the disclosed compounds. (See Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), 35 *Oncogene* 19: 3460-3469).

Agents used in immunotherapeutic regimens may also be useful in the present invention. There are a number of immunologic strategies to generate an immune response. These strategies are generally in the realm of tumor vaccinations. The efficacy of immunologic approaches may be greatly enhanced through combined inhibition of signaling pathways using a small molecule inhibitor. Discussion of the immunologic/tumor vaccine approach against erbB2/EGFR are found in Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; and Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Agents used in proapoptotic regimens (e.g., bcl-2 antisense oligonucleotides) may also be used in the combination of the present invention. Members of the Bcl-2 family of proteins block apoptosis. Upregulation of bcl-2 has therefore been linked to chemoresistance. Studies have shown that the epidermal growth factor (EGF) stimulates anti-apoptotic members of the bcl-2 family (i.e., mcl-1). Therefore, strategies designed to downregulate the expression of bcl-2 in tumors have demonstrated clinical benefit and are now in Phase II/III trials, namely Genta's G3139 bcl-2 antisense oligonucleotide. Such proapoptotic strategies using the antisense oligonucleotide strategy for bcl-2 are discussed in Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; and Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Cell cycle signalling inhibitors inhibit molecules involved in the control of the cell cycle. A family of protein kinases called cyclin dependent kinases (CDKs) and their interaction with a family of proteins termed cyclins controls progression through the eukaryotic cell cycle. The coordinate activation and inactivation of different cyclin/CDK complexes is necessary for normal progression through the cell cycle. Several inhibitors of cell cycle signalling are under development. For instance, examples of cyclin dependent kinases, including CDK2, CDK4, and CDK6 and inhibitors for the same are described in, for instance, Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

In one embodiment, the cancer treatment method of the claimed invention includes the co-administration of Compound A and at least one anti-neoplastic agent, such as one selected from the group consisting of anti-microtubule agents, platinum coordination complexes, alkylating agents, antibiotic agents, topoisomerase II inhibitors, antimetabolites, topoisomerase I inhibitors, hormones and hormonal analogues, signal transduction pathway inhibitors, non-receptor tyrosine kinase angiogenesis inhibitors, immunotherapeutic agents, proapoptotic agents, and cell cycle signaling inhibitors.

Compound A of this invention is useful as an inhibitor of AKT, in the treatment of cancer and arthritis in mammals, particularly humans, in need thereof.

The method of this invention of treating cancer and arthritis in mammals, including humans, comprises administering to a subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of Compound A of the present invention.

The invention also provides for the use of Compound A in the manufacture of a medicament for use in therapy.

The invention also provides for the use of Compound A in the manufacture of a medicament for use as an AKT inhibitor.

The invention also provides for the use of Compound A in the manufacture of a medicament for use in treating cancer.

The invention also provides for the use of Compound A in the manufacture of a medicament for use in treating arthritis.

The invention also provides for a pharmaceutical composition for use in the treatment of cancer which comprises Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

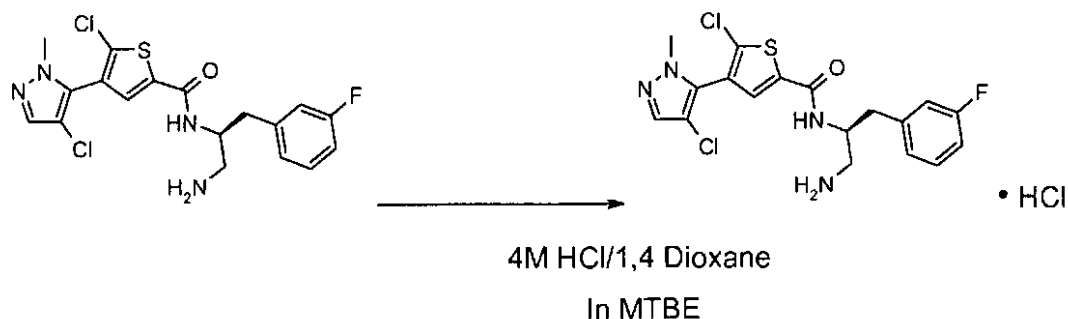
The invention also provides for a pharmaceutical composition for use in the treatment of arthritis which comprises Compound A and a pharmaceutically acceptable carrier.

The following examples further illustrate the present invention. The examples are not intended to limit the scope of the invention as defined hereinabove and as claimed below.

### EXAMPLE 1

Preparation of: Crystalline

*N*-{(1*S*)-2-Amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride



Amorphous *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide free base is prepared as described in International Application No. PCT/US08/053269. 1 mL of methyl *t*-butyl ether (MTBE) is

added to a vial containing 50.8 mg of amorphous *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide free base. Most of the solid dissolved. After addition of the HCl acid (1 eq., 29.7mL of 4M HCl in 1,4-dioxane) to the reaction mixture, a white solid  
5 material crashed out quickly at room temperature. An aliquot of the reaction mixture was analyzed by polarized light microscopy (PLM) and the solid was found to be amorphous. The slurry was then heated to 40° C with magnetic stirring to dissolve most of the solid material. The thin slurry was stirred at 40° C overnight, and then cooled from 40° C to 25° C. A thick white slurry formed. An aliquot of the reaction mixture was analyzed by  
10 polarized light microscopy (PLM) and the solid was found to be crystalline. The white solid was collected by vacuum filtration, and then dried at 50° C overnight. The product was determined be a crystalline solid by the Powder X-Ray Diffraction (PXRD) pattern depicted in Figure 1.

15 **Instrument:** Rigaku Miniflex II, Serial DD02652

**Key Operating Parameters:**

Method Normal Run

The sample is scanned using the following parameters:

20 Scan range: 2-40 degrees two-theta

Generator power: 30kV, 15mA

Radiation Source: Cu KAlpha

Scan mode: FT

Count time: 1.0 seconds

25 Step width: 0.020 degrees two-theta per step

Scan axis: 2theta/theta

Incident Beam optics: ±2.5° divergence angle soller slit, 1.25 degree divergent slit, 0.3mm RecSlit, 1.25 degrees anti-scatter slit

Diffracted Beam optics: fixed slits (MiniFlex II), ±2.5° soller slits

30 Detector Type: Rigaku MiniFlex II SC (Scintillator Counter)

The sample is packed into a zero background sample holder (100µm indent) and gently flattened using a glass slide.

35

EXAMPLE 2

Preparation of: Crystalline

*N*-{(1*S*)-2-Amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride

5

5 mL of MTBE was added to 213.9 mg of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide amorphous free-base (0.500 mMol.). The mixture was heated to 40° C with magnetic stirring for 1 hour. A solution of 4M HCl in 1,4-dioxane (1 eq; 125.1 uL) was added in four equal portions. After addition of the first portion (0.25 eq), the mixture was heated to 42° C and 1 mL of acetonitrile was added to dissolve all of the solid material. After the remainder of the HCl solution was added, some solid material appeared. The slurry was stirred at 42° C for 4 hours, then was cooled slowly to 22° C overnight with 90 minute holds at 35° C, 30° C, and 25° C. The white solid material was filtered and dried at 50° C under vacuum with a slow nitrogen bleed overnight. The yield was 73.6% (0.3685 mmol; 170.90 mg) of the HCl salt. The solid was found to be 1:1 stoichiometric HCl salt by ion chromatography, and to be crystalline by the Powder X-Ray Diffraction (PXRD) pattern depicted in Figure 2 and as characterized by diffraction peaks below, and to have a melting point of 211° C.

10

15

20

PXRD peaks (values given in degrees two-theta with d-spacing in parenthesis):

25

|            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| 7.2(12.20) | 14.4(6.16) | 17.9(4.94) | 18.5(4.79) | 20.8(4.26) |
| 21.5(4.12) | 22.4(3.96) | 22.9(3.88) | 23.7(3.75) | 24.5(3.63) |
| 24.7(3.61) | 25.1(4.12) | 25.7(3.46) | 27.3(3.26) | 28.2(3.16) |
| 28.8(3.10) | 30.4(2.94) | 32.4(2.76) | 32.7(2.73) | 35.2(2.55) |
| 36.1(2.48) | 40.0(2.25) | 41.3(2.18) | 41.7(2.16) |            |

**Instrument:** PANalytical X'Pert-Pro MPD with Johansson K $\alpha$ 1 monochromator, using X'Celerator detector

30

**Key Operating Parameters:**

Radiation: Cu (K $\alpha$ 1), 1.540598 angstroms (monochromatic)  
Detector: X'Celerator  
Tension: 45 kV  
5 Current: 40 mA  
Start angle: 2.0° 2 $\theta$   
End angle: 52.0° 2 $\theta$   
Step size: 0.02°  
Time/step: 40.0 sec  
10 Scan speed: 0.05°/sec  
Incident beam: 2° fixed anti-scatter slit, and programmable divergence slit  
Diffracted beam: 0.02 rad soller slit, and programmable anti-scatter slit  
Samples prepared on silicon zero background sample holder.

15

**EXAMPLE 3**

Preparation of: Amorphous

*N*-{(1*S*)-2-Amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-  
pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride

20

The hydrochloride salt of *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide prepared generally as described in Example 96 of International Application No. PCT/US2008/053269, having an International Filing date of February 7, 2008, and having International Publication  
25 Number WO/2008/098104 and an International Publication Date of August 14, 2008, which generally states that the free base compound, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide, is treated with 4M HCl in dioxane and after 5 min, the solution is concentrated and dried under vacuum to afford *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-  
30 fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride, yielded an amorphous solid as indicated by the Powder X-Ray Diffraction (PXRD) pattern depicted in Figure 3.

Instrument: Rigaku Miniflex II, Serial DD02652

Key Operating Parameters:

Method Normal Run

- 5
- The sample is scanned using the following parameters:  
Scan range: 2-40 degrees two-theta  
Generator power: 30kV, 15mA  
Radiation Source: Cu KAlpha  
Scan mode: FT
- 10
- Count time: 1.0 seconds  
Step width: 0.020 degrees two-theta per step  
Scan axis: 2theta/theta  
Incident Beam optics: ±2.5° divergence angle soller slit, 1.25 degree divergent slit, 0.3mm RecSlit, 1.25 degrees anti-scatter slit
- 15
- Diffracted Beam optics: fixed slits (MiniFlex II), ±2.5° soller slits  
Detector Type: Rigaku MiniFlex II SC (Scintillator Counter)

The sample is packed into a glass sample holder and gently flattened using a glass slide.

20

EXAMPLE 4

Tablet Composition

Lactose, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate and crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride are blended in the proportions shown in Table 1 below. The blend is then compressed into tablets.

25

Table 1

| INGREDIENT                                                                                                                                                                 | mg.  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| crystalline <i>N</i> -{(1 <i>S</i> )-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride | 8.45 |
| microcrystalline cellulose                                                                                                                                                 | 112  |
| lactose                                                                                                                                                                    | 70   |
| sodium starch glycolate                                                                                                                                                    | 8    |
| magnesium stearate                                                                                                                                                         | 2    |

EXAMPLE 5

Injectable Parenteral Composition

An injectable form for administering the active ingredient is produced by stirring 5.0 mg. of crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in 1.0 ml. of normal saline.

EXAMPLE 6

Hygroscopicity

10

Crystalline

Crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride made generally according to Example 1, and confirmed to be crystalline by PXRD, was tested using a VTI instrument SGA 100 using the following method.

15

Sample Preparation:

|                              |           |    |           |
|------------------------------|-----------|----|-----------|
| Solvent:                     | Water     |    |           |
| Drying Temp (°C):            | No drying |    |           |
| Experiment Temp (°C):        | 25        |    |           |
| Max Equilibrium Time (min)   | 240       |    |           |
| Equilibrium Criteria (wt %): | 0.0025    | in | 10 min    |
| Data Logging Interval (min): | 2         | or | 0.01 wt % |

20

There were 24 Relative Humidity steps used. The Relative Humidity at each step is as follows.

25

1 – 40; 2 – 50; 3 – 60; 4 – 70; 5 – 80; 6 – 90; 7 – 80; 8 – 70; 9 – 60; 10 – 50;  
11 – 40; 12 – 30; 13 – 20; 14 – 10; 15 – 5; 16 – 10; 17 – 20; 18 – 30; 19 – 40;  
20 – 50; 21 – 60; 22 – 70; 23 – 80; and 24 – 90.

30

The weight increase of the compound was less than 1% w/w moisture, indicating the compound has a low level of hygroscopicity.

## Amorphous

In a separate experiment on a different day, amorphous *N*-{[(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride (confirmed to be amorphous by PXRD), was tested using a VTI instrument SGA 100 using the following method.

## Sample Preparation:

|                              |                            |
|------------------------------|----------------------------|
| Solvent:                     | Water                      |
| Drying Temp (°C):            | 60                         |
| Heating Rate (°C/min):       | 1                          |
| Max Drying Time (min):       | 120                        |
| Experiment Temp (°C):        | 25                         |
| Max Equilibrium Time (min)   | 300                        |
| Equilibrium Criteria (wt %): | 0.0025      in      10 min |
| Data Logging Interval (min): | 2      or      0.01 wt %   |

There were 19 Relative Humidity steps used. The Relative Humidity at each step is as follows.

1 – 0; 2 – 10; 3 – 20; 4 – 30; 5 – 40; 6 – 50; 7 – 60; 8 – 70; 9 – 80; 10 – 90;  
11 – 80; 12 – 70; 13 – 60; 14 – 50; 15 – 40; 16 – 30; 17 – 20; 18 – 10; and 19 – 0.

The weight increase of the compound was more than 18% w/w moisture, indicating the compound has a high level of hygroscopicity.

While the preferred embodiments of the invention are illustrated by the above, it is to be understood that the invention is not limited to the precise instructions herein disclosed and that the right to all modifications coming within the scope of the following claims is reserved.

What is claimed is:

1. *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form.

2. A pharmaceutical composition comprising *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

3. A process for preparing a pharmaceutical composition containing a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of claim 1, which process comprises bringing the compound of claim 1 into association with a pharmaceutically acceptable carrier.

4. A method of treating or lessening the severity of a disease or condition selected from: cancer and arthritis, in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

5. The method of claim 4 wherein the mammal is a human.

6. The method according to claim 5 wherein said cancer is selected from: brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, colon, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma and thyroid.

7. Use of a compound of claim 1 in the manufacture of a medicament for use in treating or lessening the severity of a disease or condition selected from cancer and arthritis.

8. The method of inhibiting Akt activity in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

9. The method of claim 8 wherein the mammal is a human.

10. A method of treating cancer in a mammal in need thereof, which comprises: administering to such mammal a therapeutically effective amount of

- 5           a) a compound of claim 1; and  
          b) at least one anti-neoplastic agent.

11. The method claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is selected from the group consisting essentially of anti-microtubule agents, platinum  
10 coordination complexes, alkylating agents, antibiotic agents, topoisomerase II inhibitors, antimetabolites, topoisomerase I inhibitors, hormones and hormonal analogues, signal transduction pathway inhibitors; non-receptor tyrosine kinase angiogenesis inhibitors; immunotherapeutic agents; proapoptotic agents; and cell cycle signaling inhibitors.

12. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is an anti-microtubule agent selected from diterpenoids and vinca alkaloids.

13. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a diterpenoid.

14. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a vinca alkaloid.

15. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a platinum coordination complex.

16. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is paclitaxel, carboplatin, or vinorelbine.

17. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is paclitaxel.

18. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is carboplatin.

19. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is vinorelbine.

20. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a  
5 signal transduction pathway inhibitor.

21. The method of claim 20, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a growth factor receptor kinase selected from the group consisting of VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, and c-fms.  
10

22. The method of claim 20, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a serine/threonine kinase selected from the group consisting of rafk, akt, and PKC-zeta.

23. The method of claim 20, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a serine/threonine kinase selected from the src family of kinases.  
15

24. The method of claim 23, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of c-src.  
20

25. The method of claim 20, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of Ras oncogene selected from inhibitors of farnesyl transferase and geranylgeranyl transferase.

26. The method of claim 20, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a serine/threonine kinase selected from the group consisting of PI3K.  
25

27. The method of claim 10, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a cell cycle signaling inhibitor.  
30

28. The method of claim 27, wherein the cell cycle signaling inhibitor is selected from inhibitors of the group CDK2, CDK4, and CDK6.

29. A pharmaceutical combination as claimed in claim 10 for use in therapy.  
35

30. The use of a pharmaceutical combination as claimed in claim 10 for the preparation of a medicament useful in the treatment of cancer.

31. The method according to claim 5 wherein said cancer is selected from:

5 brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, inflammatory breast cancer, Wilm's tumor, Ewing's sarcoma, Rhabdomyosarcoma, ependymoma, medulloblastoma, colon, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma, osteosarcoma, giant cell tumor of bone, thyroid,

10 Lymphoblastic T cell leukemia, Chronic myelogenous leukemia, Chronic lymphocytic leukemia, Hairy-cell leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, Chronic neutrophilic leukemia, Acute lymphoblastic T cell leukemia, Plasmacytoma, Immunoblastic large cell leukemia, Mantle cell leukemia, Multiple myeloma Megakaryoblastic leukemia, multiple myeloma, acute megakaryocytic  
15 leukemia, promyelocytic leukemia, Erythroleukemia,

malignant lymphoma, hodgkins lymphoma, non-hodgkins lymphoma, lymphoblastic T cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, follicular lymphoma,

neuroblastoma, bladder cancer, urothelial cancer, lung cancer, vulval cancer, cervical cancer, endometrial cancer, renal cancer, mesothelioma, esophageal cancer,  
20 salivary gland cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, nasopharangeal cancer, buccal cancer, cancer of the mouth, GIST (gastrointestinal stromal tumor) and testicular cancer.

32. A method of treating or lessening the severity of cancer in a mammal in  
25 need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of: *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form.

33. The method of claim 32 wherein the mammal is a human.

34. The method of claim 5 wherein the compound is administered orally.

35. The method of claim 5 wherein the compound is administered parenterally.

36. A method of treating or lessening the severity of cancer in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a composition of claim 2

5 37. The method of claim 36 wherein the mammal is a human.

38. The method of claim 37 wherein the compound is administered orally.

10 39. The method of claim 37 wherein the compound is administered parenterally.

40. The method according to claim 37 wherein said cancer is selected from: brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, inflammatory breast cancer, Wilm's tumor, Ewing's  
15 sarcoma, Rhabdomyosarcoma, ependymoma, medulloblastoma, colon, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma, osteosarcoma, giant cell tumor of bone, thyroid,

Lymphoblastic T cell leukemia, Chronic myelogenous leukemia, Chronic lymphocytic leukemia, Hairy-cell leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute  
20 myelogenous leukemia, Chronic neutrophilic leukemia, Acute lymphoblastic T cell leukemia, Plasmacytoma, Immunoblastic large cell leukemia, Mantle cell leukemia, Multiple myeloma Megakaryoblastic leukemia, multiple myeloma, acute megakaryocytic leukemia, promyelocytic leukemia, Erythroleukemia,

malignant lymphoma, hodgkins lymphoma, non-hodgkins lymphoma,  
25 lymphoblastic T cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, follicular lymphoma, neuroblastoma, bladder cancer, urothelial cancer, lung cancer, vulval cancer, cervical cancer, endometrial cancer, renal cancer, mesothelioma, esophageal cancer, salivary gland cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, nasopharangeal cancer, buccal cancer, cancer of the mouth, GIST (gastrointestinal stromal tumor) and testicular  
30 cancer.

41. Crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride of claim 1  
having characteristic diffraction peaks at  $14.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  and  $32.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  in an Powder X-  
35 Ray Diffractogram using Cu K $\alpha$  radiation.

42. Crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride having the characteristic diffraction peaks recited in claim 41 and having characteristic diffraction peaks at  $25.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  and  $25.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  in the Powder X-Ray Diffractogram using Cu K $\alpha$  radiation.

43. Crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride having the characteristic diffraction peaks recited in claim 42 and having characteristic diffraction peaks at  $21.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  and  $20.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  in the Powder X-Ray Diffractogram using Cu K $\alpha$  radiation.

44. A pharmaceutical composition comprising crystalline *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorophenyl)methyl]ethyl}-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride having the characteristic diffraction peaks recited in claim 41 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

45. A method of treating or lessening the severity of cancer in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a composition of claim 44

46. The method of claim 45 wherein the mammal is a human.

47. The method of claim 46 wherein the compound is administered orally.

48. The method of claim 46 wherein the compound is administered parenterally.

49. The method according to claim 46 wherein said cancer is selected from: brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, inflammatory breast cancer, Wilm's tumor, Ewing's sarcoma, Rhabdomyosarcoma, ependymoma, medulloblastoma, colon, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma, osteosarcoma, giant cell tumor of bone, thyroid,

- Lymphoblastic T cell leukemia, Chronic myelogenous leukemia, Chronic lymphocytic leukemia, Hairy-cell leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, Chronic neutrophilic leukemia, Acute lymphoblastic T cell leukemia, Plasmacytoma, Immunoblastic large cell leukemia, Mantle cell leukemia,
- 5 Multiple myeloma Megakaryoblastic leukemia, multiple myeloma, acute megakaryocytic leukemia, promyelocytic leukemia, Erythroleukemia,
- malignant lymphoma, hodgkins lymphoma, non-hodgkins lymphoma, lymphoblastic T cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, follicular lymphoma,
- neuroblastoma, bladder cancer, urothelial cancer, lung cancer, vulval cancer,
- 10 cervical cancer, endometrial cancer, renal cancer, mesothelioma, esophageal cancer, salivary gland cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, nasopharyngeal cancer, buccal cancer, cancer of the mouth, GIST (gastrointestinal stromal tumor) and testicular cancer.

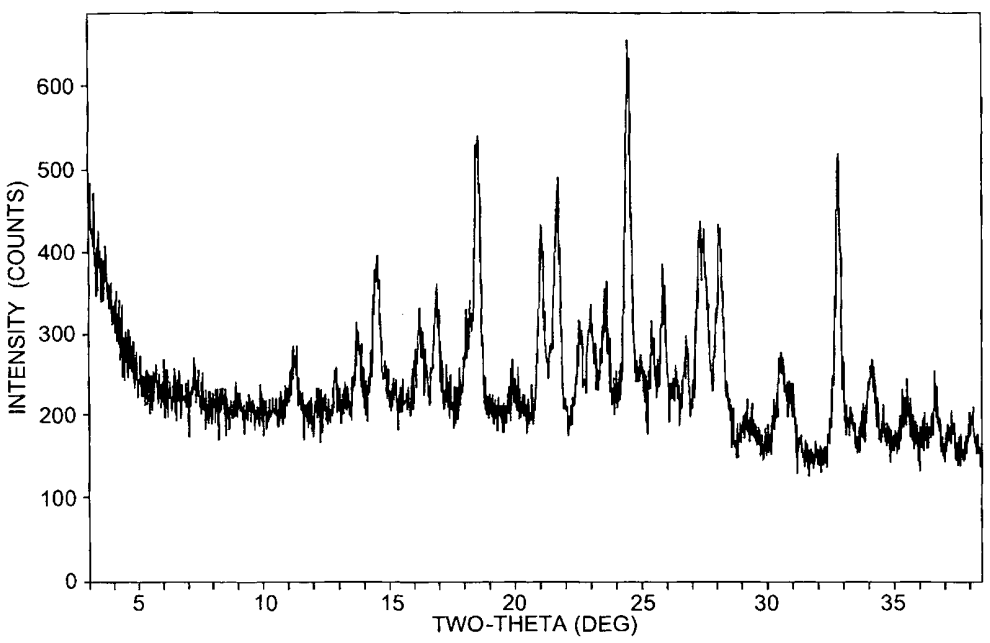


**FIG. 1**

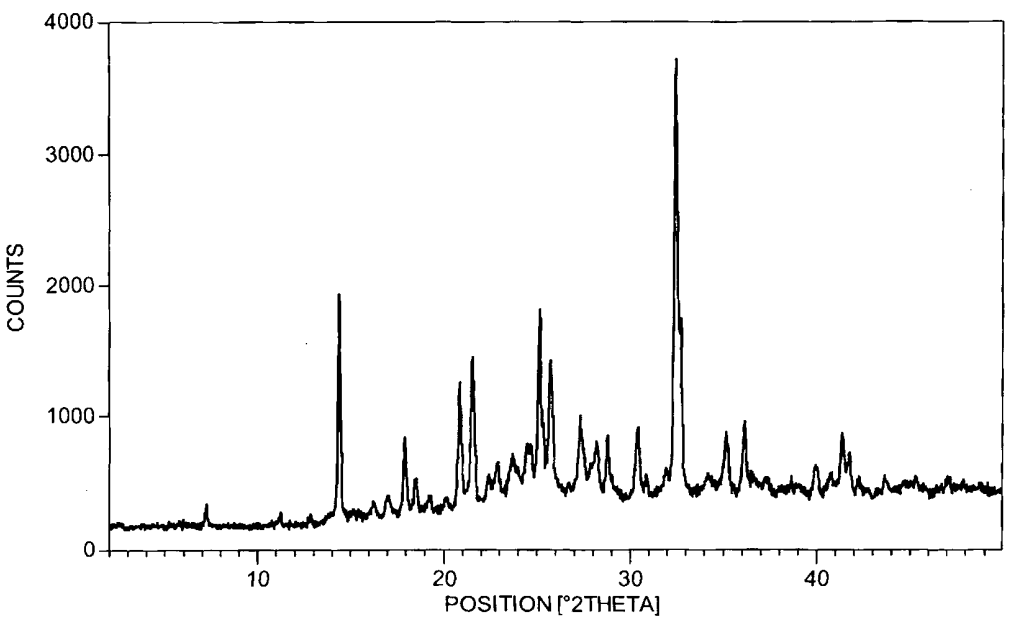


**FIG. 2**

25

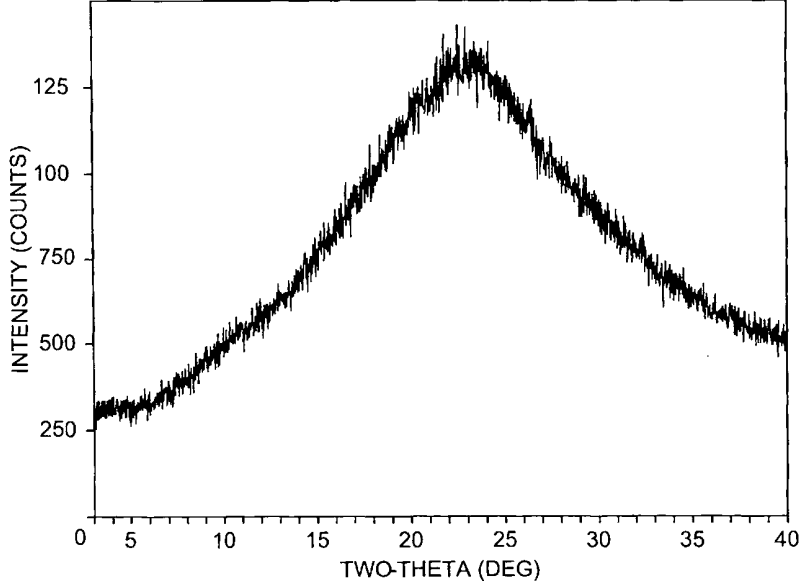


**FIG. 3**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/22323

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A61K 31/381 (2010.01)<br>USPC - 549/72<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC(8): A61K 31/381 (2010.01)<br>USPC - 549/72<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC - 549/1, 29, 30; 514/183, 359, 366, 403, 405, 430, 438, 448, 706, 740, 741, 747; 568/77; IPC(8) - A61K 31/33, 31/38, 31/41, 31/025, 31/381, 31/415; C07D 333/02 (2010.01); Term search-- see search terms below<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>USPTO PubWEST(USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Dialogweb (344, 347, 348, 349, 371, 652, 654, 345, 351, 315, 35, 440, 155); USPTO online search; Google Scholar; Search terms: \$thlophenecarboxamide, cancer, arthritis, fluorophenyl\$, \$diazole, pyrazole, pyrazolyl, pyrazol-5-yl, 3-fluorophenyl\$, 3-fluorobenzyl\$, 3-fluorophenylalkyl\$, inhibitor, kinase, fluoro |                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 7,074,801 B1 (YOSHIDA, et al.) 11 July 2006 (11.07.2006), col 1, ln 14-16; col 2, ln 14-19; col 2, ln 27-33; col 510, ln 18-32, Example 447; col 738, ln 25-30, Example 869; col 794, ln 10-28, Example 989                                   | 1-49                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 2006/0014816 A1 (ARNOLD, et al.) 19 January 2006 (19.01.2006), para [0002]-[0004], [0362], Example 144                                                                                                                                        | 1-49                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 2006/0074119 A1 (ANDREWS, et al.) 06 April 2006 (06.04.2006), para [0001]-[0004], [0469], Example 15                                                                                                                                          | 1-49                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 7,157,456 B2 (STRAUB, et al.) 02 January 2007 (02.01.2007), col 2, ln 33-50; col 21, ln 25-35                                                                                                                                                 | 1-49                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 7,034,049 B1 (PEVARELLO, et al.) 25 April 2006 (25.04.2006), col 2, ln 13-33; col 6, ln 45-48; col 10, ln 47-48, compound 142                                                                                                                 | 1-49                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 6,982,279 B2 (PEUKERT, et al.) 03 January 2006 (03.01.2006), col 9, ln 20-26; col 19, ln 12-16, compound 9                                                                                                                                    | 1-49                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 5,369,124 A (ELBE, et al.) 29 November 1994 (29.11.1994), col 2, ln 29-31; col 9, ln 12-15, Example 2                                                                                                                                         | 1-49                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 2008/0027044 A1 (LEWIS, et al.) 31 January 2008 (31.01.2008), para [0016], Claim 24, Compound 18                                                                                                                                              | 1-49                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | "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                                              |                       |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | "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                                                                     |                       |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | "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 |                       |
| "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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |                       |
| "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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |
| Date of the actual completion of the international search<br>15 March 2010 (15.03.2010)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report<br><b>09 APR 2010</b>                                                                                                                                                                         |                       |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br><br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774                                                                                                                                                   |                       |

26

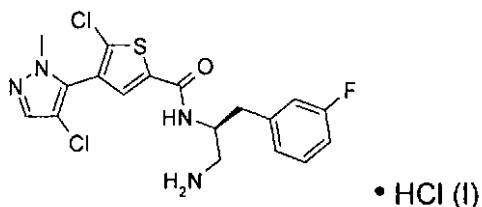
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 10/22323

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                             |                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                          | Relevant to claim No. |
| A                                                     | US 2008/0171741 A1 (WROBLESKI, et al.) 17 July 2008 (17.07.2008), para [0007], [0368], Table 7, Example 174 | 1-49                  |

**Hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida CRISTALINO**

Esta invención se refiere a un compuesto inhibidor de la proteína quinasa B (en adelante PKB/Akt, PKB ó AKT) mejorado, la sal hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina. El compuesto está representado por la Estructura I:



El compuesto de esta invención es útil como inhibidor de la actividad de AKT, y en el tratamiento del cáncer y la artritis.

10

**Breve descripción de los dibujos**

Figura – 1 La Figura 1 representa un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD, en inglés) de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina.

Figura – 2 La Figura 2 representa un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina.

Figura – 3 La Figura 3 representa un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma amorfa.

20

**Descripción Detallada de la Invención**

La *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida es un compuesto que se describe y reivindica, junto con sus sales farmacéuticamente aceptables, por ser útil como inhibidor de la actividad de AKT, particularmente en el tratamiento del cáncer y la artritis, en la Solicitud Internacional N° PCT/US08/053269, que tiene de fecha de presentación internacional el 7 de febrero de 2008; Número de Publicación Internacional WO 08/098104, y una fecha de Publicación Internacional del 14 de agosto de 2008 (compuesto del Ejemplo 96). La entera descripción de la cual se incorpora por la presente memoria por referencia. La Solicitud Internacional N° PCT/US08/053269 describe la preparación del hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida. Sin embargo, la forma hidrocloreto preparada

30

por el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 de la Solicitud Internacional N° PCT/US08/053269 es amorfa.

Se ha encontrado ahora que la sal hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se puede preparar en forma cristalina, y que la forma cristalina tiene numerosas ventajas sobre el ácido libre y otras formas salinas, incluyendo la forma de hidrocloreto amorfa. La forma cristalina del hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se formula más fácilmente en formas de dosificación farmacéuticas, particularmente comprimidos, y tiene una estabilidad química mejorada. La forma cristalina es una forma anhidra no higroscópica, y exhibe una buena solubilidad en medios biorrelevantes. La forma amorfa es higroscópica.

Aunque el compuesto libre es sumamente útil como inhibidor de la actividad de AKT, particularmente en el tratamiento del cáncer y la artritis, la forma cristalina de la sal hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida tiene ventajas añadidas.

El compuesto de esta invención, hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina (de aquí en adelante - "Ingrediente Activo" o "Compuesto A"), es útil como inhibidor de la actividad de AKT, particularmente en el tratamiento del cáncer y la artritis. El Ingrediente Activo se puede administrar en una forma de dosificación convencional preparada combinando el Ingrediente Activo con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable convencional, de acuerdo con técnicas fácilmente conocidas por los expertos en la técnica, tales como las descritas en la Solicitud Internacional N° PCT/US08/053269.

De manera adecuada, la presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina, como Ingrediente Activo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El Compuesto A de esta invención se puede administrar por vías de administración orales, parenterales, intradérmicas o tópicas. El término parenteral, como se emplea en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal e intraperitoneal. Se prefiere de manera general la administración oral. El Compuesto A se puede formular en formas de dosificación apropiadas para cada vía de

administración, que incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla, de manera general, con al menos un diluyente inerte. Las formas de dosificación orales pueden comprender también, como es de práctica normal, sustancias adicionales distintas a diluyentes inertes, p.ej., agentes lubricantes, deslizantes y antioxidantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de administración pueden también comprender agentes amortiguadores. Los comprimidos y píldoras se pueden preparar adicionalmente para una liberación sostenida.

Las preparaciones acordes con esta invención para administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles, aunque se pueden emplear suspensiones o emulsiones no acuosas. Tales formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, osmóticos, amortiguadores, emulsionantes y dispersantes. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene las bacterias, incorporando agentes de esterilización a las composiciones, irradiando las composiciones, o calentando las composiciones.

Las dosis del Ingrediente Activo de la presente invención en una unidad de dosificación farmacéutica como la descrita anteriormente serán una cantidad eficaz, seleccionada preferiblemente del intervalo de 0,001-100 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente 0,001-50 mg/kg. Cuando se trata un paciente humano necesitado de la inhibición de AKT, necesitado de un tratamiento para el cáncer, necesitado de un tratamiento para la artritis, la dosis seleccionada se administra preferiblemente entre 1-6 veces al día, por vía oral o por vía parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección y continuamente por infusión. Las formas de dosificación oral para administración a seres humanos contienen preferiblemente de 0,05 a 3500 mg de Ingrediente Activo, lo más preferiblemente de 0,5 a 1.000 mg de Ingrediente Activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosificaciones menores. Sin embargo, también puede usarse la administración parenteral, a dosis superiores, cuando sea seguro y conveniente para el paciente. Las dosificaciones anteriores se refieren a la cantidad preferida del Ingrediente Activo expresada como ácido libre.

Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y la separación de las dosificaciones individuales del Ingrediente Activo estarán determinadas por la naturaleza y la extensión de la dolencia que se trata, la forma, la vía y el sitio de administración, y el paciente particular que se trata, y que tales óptimos pueden ser determinados por técnicas convencionales. Un experto en la técnica también apreciará

que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis del Ingrediente Activo dadas al día durante un número definido de días, puede ser determinado por los especialistas en la técnica usando ensayos convencionales de determinación del curso de tratamiento.

5           Hablando en términos generales, el compuesto de esta invención se prepara resolviendo la base libre, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, en un disolvente orgánico apropiado, tal como éter metil-*t*-butílico (MTBE), añadiendo después a esta disolución HCl, por ejemplo, HCl 4M en dioxano, con calentamiento, por ejemplo a 42° C durante 4 horas.

10       La disolución se deja enfriar y el compuesto de esta invención se separa por filtración y se seca, por ejemplo, se seca a vacío o se seca por aire a una temperatura elevada.

Los disolventes orgánicos están disponibles en la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin.

15       Como el compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención es activo como inhibidor de AKT, exhibe utilidad terapéutica en el tratamiento del cáncer y la artritis.

20       Convenientemente, la presente invención se refiere a un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer seleccionado entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroideo,

25       leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia,

30       linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,

neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico,

cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.

Como se describe en la PCT/US2008/053269, el compuesto de esta invención preparado como en la PCT/US2008/053269 se sometió a ensayos de actividad, de manera general, de acuerdo con los ensayos para la enzima AKT descritos en la PCT/US2008/053269, y, en al menos una ejecución experimental, exhibió un valor de pIC50 igual a 9,0 contra la AKT1 de longitud completa; igual a 8,0 contra la AKT2 de longitud completa; e igual a 8,8 contra la AKT3 de longitud completa.

Por el término "tratamiento" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se entiende terapia terapéutica. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto está en alto riesgo de desarrollar cáncer, o cuando un sujeto se ha expuesto a un carcinógeno.

Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" y derivados de la misma significa aquella cantidad de un profármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se desea, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" y derivados de la misma significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Mediante el término "co-administrar" y derivados del mismo, como se usa en la presente memoria, se pretende indicar la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada del Compuesto A y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, conocidos por ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento de radiación, o por ser útiles en el tratamiento de la artritis. La expresión otro u otros ingredientes activos, como se usa en este documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento de cáncer o artritis. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, en el tratamiento de cáncer de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un especialista en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Son ejemplos de ingrediente o ingredientes activos adicionales (agente antineoplásico) para uso en combinación o co-administración con el Compuesto A de la presente invención los agentes quimioterapéuticos.

Los agentes anti-microtubulares o antimitóticos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G<sub>2</sub>/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad  $\beta$ -tubulina de los microtúbulos, por medio de su unión a esta proteína. Entonces, parece ser que se inhibe el desensamblaje de la proteína, deteniéndose la mitosis y produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 13-éster de 4,10-diacetato 2-benzoato de 5 $\beta$ ,20-epoxi-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y

está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de terpenos que recibe el nombre de taxanos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiéndose de esta manera el crecimiento de células cancerosas. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Como revisión de la síntesis y actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

El paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et. al., Nature, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel reprime la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) de manera relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración límite (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

El docetaxel, 13-éster de N-*tert*-butil éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina con 4-acetato 2-benzoato de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución inyectable denominada TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído a partir de las acículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por

consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizar para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

5 La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible en el mercado con el nombre VELBAN®, como una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento de cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos.

10 La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado con el nombre ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos mielosupresores y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R\*,R\*)-2,3-dihidroxitbutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada, como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de fase que interaccionan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el DNA causando efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminadichloroplatino, está disponible en el mercado con el nombre PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y en cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de la dosis principales

del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, está disponible en el mercado con el nombre PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la represión de la médula ósea.

Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el DNA a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esta alquilación altera la función del ácido nucleico produciendo muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalan y clorambucilo; alquil sulfonatos tales como busulfan; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, el 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

El melfalan, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos con el nombre ALKERAN®. El melfalan está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalan.

El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

El busulfan, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre MYLERAN®. El busulfan está indicado

para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfan.

La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado con el nombre BiCNU®. La carmustina  
5 está indicada para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está  
10 disponible en el mercado como viales individuales de material con el nombre DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

15 Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, esta acción produce complejos de ADN estables o roturas de cadena, que alteran la función habitual de los ácidos nucleicos ocasionando muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas  
20 tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en una formulación inyectable con el nombre COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios  
25 limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

La daunorubicina, hidrocloreto de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftaceno  
30 diona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable liposomal con el nombre DAUNOXOME® o como un inyectable con el nombre CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

La doxorubicina, hidrocloreto de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- $\alpha$ -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolol, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-nafta-  
35

cenodiona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable con el nombre RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G<sub>2</sub> del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y posteriormente se produce muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas con el nombre VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y de cánceres no microcíticos de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre VUMON® y comúnmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis de ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina, limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, no continúa la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolito incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecarptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado con el nombre CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purine-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purine-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la

fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La tioguanina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, aparecen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monohidrocloreto de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero  $\beta$ ), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio del bloqueo de la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-[4[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecan, topotecan y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

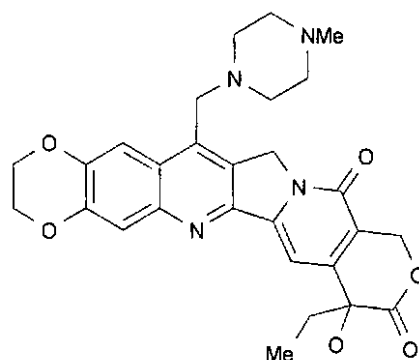
El irinotecan HCl, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-

3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

El irinotecan es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I – ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables en la doble cadena producidas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN: irinotecan o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecan está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecan HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

El topotecan HCl, monohidrocloruro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecan es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I – ADN e impide el religamiento de roturas de cadenas sencillas producidas por la Topoisomerasa I en respuesta a una tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer microcítico de pulmón. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecan HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

También es de interés el derivado de camptotecina de la fórmula A mostrada a continuación, actualmente en desarrollo, incluyendo la mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



conocidos por el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Estos compuestos, así como los compuestos relacionados, se describen, incluyendo métodos para su fabricación, en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y

en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 08/977.217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

Ciertas hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, en los que existe una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos de hormonas útiles en el tratamiento de cánceres incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfomas malignos y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 $\alpha$ -reductasas tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento de carcinomas de mama dependientes de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o de hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y leuprolida.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasas asociadas a receptores, de tirosina quinasas no asociadas a receptores, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3 quinasas, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Varias proteína tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Estas proteína tirosina quinasas pueden clasificarse en sentido amplio como quinasas asociadas a receptores y no asociadas a receptores.

Las tirosina quinasas asociadas a receptores son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasas asociadas a receptores están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan

5 receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que una activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, una actividad aberrante de un receptor de factor de crecimiento quinasa, por ejemplo, por sobre-expresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de estas quinasas se ha asociado con el

10 crecimiento maligno de tejidos. Por consiguiente, los inhibidores de estas quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento de cánceres. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFr),

15 tirosina quinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y dominios de homología al factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento semejante a insulina-I (IGFI), factor estimulador de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de

20 receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, N° 2 Febrero de 1997; y Loftis,

25 F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, London.

Las tirosina quinasas que no son quinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no asociadas a receptores. Las tirosina quinasas no asociadas a receptores para uso en la presente invención, que son dianas

30 o dianas potenciales de fármacos anticancerosos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa Brutons y Bcr-Abl. Se describen estas quinasas no asociadas a receptores y agentes que inhiben la función de tirosinas quinasas no asociadas receptores en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B.,

35 Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que impiden la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo la subunidad p85 de PI3-K, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Se describen dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el cáncer en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Inhibidores de Serina/Treonina Quinasas incluyendo bloqueantes de la cascada de la quinasa MAP que incluyen bloqueantes de quinasas Raf (rafk), Quinasa Regulada por Mitógenos o por señales Extracelulares (MEK) y Quinasas Reguladas por señales Extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de la proteína quinasa C incluyendo bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Quinasas de la familia I $\kappa$ B (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de la quinasa akt, y quinasas asociadas a receptores de TGF beta. Estas Serina/Treonina quinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27 Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de Estados Unidos N° 6.268.391; y Martinez-lacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

También pueden ser útiles en la presente invención inhibidores de los miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3 quinasa, incluyendo los bloqueantes de la PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku. Estas quinasas se describen en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545,

También son de interés en la presente invención inhibidores de la señalización de mioinositol tales como bloqueantes de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Estos inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London.

Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogen Ras. Estos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesil transferasa, geranil-geranil transferasa, y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido,

ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen el mutante ras de tipo silvestre, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. La inhibición del oncogén Ras se describe en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000),  
 5 Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion en Lipidology. 9 (2) 99 – 102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales anticuerpos antagonistas de la unión de ligandos de quinasas asociadas a receptores. Este grupo de inhibidores de la ruta de  
 10 transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de tirosina quinasas asociadas a receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast  
 15 cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast Cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

En la presente invención también pueden ser útiles inhibidores de la  
 20 angiogénesis que no son quinasas asociadas a receptores. Anteriormente se han descrito los inhibidores de la angiogénesis relacionados VEGFR y TIE2 en relación con inhibidores de la transducción de señales (los dos receptores son tirosina quinasas asociadas a receptores). La angiogénesis en general está asociada con la señalización erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y  
 25 EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de tirosina quinasas no asociadas con receptores en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos descritos anticuerpos anti-VEGF que no reconocen a VEGFR (la tirosina quinasa asociada al  
 30 receptor), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña ( $\alpha_v\beta_3$ ) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no-RTK). (Véase Bruns CJ et al (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469).

También pueden ser útiles en la presente invención agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos. Existen varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune. Estas estrategias generalmente están en el campo de las vacunaciones tumorales. La eficacia de las estrategias inmunológicas puede mejorarse en gran medida por medio de la inhibición combinada de rutas de señalización usando un inhibidor de pequeña molécula. Se encuentra una discusión del procedimiento inmunológico/vacuna tumoral contra erbB2/EGFR en Reilly RT et al. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps T.J. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971.

En la combinación de la presente invención también pueden usarse agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2). Ciertos miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de bcl-2 se ha asociado con quimiorresistencia. Ciertos estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a miembros anti-apoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, ciertas estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado tener un efecto clínico beneficioso y ahora están en ensayos de Fase II/III, particularmente el oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. Se describen estas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 en Water JS et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasas denominadas quinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo de células eucariotas. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, se describen ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para los mismos, por ejemplo, en Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

En una realización, el método para el tratamiento de cáncer de la invención reivindicada incluye la coadministración del Compuesto A y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en agentes anti-microtubulares, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes

antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis de tirosinas quinasas no asociadas a receptores, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e  
5 inhibidores de la señalización del ciclo celular.

El Compuesto A de esta invención es útil como inhibidor de AKT, en el tratamiento del cáncer y la artritis en mamíferos, particularmente seres humanos, necesitados del mismo.

El método de esta invención para tratar el cáncer y la artritis en mamíferos,  
10 incluyendo seres humanos, comprende administrar a un paciente necesitado de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A de la presente invención.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

15 La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para uso como inhibidor de AKT.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de  
20 un medicamento para uso en el tratamiento de la artritis.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer que comprende el Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

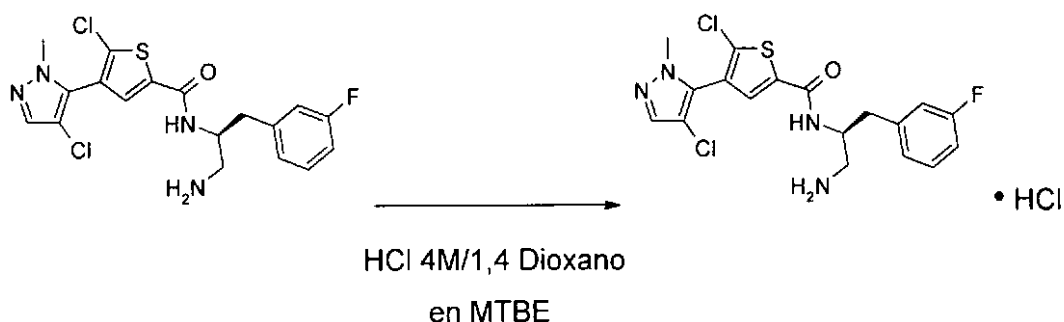
La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en  
25 el tratamiento de la artritis que comprende el Compuesto A y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención definida anteriormente en la presente memoria y reivindicada más adelante.

30 EJEMPLO 1

Preparación de:

Hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



Se prepara la base libre *N*-{[(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida amorfa como se describe en la Solicitud Internacional N° PCT/US08/053269. Se añade 1 ml de éter metil-*t*-butílico (MTBE) a un vial que contiene 50,8 mg de la base libre *N*-{[(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida amorfa. La mayor parte del sólido se disuelve. Después de la adición del ácido HCl (1 eq., 29,7 ml de HCl 4M en 1,4-dioxano) a la mezcla de reacción, precipitó rápidamente un material sólido blanco a temperatura ambiente. Una alícuota de la mezcla de reacción se analizó por microscopía de luz polarizada (PLM) y se encontró que el sólido era amorfo. Después, la suspensión se calentó hasta 40° C con agitación magnética para disolver la mayor parte del material sólido. La fina suspensión se agitó a 40° C durante una noche, y después se enfrió de 40° C a 25° C. Se formó una suspensión blanca espesa. Una alícuota de la mezcla de reacción se analizó por microscopía de luz polarizada (PLM) y se encontró que el sólido era cristalino. El sólido blanco se recogió por filtración a vacío, y después se secó a 50° C durante una noche. Se determinó que el producto era un sólido cristalino por el patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) representado en la Figura 1.

**Instrumento:** Rigaku Miniflex II, Serial DD02652

**Parámetros de Operación Clave:**

Método Normal de Ejecución

La muestra se barre utilizando los siguientes parámetros:

Intervalo de barrido: 2-40 grados dos teta

Potencia del generador: 30kV, 15mA

Fuente de radiación: KAlfa del Cu

Modo de Barrido: FT

Tiempo de Conteo: 1,0 segundos

Anchura de Etapa: 0,020 grados dos teta por etapa

Eje de Barrido: 2teta/teta  
Óptica del haz incidente: ranura soller de ángulo de divergencia  $\pm 2,5^\circ$ , ranura divergente de 1,25 grados, RecSlit de 0,3 mm, ranura anti-dispersión de 1,25 grados  
Óptica del haz difractado: ranuras fijas (MiniFlex II), ranuras soller de  $\pm 2,5^\circ$

- 5 Tipo de detector: Rigaku MiniFlex II SC (Contador Escintilador)
- La muestra se introduce en un contenedor de muestras de fondo cero (100  $\mu\text{m}$  de indentación) y se alisa suavemente usando un portaobjetos de vidrio.

EJEMPLO 2

- 10 Preparación de:
- Hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

- Se añadieron 5 ml de MTBE a 213,9 mg de la base libre *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida
- 15 amorfa (0,500 mMol.). La mezcla se calentó hasta 40° C con agitación magnética durante 1 hora. Se añadió una disolución de HCl 4M en 1,4-dioxano (1 eq; 125,1  $\mu\text{l}$ ) en cuatro porciones iguales. Después de la adición de la primera porción (0,25 eq), la mezcla se calentó hasta 42° C y se añadió 1 ml de acetonitrilo para disolver todo el material sólido. Después de que se hubo añadido el resto de la disolución de HCl,
- 20 apareció algo de material sólido. La suspensión se agitó a 42° C durante 4 horas, después se enfrió lentamente hasta 22° C durante una noche con intervalos de 90 minutos a 35° C, 30° C y 25° C. El material sólido blanco se filtró y se secó a 50° C a vacío con una lenta purga de nitrógeno durante una noche. El rendimiento fue 73,6% (0,3685 mmol; 170,90 mg) de la sal de HCl. Se encontró que el sólido era la sal de HCl
- 25 estequiométrica 1:1 por cromatografía iónica, y que era cristalina por el patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) representado en la Figura 2, y que se caracteriza mediante los picos de difracción presentados a continuación, y que tenía un punto de fusión de 211° C.

- Picos de PXRD (valores dados en grados dos teta con el espaciado *d* entre paréntesis):

|    |            |            |            |            |            |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 30 | 7,2(12,20) | 14,4(6,16) | 17,9(4,94) | 18,5(4,79) | 20,8(4,26) |
|    | 21,5(4,12) | 22,4(3,96) | 22,9(3,88) | 23,7(3,75) | 24,5(3,63) |
|    | 24,7(3,61) | 25,1(4,12) | 25,7(3,46) | 27,3(3,26) | 28,2(3,16) |
|    | 28,8(3,10) | 30,4(2,94) | 32,4(2,76) | 32,7(2,73) | 35,2(2,55) |
| 35 | 36,1(2,48) | 40,0(2,25) | 41,3(2,18) | 41,7(2,16) |            |

**Instrumento:** PANalytical X'Pert-Pro MPD con monocromador Johansson  $K\alpha_1$ , usando un detector X'Celerator

**Parámetros de Operación Clave:**

- 5 radiación: Cu ( $K\alpha_1$ ), 1,540598 angstroms (monocromática)  
 Detector: X'Celerator  
 Tensión: 45 kV  
 Intensidad de corriente: 40 mA  
 Ángulo de inicio:  $2,0^\circ 2\theta$   
 10 Ángulo final:  $52,0^\circ 2\theta$   
 Tamaño de la etapa:  $0,02^\circ$   
 Tiempo/etapa: 40,0 seg  
 Velocidad de exploración:  $0,05^\circ/\text{seg}$   
 Haz incidente: ranura anti-dispersión fija a  $2^\circ$  y ranura de divergencia programable  
 15 Haz de difracción: ranura soller  $0,02$  rad y ranura anti-dispersión programable  
 Muestras preparadas sobre un contenedor de muestras de fondo cero de silicio.

**EJEMPLO 3**

Preparación de:

- 20 Hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida amorfo
- La sal hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida preparada de manera general como se describe en el Ejemplo 96 de la Solicitud Internacional N° PCT/US2008/053269,
- 25 que tiene de fecha de presentación internacional el 7 de febrero de 2008, y que tiene el Número de Publicación Internacional WO/2008/098104 y una Fecha de Publicación Internacional de 14 de agosto de 2008, que establece de manera general que el compuesto de la base libre, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, se trata con HCl 4M en dioxano y
- 30 después de 5 min, la disolución se concentra y se seca a vacío para dar hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, que se produce como un sólido amorfo como indica el patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (PXRD) representado en la Figura 3.
- 35 **Instrumento:** Rigaku Miniflex II, Serial DD02652

**Parámetros de Operación Clave:**

Método Normal de Ejecución

La muestra se barre utilizando los siguientes parámetros:

- 5
- Intervalo de barrido: 2-40 grados dos teta  
Potencia del generador: 30kV, 15mA  
Fuente de radiación: KAlfa del Cu  
Modo de Barrido: FT  
Tiempo de Conteo: 1,0 segundos
- 10
- Anchura de Etapa: 0,020 grados dos teta por etapa  
Eje de Barrido: 2teta/teta  
Óptica del haz incidente: ranura soller de ángulo de divergencia  $\pm 2,5^\circ$ , ranura divergente de 1,25 grados, RecSlit de 0,3 mm, ranura anti-dispersión de 1,25 grados  
Óptica del haz difractado: ranuras fijas (MiniFlex II), ranuras soller de  $\pm 2,5^\circ$
- 15
- Tipo de detector: Rigaku MiniFlex II SC (Contador Escintilador)

La muestra se introduce en un contenedor de muestras de vidrio y se alisa suavemente usando un portaobjetos de vidrio.

20

EJEMPLO 4

Composición de comprimidos

- 25
- Se mezclan lactosa, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, estearato de magnesio e hidrocloreuro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino, en las proporciones mostradas en la Tabla 1 a continuación. Después la mezcla se comprime para formar comprimidos.

Tabla 1

| INGREDIENTE                                                                                                                             | mg.  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Hidroclore de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino | 8,45 |
| Celulosa microcristalina                                                                                                                | 112  |
| Lactosa                                                                                                                                 | 70   |
| Glicolato de almidón de sodio                                                                                                           | 8    |
| Estearato de magnesio                                                                                                                   | 2    |

EJEMPLO 5

Composición Parenteral Inyectable

5 Se produce una forma inyectable para administrar el ingrediente activo agitando 5,0 mg de hidroclore de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino en 1,0 ml de suero salino normal.

EJEMPLO 6

Higroscopicidad

10 El hidroclore de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino preparado de manera general de acuerdo con el Ejemplo 1, y confirmado de ser cristalino por PXRD, se ensayó usando un instrumento VTI SGA 100 usando el siguiente método.

Preparación de la muestra:

|                                       |                   |
|---------------------------------------|-------------------|
| Disolvente:                           | agua 1:1          |
| Temp. de secado (°C):                 | No hubo secado    |
| Temp. del experimento (°C):           | 25                |
| 20 Tiempo de Equilibrio Máx. (min)    | 240               |
| Criterios de Equilibrio (% en peso):  | 0,0025 en 10 min  |
| Intervalo de Registro de Datos (min): | 2 ó 0,01% en peso |

25 Hubo 24 etapas de Humedad Relativa usadas. La Humedad Relativa en cada etapa es como sigue.

- 1 – 40; 2 – 50; 3 – 60; 4 – 70; 5 – 80; 6 – 90; 7 – 80; 8 – 70; 9 – 60; 10 – 50;  
11 – 40; 12 – 30; 13 – 20; 14 – 10; 15 – 5; 16 – 10; 17 – 20; 18 – 30; 19 – 40;  
20 – 50; 21 – 60; 22 – 70; 23 – 80; y 24 – 90.
- 5            El aumento de peso del compuesto fue menos que 1% en peso de humedad, indicando que el compuesto tiene un bajo nivel de higroscopicidad.

Amorfo

- En un experimento independiente en un día diferente, se ensayó hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida amorfo (confirmado de ser amorfo por PXRD), usando un instrumento VTI SGA 100 usando el siguiente método.
- 10

|                            |                                       |          |                 |
|----------------------------|---------------------------------------|----------|-----------------|
| Preparación de la muestra: |                                       |          |                 |
| Disolvente:                |                                       | agua 1:1 |                 |
| 15                         | Temp. de secado (°C):                 | 60       |                 |
|                            | Velocidad de Calentamiento (°C/min):  | 1        |                 |
|                            | Tiempo de Secado Máx. (min):          | 120      |                 |
|                            | Temp. del Experimento (°C):           | 25       |                 |
|                            | Tiempo de Equilibrio Máx. (min)       | 300      |                 |
| 20                         | Criterios de Equilibrio (% en peso):  | 0,0025   | en 10 min       |
|                            | Intervalo de Registro de Datos (min): | 2        | ó 0,01% en peso |

- Hubo 19 etapas de Humedad Relativa usadas. La Humedad Relativa en cada etapa es como sigue.
- 25    1 – 0; 2 – 10; 3 – 20; 4 – 30; 5 – 40; 6 – 50; 7 – 60; 8 – 70; 9 – 80; 10 – 90;  
11 – 80; 12 – 70; 13 – 60; 14 – 50; 15 – 40; 16 – 30; 17 – 20; 18 – 10; y 19 – 0.

- El aumento de peso del compuesto fue más que 18% en peso de humedad, indicando que el compuesto tiene un alto nivel de higroscopicidad.
- 30            Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas descritas en la presente memoria y que está reservado el derecho a que todas las modificaciones entren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina.  
5
2. Una composición farmacéutica que comprende hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 3. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, procedimiento que comprende llevar el compuesto de la reivindicación 1 a la asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o dolencia seleccionada de: cáncer y artritis, en un mamífero necesitado del mismo, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 20 5. El método de la reivindicación 4, en el que el mamífero es un ser humano.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho cáncer se selecciona entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, de  
25 colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma y tiroideo.
7. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de un trastorno o  
30 dolencia seccionada entre cáncer y artritis.
8. El método de inhibir la actividad de Akt en un mamífero necesitado del mismo, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.
- 35

9. El método de la reivindicación 8, en el que el mamífero es un ser humano.
10. Un método de tratamiento de cáncer en un mamífero que lo necesita, que comprende: administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de
- 5       a) un compuesto de la reivindicación 1; y  
      b) al menos un agente antineoplásico.
11. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste esencialmente en
- 10       agentes anti-microtubulares, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes
- 15       proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.
12. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es un agente anti-microtubular seleccionado entre diterpenoides y alcaloides de la vinca.
- 20       13. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es un diterpenoide.
- 25       14. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es un alcaloide de la vinca.
15. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es un complejo de coordinación de platino.
- 30       16. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina.
17. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es paclitaxel.

18. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es carboplatino.
19. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es vinorelbina.
20. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es un inhibidor de la ruta de transducción de señales.
21. El método de la reivindicación 20, en el que el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor de una quinasa asociada al receptor de un factor de crecimiento seleccionado entre el grupo que consiste en VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC y c-fms.
22. El método de la reivindicación 20, en el que el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina quinasa seleccionada entre el grupo que consiste en rafk, akt y PKC-zeta.
23. El método de la reivindicación 20, en el que el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina quinasa seleccionada entre la familia de quinasas src.
24. El método de la reivindicación 23, en el que el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor de c-src.
25. El método de la reivindicación 20, en el que el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado entre inhibidores de farnesil transferasa y geranilgeranil transferasa.
26. El método de la reivindicación 20, en el que el inhibidor de la ruta de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina quinasa seleccionada entre el grupo que consiste en PI3K.
27. El método de la reivindicación 10, en el que dicho al menos un agente antineoplásico es un inhibidor de la señalización del ciclo celular.

28. El método de la reivindicación 27, en el que el inhibidor de la señalización del ciclo celular se selecciona entre inhibidores del grupo CDK2, CDK4 y CDK6.
- 5 29. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en terapia.
30. El uso de una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de cáncer.
- 10 31. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho cáncer se selecciona entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing,
- 15 Rbdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroideo,
- leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda,
- 20 leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia,
- 25 linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,
- neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer
- 30 gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.
32. Un método para tratar o disminuir la gravedad del cáncer en un mamífero necesitado del mismo, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad
- 35 terapéuticamente eficaz de: hidrocloreuro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-

fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina.

- 5 33. El método de la reivindicación 32, en el que el mamífero es un ser humano.
34. El método de la reivindicación 5, en el que el compuesto se administra por vía oral.
35. El método de la reivindicación 5, en el que el compuesto se administra por vía parenteral.
- 10 36. Un método para tratar o disminuir la gravedad del cáncer en un mamífero necesitado del mismo, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la reivindicación 2.
- 15 37. El método de la reivindicación 36, en el que el mamífero es un ser humano.
38. El método de la reivindicación 37, en el que el compuesto se administra por vía oral.
- 20 39. El método de la reivindicación 37, en el que el compuesto se administra por vía parenteral.
- 25 40. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en el que dicho cáncer se selecciona entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroideo,
- 30 leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica,

mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia,

linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,

5 neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.

10

41. Hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino de la reivindicación 1, que tiene picos de difracción característicos a  $14,4^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$  y  $32,4^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$  en el Difractograma de Rayos X en Polvo usando la radiación K $\alpha$  del Cu.

15

42. Hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino de la reivindicación 1, que tiene los picos de difracción característicos citados en la reivindicación 41 y que tiene picos de difracción característicos a  $25,1^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$  y  $25,7^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$  en el Difractograma de Rayos X en Polvo usando la radiación K $\alpha$  del Cu.

20

43. Hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino, que tiene los picos de difracción característicos citados en la reivindicación 42, y que tiene picos de difracción característicos a  $21,5^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$  y  $20,8^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$  en el Difractograma de Rayos X en Polvo usando la radiación K $\alpha$  del Cu.

25

44. Una composición farmacéutica que comprende hidrocloruro de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino que tiene los picos de difracción característicos citados en la reivindicación 41 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30

45. Un método para tratar o disminuir la gravedad del cáncer en un mamífero necesitado del mismo, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la reivindicación 44.

35

46. El método de la reivindicación 45, en el que el mamífero es un ser humano.
47. El método de la reivindicación 46, en el que el compuesto se administra por vía oral.
48. El método de la reivindicación 46, en el que el compuesto se administra por vía parenteral.
49. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en el que dicho cáncer se selecciona entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroideo, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofilica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Un compuesto inhibidor de AKT mejorado, hidrocloreto de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida cristalino.

AA

1/3

FIG 1

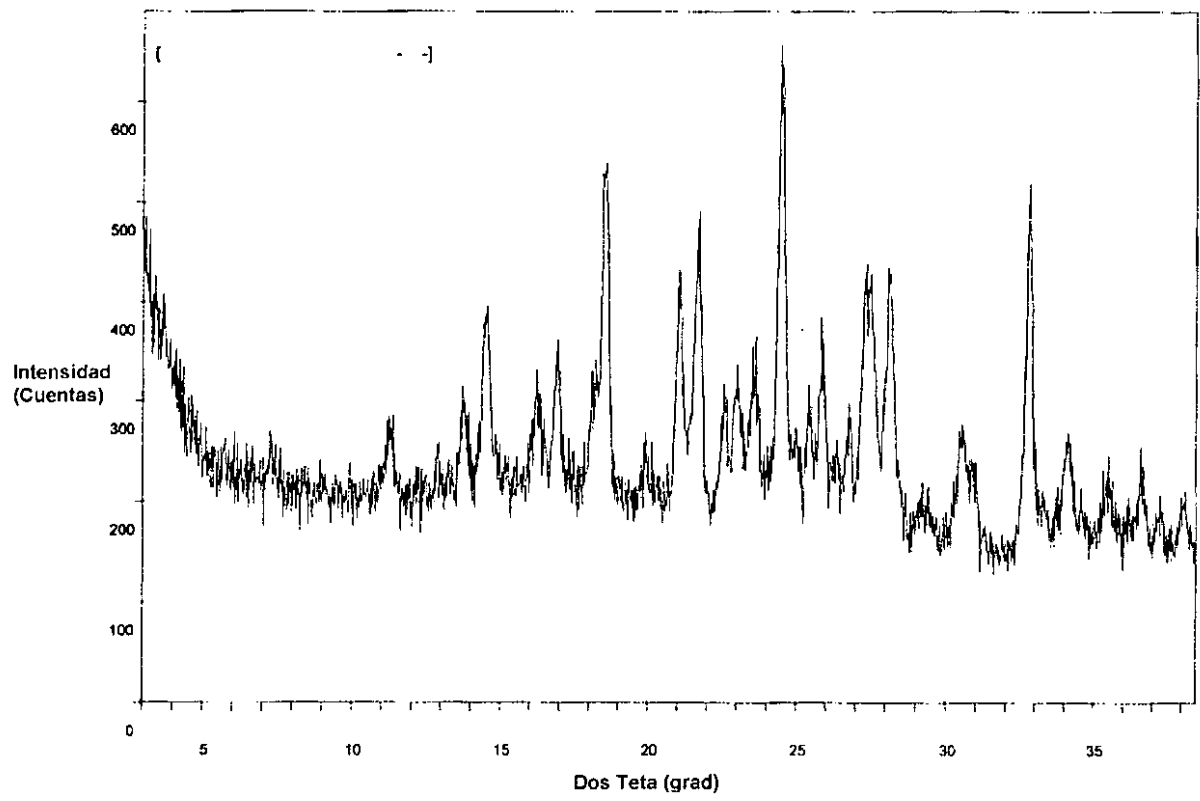


FIG 2

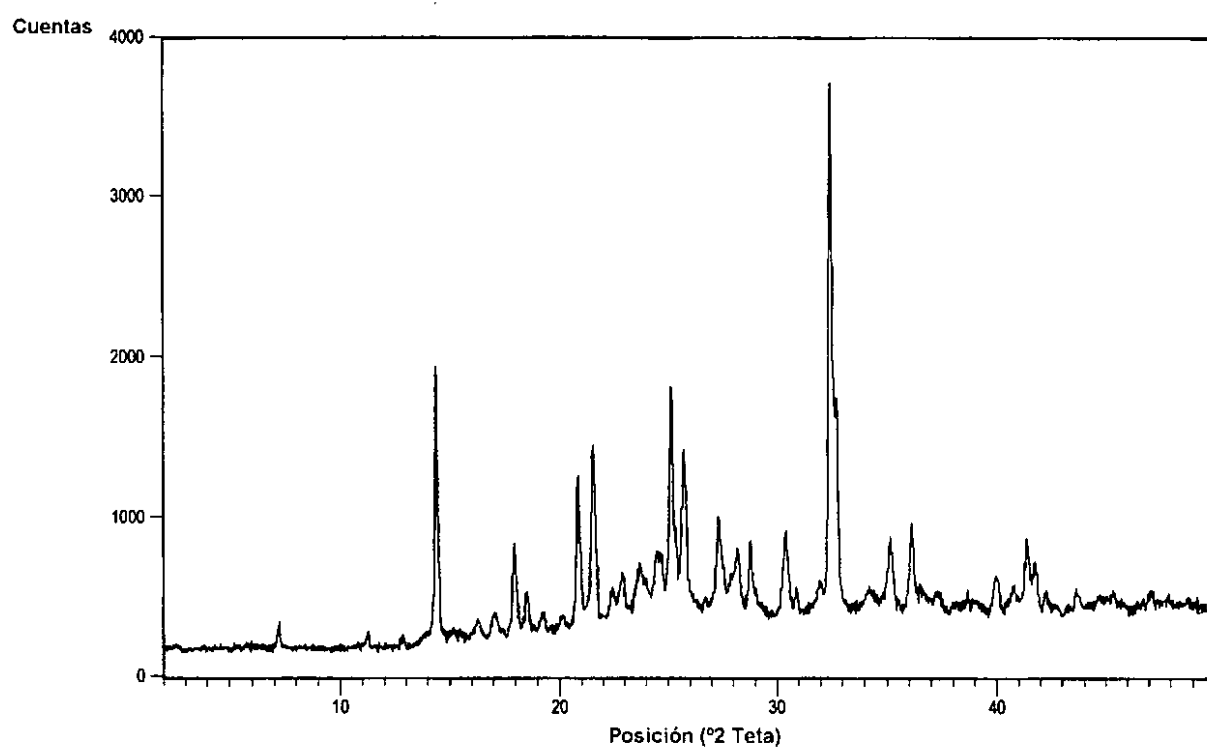
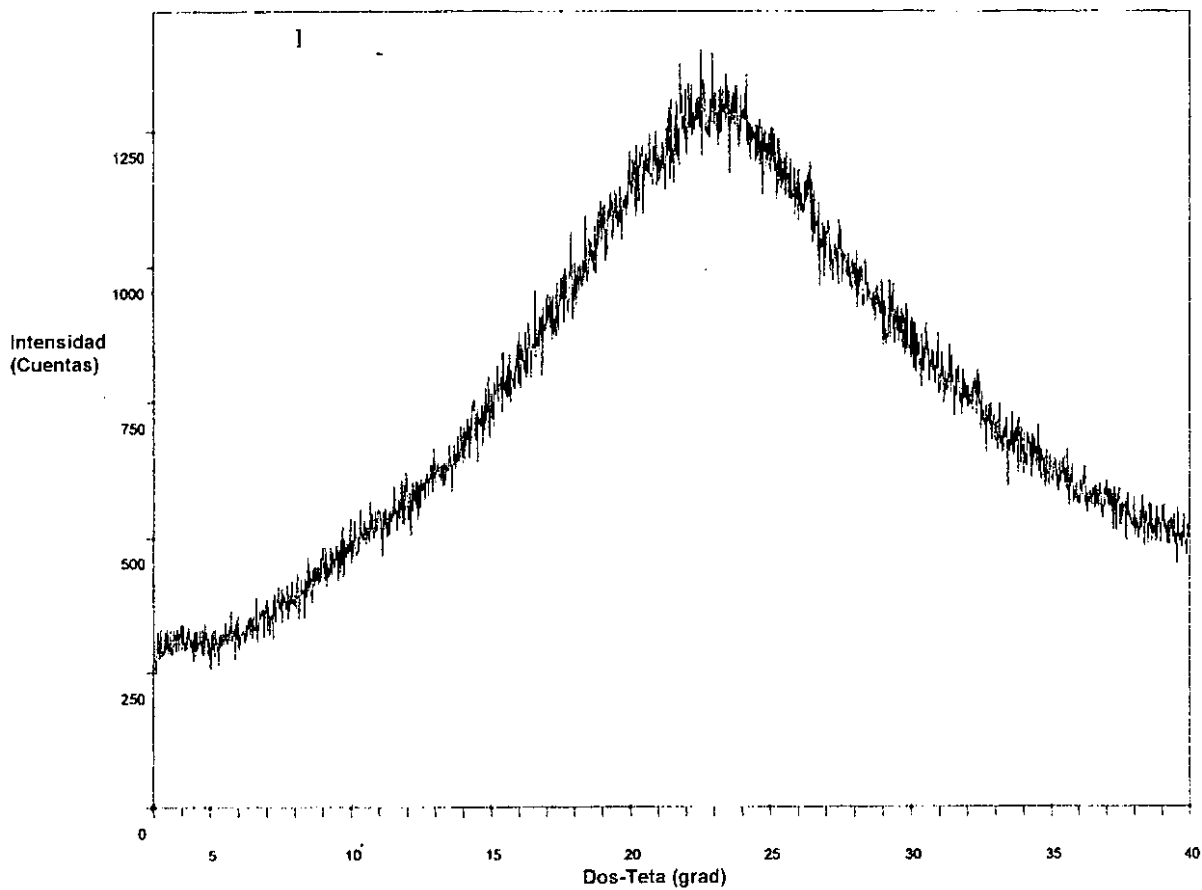


FIG 3



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                  |                                                                            |                                                                           |                                                                     |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>PU63460 | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                                  |                                                                           | see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |
| International application No.<br>PCT/US 10/22323 | International filing date (day/month/year)<br>28 January 2010 (28.01.2010) | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>30 January 2009 (30.01.2009) |                                                                     |
| Applicant<br>GLAXOSMITHKLINE LLC                 |                                                                            |                                                                           |                                                                     |

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

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

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

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

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

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

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/22323

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/381 (2010.01)

USPC - 549/72

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)

IPC(8): A61K 31/381 (2010.01)

USPC - 549/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
USPC - 549/1, 29, 30; 514/183, 359, 366, 403, 405, 430, 438, 448, 706, 740, 741, 747; 568/77; IPC(8) - A61K 31/33, 31/38, 31/41, 31/025, 31/381, 31/415; C07D 333/02 (2010.01); Term search-- see search terms below

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

USPTO PubWEST(USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Dialogweb (344, 347, 348, 349, 371, 652, 654, 345, 351, 315, 35, 440, 155); USPTO online search; Google Scholar; Search terms: \$thiophenecarboxamide, cancer, arthritis, fluorophenyl\$, \$diazole, pyrazole, pyrazolyl, pyrazol-5-yl, 3-fluorophenyl\$, 3-fluorobenzyl\$, 3-fluorophenylalkyl\$, inhibitor, kinase, fluoro

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | US 7,074,801 B1 (YOSHIDA, et al.) 11 July 2006 (11.07.2006), col 1, ln 14-16; col 2, ln 14-19; col 2, ln 27-33; col 510, ln 18-32, Example 447; col 738, ln 25-30, Example 869; col 794, ln 10-28, Example 989 | 1-49                  |
| A         | US 2006/0014816 A1 (ARNOLD, et al.) 19 January 2006 (19.01.2006), para [0002]-[0004], [0362], Example 144                                                                                                      | 1-49                  |
| A         | US 2006/0074119 A1 (ANDREWS, et al.) 06 April 2006 (06.04.2006), para [0001]-[0004], [0469], Example 15                                                                                                        | 1-49                  |
| A         | US 7,157,456 B2 (STRAUB, et al.) 02 January 2007 (02.01.2007), col 2, ln 33-50; col 21, ln 25-35                                                                                                               | 1-49                  |
| A         | US 7,034,049 B1 (PEVARELLO, et al.) 25 April 2006 (25.04.2006), col 2, ln 13-33; col 6, ln 45-48; col 10, ln 47-48, compound 142                                                                               | 1-49                  |
| A         | US 6,982,279 B2 (PEUKERT, et al.) 03 January 2006 (03.01.2006), col 9, ln 20-26; col 19, ln 12-16, compound 9                                                                                                  | 1-49                  |
| A         | US 5,369,124 A (ELBE, et al.) 29 November 1994 (29.11.1994), col 2, ln 29-31; col 9, ln 12-15, Example 2                                                                                                       | 1-49                  |
| A         | US 2008/0027044 A1 (LEWIS, et al.) 31 January 2008 (31.01.2008), para [0016], Claim 24, Compound 18                                                                                                            | 1-49                  |

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

\* 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 application or patent 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2010 (15.03.2010)

Date of mailing of the international search report

09 APR 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774

International application No.  
PCT/US 10/22323

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | US 2008/0171741 A1 (WROBLESKI, et al.) 17 July 2008 (17.07.2008), para [0007], [0368], Table 7, Example 174 | 1-49                  |

PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: WAYNE J. DUSTMAN  
GLAXOSMITHKLINE  
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY,  
UW2220  
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539  
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

|                                                                                                                                      |                                                                            |                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>PU63460                                                                                     |                                                                            | Date of mailing<br>(day/month/year)<br><b>09 APR 2010</b>      |
| FOR FURTHER ACTION<br>See paragraph 2 below                                                                                          |                                                                            |                                                                |
| International application No.<br>PCT/US 10/22323                                                                                     | International filing date (day/month/year)<br>28 January 2010 (28.01.2010) | Priority date (day/month/year)<br>30 January 2009 (30.01.2009) |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>IPC(8) - A61K 31/381 (2010.01)<br>USPC - 549/72 |                                                                            |                                                                |
| Applicant GLAXOSMITHKLINE LLC                                                                                                        |                                                                            |                                                                |

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

|                                                                                                                                                                                   |                                                                      |                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201 | Date of completion of this opinion<br><br>15 March 2010 (15.03.2010) | Authorized officer:<br><br>Leo W. Young<br><br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US 10/22323

Box No. 1 Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed.
  - ☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
  - a. (means)
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - b. (time)
    - ☐ in the international application as filed
    - ☐ together with the international application in electronic form
    - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

| WRITTEN OPINION OF THE<br>INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                      | International application No.<br>PCT/US 10/22323 |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|
| Box No. V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |                                                  |     |
| 1. Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                      |                                                  |     |
| Novelty (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Claims                                                                                                                                                               | 1-49                                             | YES |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Claims                                                                                                                                                               | NONE                                             | NO  |
| Inventive step (IS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Claims                                                                                                                                                               | 1-49                                             | YES |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Claims                                                                                                                                                               | NONE                                             | NO  |
| Industrial applicability (IA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Claims                                                                                                                                                               | 1-49                                             | YES |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Claims                                                                                                                                                               | NONE                                             | NO  |
| 2. Citations and explanations:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                      |                                                  |     |
| <p>Claims 1-49 meet the requirements under PCT Article 33(2)-(3) since the prior art does not teach or fairly suggest N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorophenyl)methyl)ethyl)-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form.</p> <p>As per Claims 1 and 32, various prior art documents teach that this type of compound might have efficacy for the treatment of cancers and/or arthritis or other diseases or have arguably related biological activity. For example:</p> <p>US 7,074,801 B1 to YOSHIDA, et al. (hereinafter 'Yoshida') teaches compounds having structural features found in Compound 1, including: a) the 5-chloro-2-thiophenecarboxamide moiety with pyrazolyl ring incorporated into the molecule (col 794, in 10-28, Example 989); b) a fluorinated phenyl substituent appended to the amide nitrogen of the 2-thiophenecarboxamide moiety (col 738, in 25-50, Example 869); and c) an N-alkyl-4-substituted pyrazol-5-yl-2-thiophenecarboxamide (col 510, in 18-32, Example 447). Yoshida teaches that the subject compounds were found to have inhibitory action on STAT6, which is involved in signal transduction in human cells, so the compounds might be useful in treating allergic diseases (col 1, in 14-16; col 2, in 14-19; col 2, in 27-33).</p> <p>US 2006/0014816 A1 to ARNOLD, et al. (hereinafter 'Arnold') teaches compounds having a 5-halothiophene moiety directly attached to a pyrazole ring (see, e.g., Example 144). Arnold teaches that such compounds can inhibit the kinases that are involved in the proliferation of cancers and arthritis (paras [0002]-[0004]).</p> <p>US 2006/0074119 A1 to ANDREWS, III, et al. (hereinafter 'Andrews') teaches a 2-thiophenecarboxamide having a directly attached diazole ring system and an appended m-halobenzyl substituent (para [0469], Example 15). Andrews teaches that such compounds might be useful in the treatment of cancer (para [0001]-[0004]).</p> <p>US 7,034,049 B1 to PEVARELLO, et al. (hereinafter 'Pevarello') teaches the hydrochloride salt of a 5-chloro-2-thiophenecarboxamide with an appended pyrazole ring (col 6, in 45-48; col 10, in 47-48, compound 142). Pevarello teaches that such pyrazole derivatives are useful in the treatment of a variety of cancers (col 2, in 13-33).</p> <p>US 2008/0171741 A1 to WROBLESKI, et al. (hereinafter 'Wroblewski') teaches an N-substituted 2-thiophenecarboxamide incorporating a fluorine substituted aromatic nitrogen heterocycle (see, e.g., para [0368], Table 7, Example 174). Wroblewski teaches that such compounds are useful as kinase inhibitors (para [0007]).</p> <p>Neither Yoshida, Arnold, Andrews, Pevarello nor Wroblewski teaches or fairly suggests N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorophenyl)methyl)ethyl)-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide hydrochloride in crystalline form, though most of its structural elements do appear in the prior art in the context of treatments for cancer or arthritis, inhibitors of kinase enzymes or signal transduction in human cells.</p> <p>As per Claims 2-31 and 33-49, these claims are dependent upon either independent Claim 1 or independent Claim 32, and, as described above, the prior art does not teach or fairly suggest either Claim 1 or Claim 32. Therefore, Claims 2-31 and 33-49 meet the requirements under PCT Article 33(2)-(3) as well.</p> <p>Claims 1-49 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.</p> |                                                                                                                                                                      |                                                  |     |

PATENTE DE INVENCION ☐                      MODELO L

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

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

|                                              |                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input checked="" type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

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

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐                      (Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |