



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-2781

54. **TÍTULO** Cristales que incluyen una sal de ácido málico de $p-[2(\text{diethylaminolch})]-5-[5\text{-Fluoruro}-20 \times 0-34\text{-Indol-3-Ilidenolmeti}-2,4\text{-dimetil-114-Pinol-3-Carboxamida}$, proceso para su preparación y composición de esta

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 403/06

71. **SOLICITANTE** PHARMACIA 8 UPJOHN company

DOMICILIO Michigan Estados Unidos

74. **APODERADO** Dilia Rodriguez D'Aleman

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Enero 16, 2004

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY Dirección: 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49001 Estados Unidos Nacionalidad o domicilio: Michigan, Estados Unidos Lugar de constitución: Estados Unidos		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO ☐ Cual ☐
	Teléfono: Fax: E. Mail:		
3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C. Teléfono: 6350835 Fax: 6350824 E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: (1) HAWLEY, Michael; (2) FLECK, Thomas, J.; (3) PRESCOTT, Stephen, P.; (4) MALONEY, Mark, T. Dirección: (1) 201 Sunnywood Drive, Kalamazoo, MI 49009, Estados Unidos; (2) 6171 South 29th Street, Scotts, MI 49088, Estados Unidos; (3) 14906 South 6th Street, Schoolcraft, MI 49087, Estados Unidos; (4) 5361 Orchard Hill, Kalamazoo, MI 49009 Nacionalidad o Domicilio: Michigan, Estados Unidos		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US02/25649 Fecha: Agosto 13, 2002 Publicación Internacional No. WO 03/016305 A1 Fecha: Febrero 27, 2003			
6) Título (54) CRISTALES QUE INCLUYEN UNA SAL DE ÁCIDO MÁLICO DE N-[2 (DIETILAMINO)ETIL]-5-[(5-FLUORO-2OXO-3H-INDOL-3-ILIDENO)METIL]-2,4-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA, PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES DE ESTA			
7) Clasificación Internacional C07D 403/06 61k 31 / 404			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos	Agosto 15, 2001	60/312,353

✓

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04002/01 - 00000000 Folios: 114
Fecha (HH): 2004-01-16 16:16:26
Tramite : DE PATENTES 3 1 MINISTERIO 411 (PRESENTA)
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04002/01 - 00000000 Folios: 114
Fecha (HH): 2004-01-16 16:16:26
Tramite : 011 PAT-PALEN 379 PAT PAT 411 (PRESENTA)
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS Y PATENTES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 2,720
FECHA : ENERO 14 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8893907	14/01/2004	3,120,000.

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

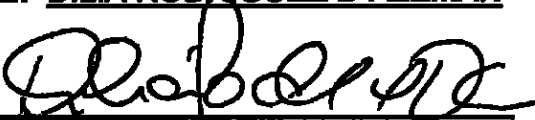
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P. 4. 5. 0

SI ☒	NO ☐			
9) Comprobante de pag N°. 04-2720 Fecha: Enero 14, 2004				
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina				

10)	ANEXOS
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica ☐ Poderes, si fuera el caso ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante ☐ Declaraciones ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos). ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso ☐ De ser el caso, documento que acredita 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 y 6 x 6 cm ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros 1. Reporte de búsqueda internacional	

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,
NOMBRE: <u>DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN</u> FIRMA:  C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/016305 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 403/06 (74) Agent: ALBIN, Loren, D.; Musting, Raasch & Gebhardt, P.O. Box 581415, Minneapolis, MN 55458-1415 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/25649
- (23) International Filing Date: 13 August 2002 (13.08.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/312,353 15 August 2001 (15.08.2001) US (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CZ, CU, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Hemlock, Kalamazoo, MI 49001 (US). (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (*for US only*): HAWLEY, Michael [US/US]; 201 Sunnywood Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US). FLECK, Thomas, J. [US/US]; 6171 South 29th Street, Scotts, MI 49088 (US). PRESCOTT, Stephen, P. [US/US]; 14906 South 6th Street, Schoolcraft, MI 49087 (US). MALONEY, Mark, T. [US/US]; 5361 Orchard Hill, Kalamazoo, MI 49009 (US).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 03/016305 A1

(54) Title: CRYSTALS INCLUDING A MALIC ACID SALT OF N-[2-(DIETHYLAMINO) ETHYL]-5-[(5-FLUORO-2-OKO-3H-INDOLE-3-YLIDENE) METHYL]-2, 4-DIMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXAMIDE, PROCESSES FOR ITS PREPARATION AND COMPOSITIONS THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides crystals, and compositions thereof, wherein the crystals include a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. Methods of preparing such crystals are also disclosed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/25649

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160814 A	23-08-2001	AU 3977001 A	27-08-2001
		WO 0160814 A2	23-08-2001
		US 2002156292 A1	24-10-2002
WO 0137820 0 A		NONE	

P- 533

CRYSTALS INCLUDING A MALIC ACID SALT OF N-[2-(DIETHYLAMINO)ETHYL]-5-[(5-
FLUORO-2-OXO-3H-INDOLE-3-YLIDENE)METHYL]-2,4-DIMETHYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXAMIDE
, PROCESSES FOR ITS PREPARATION AND COMPOSITIONS THEREOF

This application claims the benefit of the U.S. Provisional Application
10 Serial No. 60/312,353, filed August 15, 2001, which is incorporated herein by
reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to crystals, and compositions thereof,
15 wherein the crystals include a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-
fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-
3-carboxamide. The present invention also relates to methods of preparing such
crystals.

20 BACKGROUND

PKs are enzymes that catalyze the phosphorylation of hydroxy groups on
tyrosine, serine, and threonine residues of proteins. The consequences of this
seemingly simple activity are staggering: cell growth, differentiation, and
proliferation, i.e., virtually all aspects of cell life in one way or another, depend
25 on PK activity. Furthermore, abnormal PK activity has been related to a host of
disorders, ranging from relatively non-life threatening diseases such as psoriasis
to extremely virulent diseases such as glioblastoma (brain cancer). The PKs can
be conveniently broken down into two classes, the protein tyrosine kinases
(PTKs) and the serine-threonine kinases (STKs).

30 One of the prime aspects of PTK activity is their involvement with
growth factor receptors. Growth factor receptors are cell-surface proteins. When
bound by a growth factor ligand, growth factor receptors are converted to an

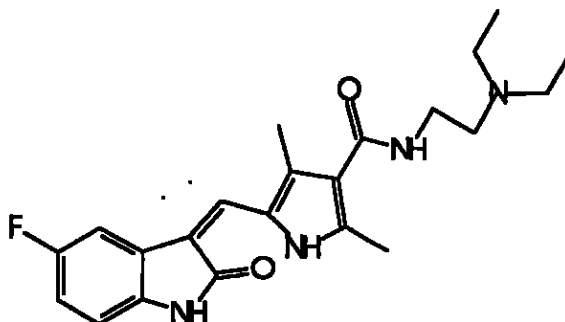
active form, which interacts with proteins on the inner surface of a cell membrane. This leads to phosphorylation on tyrosine residues of the receptor and other proteins and to the formation inside the cell of complexes with a variety of cytoplasmic signaling molecules that, in turn, effect numerous cellular responses such as cell division (proliferation), cell differentiation, cell growth,
5 expression of metabolic effects to the extracellular microenvironment, etc.

Small molecules that act as PK inhibitors have been identified and include, for example, 3-pyrrole substituted 2-indolinone compounds as disclosed in PCT International Publication No. WO 01/60814 (Tang et al.). 3-Pyrrole
10 substituted 2-indolinone compounds include, for example, N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide as disclosed in PCT International Publication No. WO 01/60814 (Tang et al.). However, the disclosure is silent as to the preparation of and the nature of specific crystal
15 forms of salts of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. There exists a need for crystalline forms of such materials that have superior chemical and/or physical properties that are useful in drug delivery applications.

20

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides a crystal including a malic acid salt of a compound having the structure:



25

8

The compound with the above structure is also known as N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. The malic acid salt may be a salt of D-malic acid; D,L-malic acid; L-malic acid; or combinations thereof. Preferably, the malic acid salt is a salt of L-malic acid. Preferably, the crystal is anhydrous. Preferably, the crystal has characteristic diffraction peaks at about 13.2 and 24.2 degrees two-theta, and more preferably at about 13.2, 19.4, 24.2, and 25.5 degrees two-theta, and most preferably as listed in Table 1 for Crystal Form I, in a powder X-ray diffraction pattern. Preferably, the crystal includes at most about 2% by weight water, more preferably at most about 0.5% by weight water, and most preferably at most about 0.2% by weight water. Preferably, the crystal has a melting point of at least about 190°C, and more preferably at least about 195°C. Compositions including the crystals described herein are also provided. Preferably, the compositions include a therapeutically effective amount of the crystals. Optionally, the compositions include an excipient, preferably a pharmaceutically acceptable excipient.

In another aspect, the present invention provides a crystal including a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystal has characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta, more preferably at about 3.0, 12.1, 14.5, and 27.7 degrees two-theta, and most preferably as listed in Table 1 for Crystal Form II, in a powder X-ray diffraction pattern. Typically, the crystal absorbs at least about 5% by weight water upon exposure to 80% relative humidity and has a melting point of at most about 185°C. Compositions including the crystals described herein are also provided. Preferably, the compositions include a therapeutically effective amount of the crystals. Optionally, the compositions include an excipient, preferably a pharmaceutically acceptable excipient.

In another aspect, the present invention provides methods of preparing an anhydrous crystal including a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (e.g., Crystal Form I). In one embodiment, the method includes:

combining malic acid; N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide; and a solvent; and inducing the salt to crystallize under crystallization conditions (e.g., Crystal Form I crystallization conditions) including one or more factors

5 including: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at most about 100°C; a rate of cooling of at most about 50°C per hour; no seeding; a supersaturation ratio of at most about 10; no precipitant; and/or combinations thereof. Preferably, the malic acid is L-malic acid. Preferably, the solvent includes one or more solvents including, for

10 example, acetonitrile, methanol, ethanol, isopropanol, toluene, n-butanol, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, acetone, water, and combinations thereof.

In another embodiment, the method of preparing an anhydrous crystal including a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-

15 carboxamide (e.g., Crystal Form I) includes: contacting a crystal including a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide with a solvent in which the contacting crystal has substantial solubility, wherein the contacting

20 crystal (e.g., Crystal Form II) has characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern. Preferably, the solvent includes one or more solvents including, for example, acetonitrile, ethanol, methanol, and combinations thereof. Preferably, contacting the crystal with the solvent forms a slurry, and the slurry is preferably stirred and/or heated.

25 Optionally, the anhydrous crystal may be removed from the slurry.

In another aspect, the present invention provides a method of preparing a crystal including a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-

30 carboxamide (e.g., Crystal Form II). The method includes: combining malic acid; N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide; and a solvent; and inducing the salt to crystallize under crystallization conditions (e.g., Crystal

10

Form II crystallization conditions) including one or more factors including: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at least about 25°C; a rate of cooling of at least about 25°C per hour; seeding; a supersaturation ratio of at least about 2; presence of a precipitant; and/or combinations thereof. Preferably, the malic acid is L-malic acid. Preferably, the solvent includes one or more solvents including, for example, methanol, water, tetrahydrofuran/water mixtures, and combinations thereof. Preferably, the crystal has characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

10 The anhydrous Crystal Form I is advantageous over Crystal Form II for many applications because the properties that Crystal Form I offers preferably include, for example, greater thermodynamic stability, higher crystallinity, and lower hygroscopicity than the respective properties of Crystal Form II.

Numerous factors effect crystallization conditions, and they are well known to one of skill in the art. Such factors include, for example: the concentration of the salt in the crystallization solution; the difference, if any, between the initial and final temperatures of the crystallization solution; the rate of cooling, if any; the solvent vaporization rate, if any; seeding; supersaturation ratio; and presence of a precipitant. With guidance from the disclosure provided herein, one of skill in the art, without undue experimentation, may select and/or adjust one or more appropriate factors to arrive at crystallization conditions to provide Crystal Form I and/or Crystal Form II.

Definitions

As used herein, "supersaturation ratio" refers to the ratio of the concentration of the material in solution to the concentration of the material in a saturated solution at the crystallization temperature.

As used herein, "seeding" refers to the technique of adding a "seed" crystal to the crystallization solution to promote the formation of crystals. Preferably, the composition of the seed crystal is the same as the composition of the crystals being formed.

As used herein, "precipitant" means a substance that tends to induce crystallization when added to a crystallization solution. Useful precipitants

include, for example, non-solvents for the salt and solutions including excess counterions. As used herein, a non-solvent is a solvent in which the salt preferably has a solubility of at most about 1% by weight, more preferably at most about 0.1% by weight, and most preferably at most about 0.01% by weight.

5 As used herein, "anhydrous crystal" means a crystal in which water is not specifically bound. Anhydrous crystals preferably do not include substantial amounts of water. The water content can be determined by methods known in the art including, for example, Karl Fischer titrations. Preferably an anhydrous crystal includes at most about 2% by weight water, more preferably at most
10 about 0.5% by weight water, and most preferably at most about 0.2% by weight water.

 As used herein, "crystalline" means a material that has an ordered, long range molecular structure. The degree of crystallinity of a crystal form can be determined by many techniques including, for example, powder X-ray
15 diffraction, moisture sorption, differential scanning calorimetry, solution calorimetry, and dissolution properties.

 As used herein, "more crystalline" means that a material has a higher degree of crystallinity than the material to which it is being compared. Materials with higher degrees of crystallinity generally have highly ordered, long range
20 molecular structure with fewer defects in the crystal structure than materials with lower degrees of crystallinity. The higher degree of crystallinity can be assessed relative to the other form by techniques including, for example, sharper reflections in the powder X-ray diffraction pattern, lower moisture sorption for similar sized particles at a specified relative humidity, lower heat of solution,
25 higher heat of fusion, slower dissolution rate, and combinations thereof.

 As used herein, "less crystalline" means that a material has a lower degree of crystallinity than the material to which it is being compared. Materials with lower degrees of crystallinity generally have less long range order and more defects in the crystal structure than materials with higher degrees of crystallinity.
30 The lower degree of crystallinity can be assessed relative to the other form by techniques including, for example, broader and/or fewer reflections in the powder X-ray diffraction pattern, higher moisture sorption for similar sized

particles at a specified relative humidity, higher heat of solution, lower heat of fusion, faster dissolution rate, and combinations thereof.

As referred to in the present application, "stable" in bulk drug stability tests means that at least about 97% by weight, preferably at least about 98% by weight, and more preferably at least about 99% by weight of the bulk drug
5 remains unchanged after storage under the indicated conditions for the indicated time.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

10 Figure 1 is an illustration of the powder X-ray diffraction (PXRD) data for Crystal Form I of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. The pattern is distinct from other crystal forms of the salt and the free base, and is more crystalline than Crystal Form II (e.g., Figure 2).

15 Figure 2 is an illustration of the powder X-ray diffraction (PXRD) data for Crystal Form II of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. The pattern is distinct from other crystal forms of the salt and the free base, and is less crystalline than Crystal Form I as evidenced by the
20 broader reflections in the powder X-ray diffraction pattern (e.g., Figure 1).

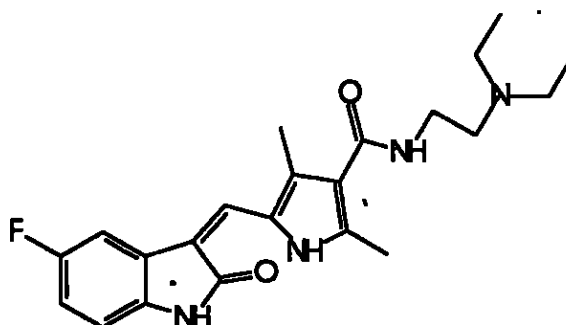
Figure 3 is an illustration of dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) sorption isotherm for Moisture sorption profiles for Crystal Form I & Crystal Form II of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-
25 3-carboxamide. The more crystalline polymorph, Crystal Form I is of low hygroscopicity, absorbing less than 0.5% water across the 0-90% relative humidity range. The less crystalline polymorph, Crystal Form II, is very hygroscopic, absorbing over 15% water over the 0-90% relative humidity range.

Figure 4 is an illustration of differential scanning calorimetry (DSC) data
30 showing DSC profiles for Crystal Form I & Crystal Form II of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. Exothermic

transitions are indicated in the up direction. Crystal Form I melts at a higher temperature (about 196°C) with a higher melt enthalpy (about 141 J/g) than Crystal Form II, which melts at about 181°C with a melt enthalpy of about 105 J/g. This suggests the two crystal forms are monotropic, although degradation occurs after the crystals melt. Monotropism is confirmed by the conversion of Crystal Form II to Crystal Form I in a room temperature slurry as described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

10 N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide is a 3-pyrrole substituted 2-indolinone compound having the following structure:



15

N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide can be prepared as the free base by standard synthetic procedures including, for example, those disclosed in PCT International Publication No. WO 01/60814 (Tang et al.).

20 Although the free base may be crystallized as small particles, it is desirable in large scale operations, for example, to have larger particle size crystals for ease in filtration. To this end, the preparation of salts of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide was undertaken for evaluation of the resulting properties
25 related to the processing of the salt and the preparation of oral pharmaceutical compositions therefrom.

Crystalline forms of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide including the free base and salts thereof (e.g., cyclamic acid, maleic acid, hydrobromic acid, mandelic acid, tartaric acid, fumaric acid, ascorbic acid, phosphoric acid, hydrochloric acid, p-toluenesulfonic acid, citric acid, and malic acid salts) were screened for properties related to the processing of the salt and the preparation of oral pharmaceutical compositions therefrom, including, for example, crystallinity (e.g., crystalline or amorphous, degree of crystallinity, anhydrous or hydrated crystals), toxicity, hygroscopicity, stability, and morphology. Based on the above screening, a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide was determined to provide the best balance of desired properties. Upon further study, it was found that a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide crystallized in multiple crystal forms.

The present invention provides methods for preparing crystal forms including a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, and the identification of those crystal forms. The preparation of anhydrous crystals including a malic acid salt is described herein. The anhydrous Crystal Form I has superior properties for many applications.

CRYSTAL FORM I

In one embodiment, a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide has been prepared as anhydrous crystals (e.g., Crystal Form I). The anhydrous Crystal Form I is thermodynamically more stable than other crystal forms (e.g., Crystal Form II). In one method, Crystal Form I can be prepared, for example, by inducing crystallization of a malic acid salt under Crystal Form I crystallization conditions from a supersaturated solution.

As used herein, "Crystal Form I crystallization conditions" refer to crystallization conditions that provide the thermodynamic crystal form (e.g.,

15/K

Crystal Form I). Such conditions are commonly called "slow" crystallization conditions. One of skill in the art may select one or more factors including, for example: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of preferably at most about 100°C, more preferably at most about 50°C, even more preferably at most about 25°C, and most preferably about 0°C; a cooling rate of preferably at most about 50°C per hour, more preferably at most about 20°C per hour, even more preferably at most about 2°C per hour, and most preferably about 0°C per hour; no seeding; a supersaturation ratio of preferably at most about 10, more preferably at most about 5, and most preferably at most about 1.5; no precipitant; and/or combinations thereof to provide for Crystal Form I crystallization conditions.

Useful solvents for preparing the crystallization solution include, for example, acetonitrile, methanol, ethanol, isopropanol, toluene, n-butanol, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, acetone, water, and combinations thereof.

In another method, Crystal Form I can be prepared, for example, by providing a slurry of Crystal Form II in solvents in which Crystal Form II has substantial solubility. As used herein, "substantial solubility" means that a crystal is preferably soluble in the solvent in concentrations of at least about 0.1% by weight, more preferably at least about 1% by weight, and most preferably at least about 10% by weight, at about room temperature (e.g., about 15°C to about 30°C). Optionally, the crystal can be dissolved in the solvent at the indicated concentration at room temperature.

Such solvents include, for example, acetonitrile, ethanol, methanol, and combinations thereof.

CRYSTAL FORM II

In another embodiment, a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide has been prepared in another crystalline form (e.g., Crystal Form II). Crystal Form II is useful, for example, as an intermediate in the preparation of the anhydrous Crystal Form I.

Crystal Form II can be prepared, for example, by inducing a malic acid salt to crystallize under Crystal Form II crystallization conditions from a supersaturated solution.

As used herein, "Crystal Form II crystallization conditions" refer to crystallization conditions that provide a crystal form other than the thermodynamic form. Such conditions are commonly called "rapid" crystallization conditions. One of skill in the art may select one or more factors including, for example: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of preferably at least about 25°C, more preferably at least about 50°C, and most preferably at least about 100°C; a rate of cooling of preferably at least about 25°C per hour, more preferably at least about 100°C per hour, and most preferably at least about 300°C per hour; seeding; a supersaturation ratio of preferably at least about 2, more preferably at least about 5, and most preferably at least about 10; presence of a precipitant; and/or combinations thereof to provide for Crystal Form II crystallization conditions.

Useful solvents for the crystallization solution include, for example, methanol, water, tetrahydrofuran/water mixtures, and combinations thereof.

POWDER X-RAY DIFFRACTION (PXRD)

Crystalline organic compounds consist of a large number of atoms that are arranged in a periodic array in three-dimensional space. The structural periodicity normally manifests distinct physical properties, such as sharp, explicit spectral features by most spectroscopic probes (e.g., X-ray diffraction, infrared and solid state NMR). X-ray diffraction (XRD) is acknowledged to be one of the most sensitive methods to determine the crystallinity of solids. Crystals yield explicit diffraction maxima that arise at specific angles consistent with the lattice interplanar spacings, as predicted by Bragg's law. On the contrary, amorphous materials do not possess long-range order. They often retain additional volume between molecules, as in the liquid state. Amorphous solids normally unveil a featureless XRD pattern with broad, diffuse halos because of the absence of the long range order of repeating crystal lattice.

Powder X-ray diffraction has been reportedly been used to characterize different crystal forms of organic compounds (e.g., compounds useful in

pharmaceutical compositions). See, for example, U.S. Pat. Nos. 5,504,216 (Holohan et al.), 5,721,359 (Dunn et al.), 5,910,588 (Wangnick et al.), 6,066,647 (Douglas et al.), 6,225,474 (Matsumoto et al.), 6,239,141 (Allen et al.), 6,251,355 (Murata et al.), 6,288,057 (Harkness), 6,316,672 (Stowell et al.), 5 6,329,364 (Groleau), and U.S. Pat. Application Publication Nos. 2001/0003752 (Talley et al.), 2002/0038021 (Barton et al.), and 2002/0045746 (Barton et al.).

Crystalline materials are preferred in many pharmaceutical applications. Crystalline forms are generally thermodynamically more stable than amorphous forms of the same substance. This thermodynamic stability is preferably 10 reflected in the lower solubility and improved physical stability of the crystalline form. The regular packing of the molecules in the crystalline solid preferably denies the incorporation of chemical impurities. Hence crystalline materials generally possess higher chemical purity than their amorphous counterparts. The packing in the crystalline solid generally constrains the molecules to well 15 defined lattice positions and reduces the molecular mobility that is the prerequisite for chemical reactions. Hence, crystalline solids, with very few notable exceptions, are chemically more stable than amorphous solids of the same molecular composition. Preferably, the crystalline forms of malic acid salts N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide disclosed in the 20 present application possess one or more of the advantageous chemical and/or physical properties disclosed herein.

The crystalline forms of malic acid salts of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H- 25 pyrrole-3-carboxamide disclosed in the present application preferably have distinct powder X-ray diffraction profiles. For example, the anhydrous crystals including a malic acid salt of the N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide can preferably be distinguished from the other crystal form 30 including a malic acid salt disclosed herein by the presence of characteristic diffraction peaks. Characteristic diffraction peaks as used herein are peaks selected from the most intense peaks of the observed diffraction pattern.

18

Preferably, the characteristic peaks are selected from about 20 of the most intense peaks, more preferably from about 10 of the most intense peaks, and most preferably from about 5 of the most intense peaks in the diffraction pattern.

Figures 1 and 2 show the powder X-ray diffraction patterns for Crystal Forms I and II, respectively, of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. Table 1 contains the listing of the most intense peaks from each PXRD pattern between 2 and 35 degrees two theta. The free base, Crystal Form I, and Crystal Form II are all easily distinguished by their unique PXRD patterns.

Preferably an anhydrous crystal including a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (e.g., Crystal Form I) has characteristic diffraction peaks at about 13.2 and 24.2 degrees two-theta, more preferably at about 13.2, 19.4, 24.2, and 25.5 degrees two-theta, and most preferably has the characteristic diffraction peaks as listed in Table 1 for Crystal Form I.

Preferably, Crystal Form II of a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide has characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta, more preferably at about 3.0, 12.1, 14.5, and 27.7 degrees two-theta, and most preferably has the characteristic diffraction peaks as listed in Table 1 for Crystal Form II.

25

TABLE 1: Powder X-Ray Diffraction Peak Table for Crystal Forms I and II

Crystal Form I		Crystal Form II	
Two Theta (deg.)	Relative Intensity	Two Theta (deg.)	Relative Intensity
11.39	7	3.02	100
11.90	7	5.93	12
13.16	82	7.61	18
15.92	27	9.26	7
16.79	25	12.08	32
17.18	24	14.54	42
19.40	76	17.54	19
20.30	20	19.46	28
21.26	31	23.36	54
21.68	28	24.77	28
22.13	48	27.71	80
22.91	21		
24.17	100		
25.46	79		
26.06	23		
26.96	26		
27.56	28		
32.27	13		
32.93	17		
34.43	23		

PURITY AND SOLID STATE STABILITY

5 The purity of Crystal Form I of a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide was evaluated by high pressure liquid chromatography (HPLC). The results showed greater than about 98 area % purity with less than about 2 area % impurities detected (Table 2).

20

A solid state stability study of Crystal Form I of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide was also conducted (Table 2). Four week data after aging at 60°C/ambient relative humidity, 60°C/75% relative humidity, and 80°C/ambient relative humidity showed no significant degradation. Powder X-ray diffraction on two-week samples also indicated no change in crystal form.

TABLE 2: Stability of Crystal Form I based on HPLC Analysis

Condition	Purity (Area %)	Total Impurities (Area %)
Initial	99.7	1.5
2 weeks at 60°C/ambient RH*	98.2	1.1
2 weeks at 60°C/75% RH	99.6	1.2
2 weeks at 80°C/ambient RH	99.5	1.2
4 weeks at 60°C/ambient RH	100.4	1.2
4 weeks at 60°C/75% RH	100.1	2.2
4 weeks at 80°C/ambient RH	98.0	3.1

*relative humidity (RH)

MOISTURE SORPTION DATA

The moisture sorption data at 25°C for Crystal Forms I and II of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide are shown in Figure 3. The more crystalline polymorph, Crystal Form I is of low hygroscopicity, absorbing less than 0.5% water across the 0-90% relative humidity range. The less crystalline polymorph, Crystal Form II, is very hygroscopic, absorbing over 15% water over the 0-90% relative humidity range.

THERMAL DATA

The differential scanning calorimetry data is shown in Figure 4. The anhydrous Crystal Form I of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-

pyrrole-3-carboxamide melts at about 196°C, while Crystal Form II melts at about 181°C. The events observed after the initial melt suggest that there is probably some decomposition associated with the melting. Therefore, an accurate heat of fusion could not be readily measured.

- 5 The TGA data for Crystal Form I (not shown) showed no significant weight loss up to the melting point, indicating the lack of residual solvent and/or water retained in the crystals.

ADMINISTRATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

- 10 Crystals of the present invention can be administered as such to a human patient or can be administered in pharmaceutical compositions in which the foregoing crystal is mixed with suitable carriers or excipient(s). Techniques for formulation and administration of drugs may be found in "Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA., latest edition.

- 15 As used herein, "administer" or "administration" refers to the delivery of a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof to an organism for the purpose of prevention or treatment of a PK-related disorder.

- 20 Suitable routes of administration may include, without limitation, oral, rectal, transmucosal or intestinal administration or intramuscular, subcutaneous, intramedullary, intrathecal, direct intraventricular, intravenous, intravitreal, intraperitoneal, intranasal, or intraocular injections. The preferred routes of administration are oral and parenteral.

- 25 Alternatively, one may administer the crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof in a local rather than systemic manner, for example, via injection of the crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof directly into a solid tumor, often in a depot or sustained release formulation.

- Furthermore, one may administer the drug in a targeted drug delivery system, for example, in a liposome coated with tumor-specific antibody. The liposomes will be targeted to and taken up selectively by the tumor.

- 30 Pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured by processes well known in the art, e.g., by means of conventional

2

mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing processes.

Pharmaceutical compositions for use in accordance with the present invention may be formulated in conventional manner using one or more
5 physiologically acceptable carriers including excipients and auxiliaries that facilitate processing of crystals of the present invention into preparations that can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen.

For injection, a crystal of the present invention or a pharmaceutical
10 composition thereof may be formulated in aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks' solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art.

15 For oral administration, a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof can be formulated by combining a crystal of the present invention with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable crystals of the present invention to be formulated as tablets, pills, lozenges, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries,
20 suspensions and the like, for oral ingestion by a patient. Pharmaceutical preparations for oral use can be made using a solid excipient, optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding other suitable auxiliaries if desired, to obtain tablets or dragee cores. Useful excipients are, in particular, fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or
25 sorbitol, cellulose preparations such as, for example, maize starch, wheat starch, rice starch and potato starch and other materials such as gelatin, gum tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl- cellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl- pyrrolidone (PVP). If desired, disintegrating agents may be added, such as cross-linked polyvinyl pyrrolidone,
30 agar, or alginic acid. A salt such as sodium alginate may also be used.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used which may optionally contain gum

arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active doses.

5 Pharmaceutical compositions that can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with a filler such as lactose, a binder such as starch, and/or a lubricant such as talc or magnesium stearate and, optionally,
10 stabilizers. In soft capsules, crystals of the present invention may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. Stabilizers may be added in these formulations, also.

 The capsules may be packaged into brown glass or plastic bottles to protect crystals of the present invention or pharmaceutical compositions thereof
15 from light. The containers containing the active capsule formulation must be stored at controlled room temperature (e.g., about 15°C to about 30°C).

 For administration by inhalation, a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof is conveniently delivered in the form of an aerosol spray using a pressurized pack or a nebulizer and a suitable propellant,
20 e.g., without limitation, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane or carbon dioxide. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be controlled by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a crystal of the
25 present invention or a pharmaceutical composition thereof, and a suitable powder base such as lactose or starch.

 A crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof may also be formulated for parenteral administration, e.g., by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in
30 unit dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions,

24.

or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating materials such as suspending, stabilizing, and/or dispersing agents.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include aqueous solutions of a water soluble form of a crystal of the present invention or
5 pharmaceutical composition thereof. Additionally, suspensions of crystals of the present invention or pharmaceutical compositions thereof may be prepared in a lipophilic vehicle. Suitable lipophilic vehicles include fatty oils such as sesame oil, synthetic fatty acid esters such as ethyl oleate and triglycerides, or materials such as liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances that
10 increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers and/or agents that increase the solubility of the crystals of the present invention or a pharmaceutical composition thereof to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

15 Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile, pyrogen-free water, before use.

A crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, using, e.g., conventional suppository bases such as cocoa
20 butter or other glycerides.

In addition to the formulations described previously, a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly)
25 or by intramuscular injection. A crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof may be formulated for this route of administration with suitable polymeric or hydrophobic materials (for instance, in an emulsion with a pharmaceutically acceptable oil), with ion exchange resins, or as a sparingly soluble derivative.

30 Additionally, a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the

25 6
7

therapeutic agent. Various sustained-release materials have been established and are well known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release a salt or a pharmaceutical composition thereof for a few weeks up to over 100 days. Depending on the
5 chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions herein also may include suitable solid or gel phase carriers or excipients. Examples of such carriers or excipients include, but are not limited to, calcium carbonate, calcium phosphate, various
10 sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols.

Pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include compositions wherein the active ingredients are contained in an amount sufficient to achieve the intended purpose, e.g., the modulation of PK activity or
15 the treatment or prevention of a PK-related disorder.

More specifically, a therapeutically effective amount means an amount of crystals of the present invention or pharmaceutical compositions thereof effective to prevent, alleviate or ameliorate symptoms of disease or prolong the survival of the subject being treated.

20 Determination of a therapeutically effective amount is well within the capability of those skilled in the art, especially in light of the detailed disclosure provided herein.

For any crystals of the present invention or pharmaceutical compositions thereof used in the methods of the invention, the therapeutically effective
25 amount or dose can be estimated initially from cell culture assays. Then, the dosage can be formulated for use in animal models so as to achieve a circulating concentration range that includes the IC_{50} as determined in cell culture (i.e., the concentration of the crystals of the present invention or pharmaceutical compositions thereof which achieves a half-maximal inhibition of the PK
30 activity). Such information can then be used to more accurately determine useful doses in humans.

26

Toxicity and therapeutic efficacy of a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals, e.g., by determining the IC_{50} and the LD_{50} (both of which are discussed elsewhere herein) for a subject crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof. The data obtained from these cell culture assays and animal studies can be used in formulating a range of dosage for use in humans. The dosage may vary depending upon the dosage form employed and the route of administration utilized. The exact formulation, route of administration and dosage can be chosen by the individual physician in view of the patient's condition. (See e.g., Fingl, *et al.*, 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p.1).

Dosage amount and interval may be adjusted individually to provide plasma levels of the active species that are sufficient to maintain the kinase modulating effects. These plasma levels are referred to as minimal effective concentrations (MECs). The MEC will vary for each crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof but can be estimated from *in vitro* data, e.g., the concentration necessary to achieve 50-90% inhibition of a kinase may be ascertained using the assays described herein. Dosages necessary to achieve the MEC will depend on individual characteristics and route of administration. HPLC assays or bioassays can be used to determine plasma concentrations.

Dosage intervals can also be determined using MEC value. A crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof should be administered using a regimen that maintains plasma levels above the MEC for 10-90% of the time, preferably between 30-90% and most preferably between 50-90%.

In cases of local administration or selective uptake, the effective local concentration of the drug may not be related to plasma concentration and other procedures known in the art may be employed to determine the correct dosage amount and interval.

2x

The amount of a composition administered will, of course, be dependent on the subject being treated, the severity of the affliction, the manner of administration, the judgment of the prescribing physician, etc.

The compositions may, if desired, be presented in a pack or dispenser device, such as an FDA approved kit, which may contain one or more unit dosage forms containing the active ingredient. The pack may for example include metal or plastic foil, such as a blister pack. The pack or dispenser device may be accompanied by instructions for administration. The pack or dispenser may also be accompanied by a notice associated with the container in a form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals, which notice is reflective of approval by the agency of the form of the compositions or of human or veterinary administration. Such notice, for example, may be of the labeling approved by the U.S. Food and Drug Administration for prescription drugs or of an approved product insert.

Compositions including a crystal of the present invention formulated in a compatible pharmaceutical carrier may also be prepared, placed in an appropriate container, and labeled for treatment of an indicated condition. Suitable conditions indicated on the label may include treatment of a tumor, inhibition of angiogenesis, treatment of fibrosis, diabetes, and the like.

It is also an aspect of this invention that a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof, might be combined with other chemotherapeutic agents for the treatment of the diseases and disorders discussed above. For instance, a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof, might be combined with alkylating agents such as fluorouracil (5-FU) alone or in further combination with leukovorin; or other alkylating agents such as, without limitation, other pyrimidine analogs such as UFT, capecitabine, gemcitabine and cytarabine, the alkyl sulfonates, e.g., busulfan (used in the treatment of chronic granulocytic leukemia), improsulfan and piposulfan; aziridines, e.g., benzodepa, carboquone, meturedepa and uredepa; ethyleneimines and methylmelamines, e.g., altretamine, triethylenemelamine, triethylenephosphoramidate, triethylenethiophosphoramidate and trimethylolmelamine; and the nitrogen mustards, e.g., chlorambucil (used in

20
28

the treatment of chronic lymphocytic leukemia, primary macroglobulinemia and non-Hodgkin's lymphoma), cyclophosphamide (used in the treatment of Hodgkin's disease, multiple myeloma, neuroblastoma, breast cancer, ovarian cancer, lung cancer, Wilm's tumor and rhabdomyosarcoma), estramustine, ifosfamide, novembrichin, prednimustine and uracil mustard (used in the treatment of primary thrombocytosis, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and ovarian cancer); and triazines, e.g., dacarbazine (used in the treatment of soft tissue sarcoma).

A crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof, can also be used in combination with other antimetabolite chemotherapeutic agents such as, without limitation, folic acid analogs, e.g. methotrexate (used in the treatment of acute lymphocytic leukemia, choriocarcinoma, mycosis fungoides breast cancer, head and neck cancer and osteogenic sarcoma) and pteropterin; and the purine analogs such as mercaptopurine and thioguanine which find use in the treatment of acute granulocytic, acute lymphocytic and chronic granulocytic leukemias.

It is contemplated that a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof can also be used in combination with natural product based chemotherapeutic agents such as, without limitation, the vinca alkaloids, e.g., vinblastin (used in the treatment of breast and testicular cancer), vincristine and vindesine; the epipodophylotoxins, e.g., etoposide and teniposide, both of which are useful in the treatment of testicular cancer and Kaposi's sarcoma; the antibiotic chemotherapeutic agents, e.g., daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin (used to treat stomach, cervix, colon, breast, bladder and pancreatic cancer), dactinomycin, temozolomide, plicamycin, bleomycin (used in the treatment of skin, esophagus and genitourinary tract cancer); and the enzymatic chemotherapeutic agents such as L-asparaginase.

In addition to the above, a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof could also be used in combination with the platinum coordination complexes (cisplatin, etc.); substituted ureas such as hydroxyurea; methylhydrazine derivatives, e.g., procarbazine; adrenocortical suppressants, e.g., mitotane, aminoglutethimide; and hormone and hormone

99

antagonists such as the adrenocorticosteroids (e.g., prednisone), progestins (e.g., hydroxyprogesterone caproate); estrogens (e.g., diethylstilbesterol); antiestrogens such as tamoxifen; androgens, e.g., testosterone propionate; and aromatase inhibitors such as anastrozole.

5 Finally, it is also contemplated that the combination of a crystal of the present invention or a pharmaceutical composition thereof will be effective in combination with mitoxantrone or paclitaxel for the treatment of solid tumor cancers or leukemias such as, without limitation, acute myelogenous (non-lymphocytic) leukemia.

10 The present invention is illustrated by the following examples. It is to be understood that the particular examples, materials, amounts, and procedures are to be interpreted broadly in accordance with the scope and spirit of the invention as set forth herein.

15 **EXAMPLES**

X-ray diffraction (XRD) patterns were measured on a Scintag X2 diffractometer (Thermo ARL, Ecublens, Switzerland) equipped with a theta-theta goniometer. Melting points were determined using a TA Instruments 2920 differential scanning calorimeter (TA Instruments, New Castle, DE) with
20 standard crimped pans and a heating rate of 10°C/minute. Hygroscopicity was assessed by dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) using a Controlled Atmosphere Microbalance (Pharmacia Corp., Kalamazoo, MI). All chemicals used are available from Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, unless otherwise specified. N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide was prepared as the
25 free base by a procedure similar to that described in Example 80 of PCT International Publication No. WO 01/60814 (Tang et al.).

METHODS

Powder X-Ray Diffraction (XRD). Powder X-Ray diffraction was
30 performed using a Scintag X2 Advanced Diffraction System operating under Scintag DMS/NT 1.30a and Microsoft Windows NT 4.0 software. The system uses a Copper X-Ray source maintained at 45 kV and 40 MA to provide CuK(α_1

30

emission of 1.5406 Å and a solid-state Peltier cooled detector. The beam aperture was controlled using tube divergence and anti-scatter slits of 2 and 4 mm and detector anti-scatter and receiving slits of 0.5 and 0.2 mm width. Data was collected from 2 to 35° two-theta using a step scan of 0.03°/point with a one
5 second per step counting time. Scintag round, top loading stainless steel sample cups with 12 mm diameter inserts were utilized for the experiments. Bulk drug was sampled as-is and placed into the sample tray without any preparation. Some specific samples were also hand-ground in a mortar and pestle before they were run. Data analysis was completed using Origin 6.0 (Microcal Software,
10 Northampton MA).

Dynamic Moisture Sorption Gravimetry (DMSG). DMSG isotherms were collected on the variable temperature controlled atmosphere microbalance. Approximately 10 mg samples were used in the balance. Samples were run as received. The humidity was sequentially set between 0 and 90% relative
15 humidity (RH) in 3% RH steps. The mass was then measured every two minutes. The RH was changed to the next value when the mass of the sample was stable to within 0.5 microgram in 480 seconds. A Visual Basic program was used to control the data collection and export the information to an Excel spreadsheet.

Thermal Analysis. Differential Scanning Calorimetry (DSC) data was obtained by crimping the powdered sample into an aluminum DSC pan. Samples
20 were run as received, sizes were about 1 mg. Temperatures were typically scanned to 320°C at a scan rate of 10°C per minute. The DSC was a TA Instruments 2920 calorimeter. The data analysis software used was TA's Universal Analysis V 1. 1 OB.

25 Thermogravimetric Analysis (TGA) data was obtained on a TA instruments TGA 2950. Samples were equilibrated in the TGA at 25°C, with a 20°C dew point for 30 minutes before the temperature program began. The temperature ramp was at 10°C/minute, but was scanned under TA's proprietary high-resolution conditions. This technique slows the scan rate when a transition
30 is occurring, improving the ability of the instrument to resolve independent weight loss events.

31

EXAMPLE 1: Preparation of the Anhydrous Crystal Form I of the L-Malic Acid Salt of N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Preparation A: N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (130 mg, 0.326 mMol) was added to 20 mL methanol, and the mixture was stirred. L-malic acid (47.2 mg, 0.352 mMol) was added, resulting in rapid dissolution of all the solids. The methanol was removed under reduced pressure to produce a poorly crystalline orange solid. Acetonitrile (5 mL) was added, and the slurry was stirred and heated for about 10 minutes. Stirring was continued while the slurry was allowed to cool to room temperature. The crystals were filtered and dried, resulting in 149 mg of solids (86% yield) of Crystal Form I.

Preparation B: N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide may be purified by an aqueous pH=11 wash prior to formation of the L-malic acid salt. A solution of the free base in a mixture of 80:20 n-butanol:water (v:v) was prepared at 80°C. After cooling to 20°C and stirring for 1 hour, significant crystallization was observed. A sample was analyzed by PXRD and found to be Crystal Form I. Filtration, drying, and co-milling of the crystals resulted in 99% yield.

EXAMPLE 2: Preparation of Crystal Form II of the L-Malic Acid Salt of N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Crystals of Crystal Form I of the L-malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (25 mg) were added to tetrahydrofuran (2 mL), followed by the addition of water (250 microliters). The mixture was heated to dissolve the crystals. The solvent was allowed to evaporate overnight, resulting in crystals of Crystal Form II.

32

EXAMPLE 3: Preparation of the Anhydrous Crystal Form I of the L-Malic Acid Salt of N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide from Crystal Form II.

Acetonitrile (approximately 5 mL) was added to Crystal Form II (150
5 mg). The slurry was stirred and heated for about 10 minutes. Stirring was continued while the slurry was allowed to cool to room temperature. The crystals were filtered and dried, resulting in crystals of Crystal Form I.

**EXAMPLE 4: Solubility of Crystal Form I of the L-Malic Acid Salt of N-[2-
10 (Diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide**

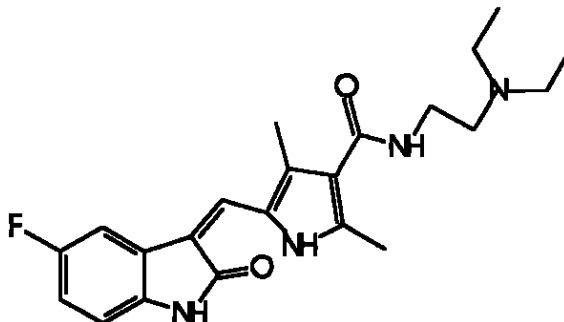
The solubility of Crystal Form I of the L-malic acid salt of N-[2-
(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-
ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide was determined to be 5
15 mg/mL in water at 25°C. This indicates that solubility should not be a limiting factor in bioavailability of the material.

The complete disclosure of all patents, patent applications, and
publications, and electronically available material (e.g., GenBank amino acid
20 and nucleotide sequence submissions; and protein data bank (pdb) submissions)
cited herein are incorporated by reference. The foregoing detailed description
and examples have been given for clarity of understanding only. No
unnecessary limitations are to be understood therefrom. The invention is not
limited to the exact details shown and described, for variations obvious to one
25 skilled in the art will be included within the invention defined by the claims.

33
53

What is claimed is:

1. An anhydrous crystal comprising a malic acid salt of a compound having the structure:



2. The crystal of claim 1, wherein the malic acid is L-malic acid.
3. An anhydrous crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.
4. A crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystal has characteristic diffraction peaks at about 13.2 and 24.2 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.
5. The crystal of claim 4 having characteristic diffraction peaks at about 13.2, 19.4, 24.2, and 25.5 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.
6. The crystal of claim 5 having characteristic diffraction peaks in a powder X-ray diffraction pattern as listed in Table 1 for Crystal Form I.

34
36

7. The crystal of claim 4 further comprising at most about 2% by weight water.
8. The crystal of claim 7 comprising at most about 0.5% by weight water.
9. The crystal of claim 8 comprising at most about 0.2% by weight water.
10. A crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystal has a melting point of at least about 190°C.
11. The crystal of claim 10 having a melting point of at least about 195°C.
12. The crystal of claim 10 further comprising at most about 2% by weight water.
13. The crystal of claim 12 comprising at most about 0.5% by weight water.
14. The crystal of claim 13 comprising at most about 0.2% by weight water.
15. A crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystal has characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.
16. The crystal of claim 15 having characteristic diffraction peaks at about 3.0, 12.1, 14.5, and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.
17. The crystal of claim 16 having characteristic diffraction peaks in a powder X-ray diffraction pattern as listed in Table 1 for Crystal Form II.

3

18. The crystal of claim 15, wherein the crystal absorbs at least about 5% by weight water upon exposure to 80% relative humidity.

19. A crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystal has a melting point of at most about 185°C.

20. The crystal of claim 19, wherein the crystal absorbs at least about 5% by weight water upon exposure to 80% relative humidity.

21. A method of preparing an anhydrous crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, the method comprising:

combining malic acid; N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide; and a solvent; and

inducing the salt to crystallize under crystallization conditions comprising one or more factors comprising: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at most about 100°C; a rate of cooling of at most about 50°C per hour; no seeding; a supersaturation ratio of at most about 10; no precipitant; and/or combinations thereof.

22. The method of claim 21, wherein the malic acid is L-malic acid.

23. The method of claim 21, wherein the one or more factors comprise: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at most about 50°C; a rate of cooling of at most about 20°C per hour; a supersaturation ratio of at most about 5; and/or combinations thereof.

36

24. The method of claim 23, wherein the one or more factors comprise: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at most about 25°C; a rate of cooling of at most about 2°C per hour; a supersaturation ratio of at most about 1.5; and/or combinations thereof.

25. The method of claim 24, wherein the initial and final temperatures of the crystallization solution are the same.

26. The method of claim 21, wherein the solvent is selected from the group consisting of acetonitrile, methanol, ethanol, isopropanol, toluene, n-butanol, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, acetone, water, and combinations thereof.

27. The method of claim 21, wherein the anhydrous crystal has characteristic diffraction peaks at about 13.2 and 24.2 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

28. The crystal of claim 27 having characteristic diffraction peaks at about 13.2, 19.4, 24.2, and 25.5 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

29. The crystal of claim 28 having characteristic diffraction peaks in a powder X-ray diffraction pattern as listed in Table 1 for Crystal Form I.

30. A method of preparing an anhydrous crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, the method comprising contacting a crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide with a solvent in which the contacting crystal has substantial solubility, wherein the contacting

crystal has characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

31. The method of claim 30, wherein the contacting crystal has characteristic diffraction peaks at about 3.0, 12.1, 14.5, and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

32. The method of claim 31, wherein the contacting crystal has characteristic diffraction peaks in a powder X-ray diffraction pattern as listed in Table I for Crystal Form II.

33. The method of claim 30, wherein the solvent is selected from the group consisting of acetonitrile, ethanol, methanol, and combinations thereof.

34. The method of claim 30, wherein contacting the crystal with the solvent forms a slurry.

35. The method of claim 34 further comprising stirring the slurry.

36. The method of claim 34 further comprising heating the slurry.

37. The method of claim 34 further comprising removing the anhydrous crystal from the slurry.

38. The method of claim 30, wherein the anhydrous crystal has characteristic diffraction peaks at about 13.2 and 24.2 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

39. The method of claim 38, wherein the anhydrous crystal has characteristic diffraction peaks at about 13.2, 19.4, 24.2, and 25.5 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

38
38

40. The method of claim 39, wherein the anhydrous crystal has characteristic diffraction peaks in a powder X-ray diffraction pattern as listed in Table 1 for Crystal Form I.

41. A method of preparing a crystal comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, the method comprising:

combining malic acid; N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide; and a solvent; and

inducing the salt to crystallize under crystallization conditions comprising one or more factors comprising: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at least about 25°C; a rate of cooling of at least about 25°C per hour; seeding; a supersaturation ratio of at least about 2; presence of a precipitant; and/or combinations thereof.

42. The method of claim 41, wherein the malic acid is L-malic acid.

43. The method of claim 41, wherein the one or more factors comprise: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at least about 50°C; a rate of cooling of at least about 100°C per hour; a supersaturation ratio of at least about 5; and/or combinations thereof.

44. The method of claim 43, wherein the one or more factors comprise: a difference between the initial and final temperatures of the crystallization solution of at least about 100°C; a rate of cooling of at least about 300°C per hour; a supersaturation ratio of at least about 10; and/or combinations thereof.

45. The method of claim 41, wherein the solvent is selected from the group consisting of methanol, water, tetrahydrofuran/water mixtures, and combinations thereof.

39
34

46. The method of claim 41, wherein the crystal has characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

47. The method of claim 46, wherein the crystal has characteristic diffraction peaks at about 3.0, 12.1, 14.5, and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

48. The method of claim 47, wherein the crystal has characteristic diffraction peaks in a powder X-ray diffraction pattern as listed in Table 1 for Crystal Form II.

49. A composition comprising anhydrous crystals comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

50. The composition of claim 49 further comprising an excipient.

51. A composition comprising crystals comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystals have characteristic diffraction peaks at about 13.2 and 24.2 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

52. A composition comprising crystals comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystals have a melting point of at least about 190°C.

53. A composition comprising crystals comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-

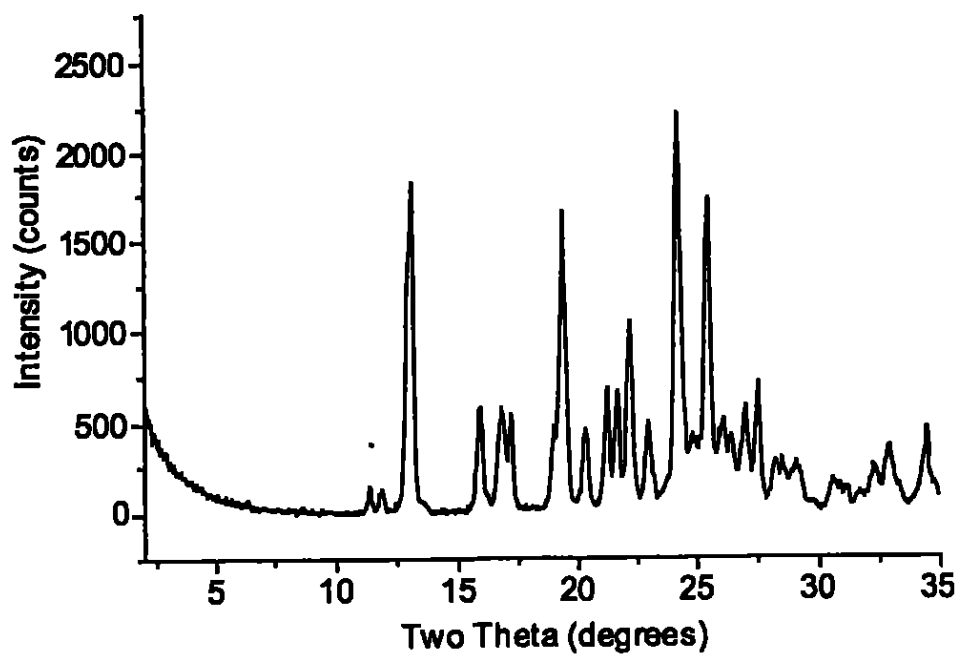
40

ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystals have characteristic diffraction peaks at about 3.0 and 27.7 degrees two-theta in a powder X-ray diffraction pattern.

54. A composition comprising crystals comprising a malic acid salt of N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, wherein the crystals have a melting point of at most about 185°C.

ul

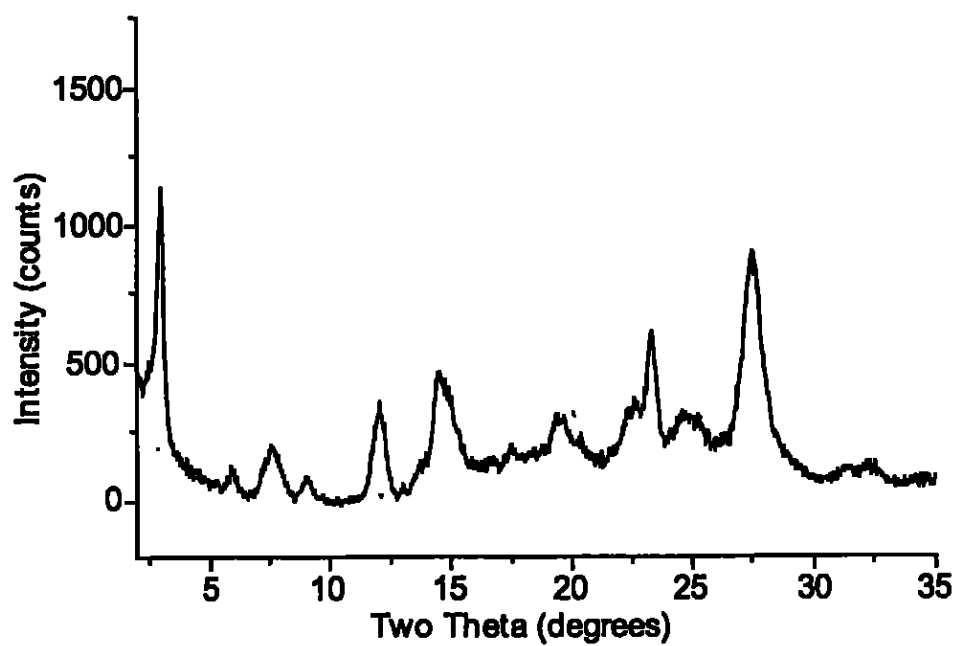
1/4

**Figure 1**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 28)

42

2/4

**Figure 2**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 28)

43

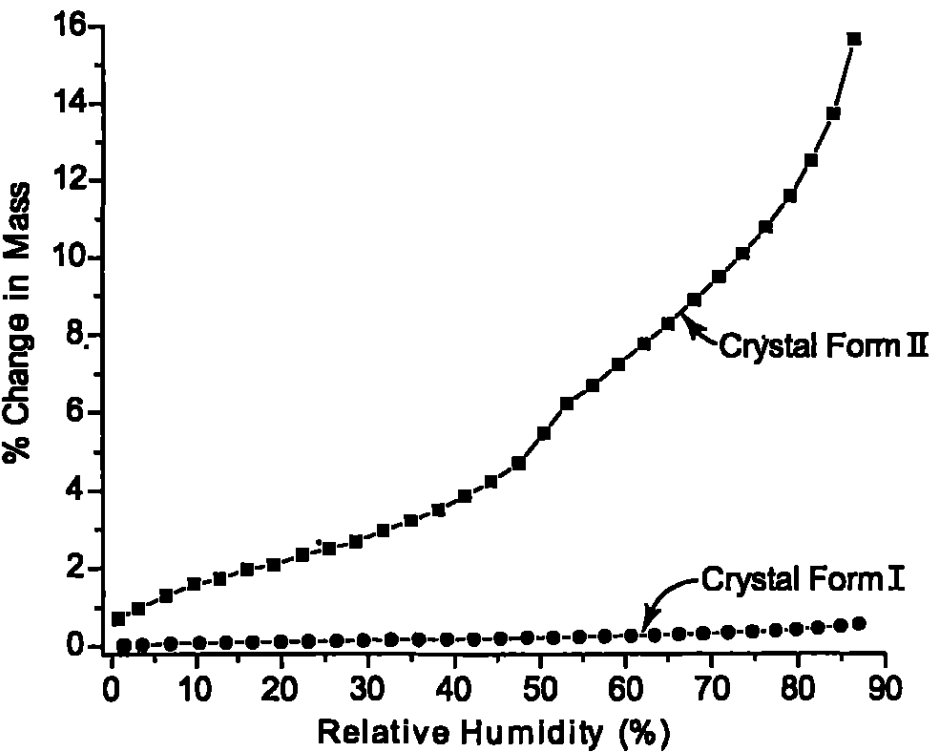
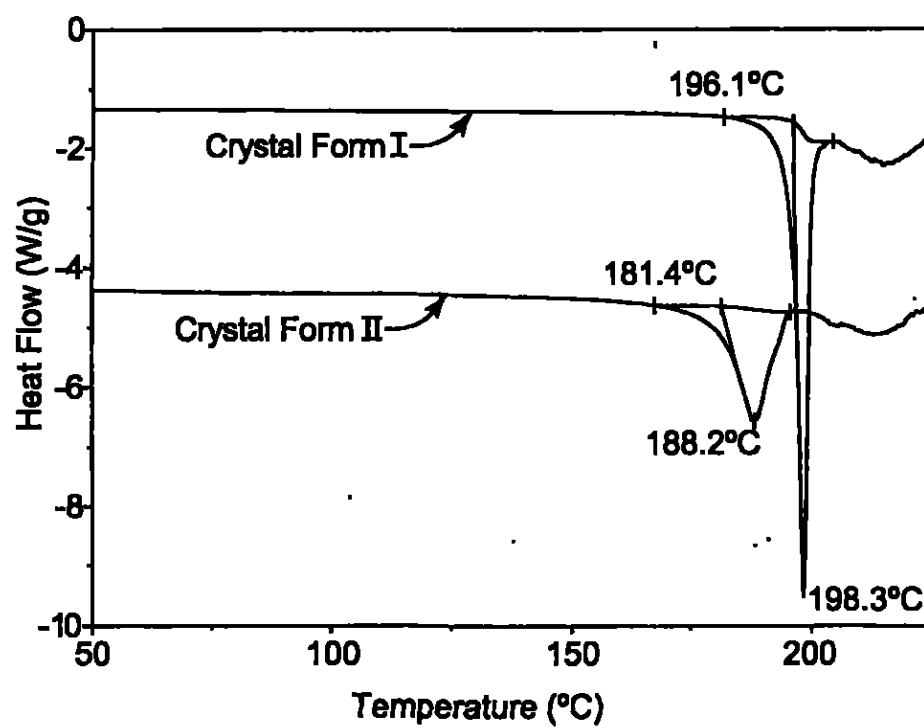


Figure 3

44

4/4

**Figure 4**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

45

CRISTALES QUE INCLUYEN UNA SAL DE ÁCIDO MÁLICO DE N-[2-(DIETILAMINO)ETIL]-5-[(5-FLUORO-2-OXO-3H-INDOL-3-ILIDENO)METIL]-2,4-DIMETIL-1H-PIRROL-3-CARBOXAMIDA. PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES DE ESTA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense serie No. 60/312,353, presentada en Agosto 15, 2001, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con cristales, y composiciones de estos, en donde los cristales incluyen una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, la presente invención también se relaciona con métodos para preparar tales cristales.

ANTECEDENTES

Los PK son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxil sobre residuos de tirosina, serina, y treonina de proteínas. Las consecuencias de esta aparentemente simple actividad son el crecimiento celular

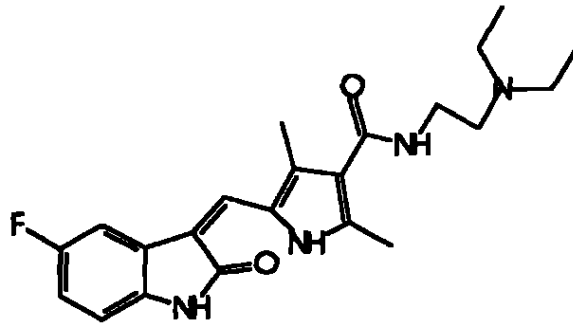
escalonado, la diferenciación, y la proliferación, es decir, virtualmente todos los aspectos de la vida celular de una manera u otra, dependiendo de la actividad PK. Adicionalmente, la actividad PK anormal se ha relacionado con una multitud de desórdenes, que varían desde enfermedades que relativamente no amenazan la vida tales como la soriasis a enfermedades extremadamente virulentas tales como el glioblastoma (cáncer de cerebro). Los PK pueden ser convenientemente divididos en dos clases, las proteínas tirosina cinasas (PTK) y las serina-treonina cinasas (STK).

Uno de los principales aspectos de la actividad PTK es su involucramiento con receptores de factor de crecimiento. Los receptores de factor de crecimiento son proteínas superficiales de la célula. Cuando se unen por un ligando factor de crecimiento, los receptores de factor de crecimiento son convertidos a una forma activa, la cual interactúa con proteínas sobre la superficie interior de una membrana celular. Esto conduce a una fosforilación sobre los residuos de tirosina del receptor y otras proteínas y a la formación al interior de la célula de complejos con una variedad de moléculas de señalización citoplasmática que, a su vez, efectúan numerosas respuestas celulares tales como la división celular (proliferación), diferenciación celular, crecimiento celular, expresión de efectos metabólicos a microambiente extracelular, etc.

Las moléculas pequeñas que actúan como Inhibidores PK se han identificado e incluyen, por ejemplo, compuestos de 2-Indolina sustituidos por 3-pirrol como se describió en la publicación Internacional PCT No. WO 01/60814 (Tang et al.). Los compuestos de 2-Indolinona sustituidos con 3-pirrol incluyen. Por ejemplo, N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-Ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida como se describió en la publicación Internacional PCT No. WO 01/60814 (Tang et al.). Sin embargo, la descripción no hace referencia a la preparación y la naturaleza de las formas de cristal específicas de las sales de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-Ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. Existe necesidad de formas cristalinas de tales materiales que tengan una propiedades químicas y/o físicas superiores que sean útiles en las aplicaciones de suministro de droga.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente Invención proporciona un cristal que incluye una sal de ácido málico de un compuesto que tiene la estructura:



El compuesto con la estructura anterior también es conocido como N-[2-(diethylamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. La sal de ácido málico puede ser una sal de ácido D-málico; ácido D,L-málico; ácido L-málico; o combinaciones de estos. Preferiblemente, la sal de ácido málico es una sal de ácido L-málico. Preferiblemente, el cristal es anhidro. Preferiblemente, el cristal tiene picos de difracción característicos en aproximadamente 13,2 y 24,2 grados dos-teta, y más preferiblemente en aproximadamente 13,2, 19,4, 24,2, y 25,5 grados dos-teta, y más preferiblemente como se lista en la tabla 1 para la Forma I de Cristal, en un patrón de difracción de rayos X de polvo. Preferiblemente, el cristal incluye a lo más alrededor del 2% en peso de agua, más preferiblemente a lo más aproximadamente 0,5% en peso de agua y más preferiblemente a lo más aproximadamente 0,2% de agua en peso. Preferiblemente, el cristal tiene un punto de fusión de al menos aproximadamente 190° C, y más preferiblemente al menos aproximadamente 195° C. las composiciones que incluyen los cristales descritos aquí también se

proporcionan. Preferiblemente, la composición incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de los cristales. Opcionalmente, las composiciones incluyen un excipiente, preferiblemente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un cristal que incluye una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ílideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde el cristal tiene picos de difracción característicos en aproximadamente 3,0 y 27,7 grados dos-teta, más preferiblemente en aproximadamente 3,0, 12,1, 14,5, y 27,7 grados dos-teta, y más preferiblemente como se lista en la tabla 1 para la Forma II de Cristal, en un patrón de difracción de rayos X de polvo. Típicamente, los cristales absorben al menos aproximadamente el 5% de agua en peso luego de la exposición a 80% de humedad relativa y tienen un punto de fusión de máximo aproximadamente 185° C. Las composiciones que incluyen los cristales descritos aquí también se proporcionan. Preferiblemente, las composiciones incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de los cristales. Opcionalmente, la composición incluye un excipiente, preferiblemente un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de preparación de un cristal anhidro que incluye una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (por ejemplo, Forma I de Cristal). En una modalidad, el método incluye: Combinar ácido málico; N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida; y un solvente; e induciendo la sal a cristalizar bajo condiciones de cristalización (por ejemplo condición de cristalización de la Forma I de Cristal) incluyendo uno o más factores que incluyen: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de máximo aproximadamente 100° C; una proporción de enfriamiento de máximo aproximadamente 50° C por hora; sin semilla; una proporción de supersaturación de máximo aproximadamente 10; sin precipitante y/o combinaciones de estos. Preferiblemente, el ácido málico es ácido L-málico. Preferiblemente, el solvente incluye uno o más solventes que incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tolueno, n-butanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetona, agua, y combinaciones de estos.

En otra modalidad, el método de preparar un cristal anhidro incluye una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (por

ejemplo, Forma I de Cristal) Incluye: poner en contacto un cristal que incluye una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida con un solvente en el cual el cristal de contacto tiene una solubilidad sustancial, en donde el cristal de contacto (por ejemplo la Forma II de Cristal) tiene unos picos de difracción característicos en aproximadamente 3,0 y 27,7° dos-teta en el patrón de difracción de rayos X de polvo. Preferiblemente, el solvente incluye uno o más solventes que incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, etanol, metanol, y combinaciones de estos. Preferiblemente, el poner en contacto el cristal con el solvente forma una lechada, y la lechada se agita preferiblemente y/o se calienta. Opcionalmente, el cristal anhidro se puede remover de la lechada.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de preparar un cristal que incluye una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (por ejemplo la Forma II de Cristal). El método incluye: combinar ácido málico; N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida; y un solvente; e inducir la sal a cristalizar bajo condiciones de cristalización (por ejemplo condiciones de cristalización de la Forma II de Cristal) que incluyen: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la

solución de cristalización de al menos aproximadamente 25° C; una proporción de enfriamiento de al menos 25° C por hora; con semilla; una proporción de supersaturación de al menos aproximadamente 2; presencia de un precipitante; y/o combinaciones de estos. Preferiblemente, el ácido málico es ácido L-málico. Preferiblemente, el solvente incluye uno o más solventes que incluyen, por ejemplo, metanol, agua, mezclas de tetrahidrofurano/agua, y combinaciones de estos. Preferiblemente, los cristales tienen picos de difracción característicos en aproximadamente 3,0 y 27,7° dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

La Forma I del Cristal anhidro es ventajosa sobre la Forma II del Cristal para muchas aplicaciones porque las propiedades que la Forma I del Cristal ofrece preferiblemente incluyen, por ejemplo, mayor estabilidad termodinámica, mayor cristalinidad, y más baja higroscopicidad que las propiedades respectivas de la Forma II del Cristal.

Numerosos factores efectúan condiciones de cristalización, y ellos son bien conocidos por un experto en la técnica. Tales factores incluyen, por ejemplo: la concentración de la sal en la solución de cristalización; la diferencia, si existe alguna, entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización; la proporción de enfriamiento, si existe alguna; el índice de vaporización del solvente, si existe alguno; la semilla; la proporción de

supersaturación; y la presencia de un precipitante. Con la guía de la descripción suministrada aquí, un experto en la técnica sin experimentación indebida, puede seleccionar y/o ajustar uno o más factores apropiados para llegar a las condiciones de cristalización para suministrar la Forma I del Cristal o la Forma II del Cristal.

Definiciones

Como se usa aquí, "proporción de supersaturación" se refiere a la proporción de la concentración del material en solución a la concentración del material en una solución saturada en la temperatura de cristalización.

Como se utiliza aquí, "semilla" se refiere a la técnica de agregar un cristal "semilla" a la solución de cristalización para promover la formación de cristales. Preferiblemente, la composición del cristal semilla es la misma que la composición de los cristales que se están formando.

Como se utiliza aquí, "precipitante" significa una sustancia que tiende a inducir cristalización cuando se agrega a una solución de cristalización. Los precipitantes útiles incluyen, por ejemplo, no solventes para la sal y solución que incluyen exceso de contraponos. Como se utiliza aquí, un no solvente es un solvente en el cual la sal preferiblemente tiene una solubilidad de máximo

aproximadamente 1% en peso, más preferiblemente máximo aproximadamente 0,1% en peso, y más preferiblemente máximo aproximadamente 0,1% en peso.

Como se utiliza aquí "cristal anhidro" significa un cristal en el cual el agua no está específicamente unida. Los cristales anhidros preferiblemente no incluyen cantidades sustanciales de agua. El contenido de agua se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las titulaciones de Karl Fischer. Preferiblemente un cristal anhidro incluye máximo aproximadamente 2% en peso de agua, más preferiblemente máximo aproximadamente 0,5% en peso de agua, y más preferiblemente máximo aproximadamente 0,2% en peso de agua.

Como se utiliza aquí, "cristalino" significa un material que tiene una estructura molecular ordenada, de larga distancia. El grado de cristalinidad de una forma de cristal se puede determinar por muchas técnicas incluyendo, por ejemplo, la difracción de rayos X de polvo, sorción de humedad, calorimetría de exploración diferencial, calorimetría de solución, y propiedades de disolución.

Como se utiliza aquí, "más cristalino" significa que un material tiene un mayor grado de cristalinidad que el material con el cual es comparado. Los

materiales con mayores grados de cristalinidad generalmente tienen más alto orden, estructura molecular de larga distancia con menos defectos en la estructura del cristal que los materiales con menores grados de cristalinidad. El más alto grado de cristalinidad puede ser impuesto con relación a la otra forma mediante técnicas que incluyen, por ejemplo, reflexiones más agudas en el patrón de difracción de rayos X de polvo, sorción de humedad inferior para similares tamaños de partícula a una humedad relativa específica, menor calor de solución, mayor calor de fusión, más lento índice de disolución, y combinaciones de estos.

Como se utiliza aquí, "menos cristalino" significa que un material tiene menor grado de cristalinidad que el material con el cual es comparado. Los materiales con menores grados de cristalinidad generalmente tienen menos orden de larga distancia y más defectos en la estructura del cristal que los materiales con mayores grados de cristalinidad. El menor grado de cristalinidad se puede imponer con relación a la otra forma mediante técnicas que incluyen, por ejemplo, reflexiones más amplias y/o más pocas en el patrón de difracción de rayos X de polvo, mayor sorción de humedad para similar tamaño de partículas a una humedad relativa específica, mayor calor de solución, inferior calor de fusión, más rápida velocidad de disolución, y combinaciones de estos.

Como se refiere en la presente solicitud, "estable" en ensayos de estabilidad de droga en masa significa que al menos aproximadamente 97% en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 98% en peso, y más preferiblemente al menos 99% en peso de la droga en masa permanece sin cambio después de almacenamiento bajo las condiciones indicadas durante el tiempo indicado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura es una ilustración de los datos de difracción de los rayos X de polvo (PXRD) para la Forma I del Cristal de la sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. El patrón es diferente de las otras formas de cristal de la sal y la base libre, y es más cristalino que la Forma II del Cristal (por ejemplo, figura 2).

La figura 2 es una ilustración de los datos de difracción de los rayos X de polvo (PXRD) para la Forma II del Cristal del ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. El patrón es diferente de otras formas de cristal de la sal y la base libre, y es menos cristalino que la Forma I del Cristal

como se evidenció por las reflexiones más amplias en el patrón de difracción de los rayos X de polvo (por ejemplo, la figura 1).

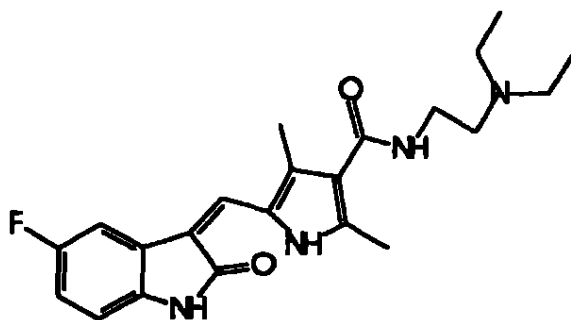
La figura 3 es una ilustración de una isoterma de sorción de gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) para perfil de sorción de humedad para la Forma I de Cristal y la Forma II del Cristal de la sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. El polimorfo más cristalino, la Forma I del Cristal es de baja higroscopicidad, absorbe menos de 0,5% de agua a través del rango de humedad relativa de 0 – 90%. El polimorfo menos cristalino, la Forma II del Cristal, es muy higroscópico absorbiendo más del 15% de agua sobre el rango de humedad relativa de 0-90%.

La figura 4 es una ilustración de los datos de calorimetría de exploración diferencial de (DSC) que muestran los perfiles DSC para la Forma I del cristal y la Forma II del Cristal de la sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. Las transiciones exotérmicas se indican en la dirección hacia arriba. La forma I del Cristal se funde a una mayor temperatura (aproximadamente 196° C) con una entalpía de fusión más alta (aproximadamente 141 J/g) que la Forma II del Cristal, que se funde a

aproximadamente 181° C con una entalpía de fusión de aproximadamente 105 J/g. Esto sugiere que las dos formas de cristal son monotrópicas, aunque la degradación ocurre después de que los cristales se funden. El monotropismo se confirma mediante la conversión de la Forma II del Cristal a la Forma I del Cristal en una lechada a temperatura ambiente de cuarto como se describió aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES

El N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida es un compuesto 2-indolinona sustituido por 3-pirrol que tiene la siguiente estructura:



El N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida puede ser preparado como

la base libre mediante procedimientos sintéticos estándar que incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en la publicación Internacional PCT No. WO 01/814 (Tang et al.). Aunque la base libre se puede cristallar como partículas pequeñas, es deseable en operaciones a gran escala, por ejemplo, tener cristales con tamaño de partícula grande para fácil infiltración. Para este fin, la preparación de las sales de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida fueron tomadas para evaluación de las propiedades resultantes relacionadas con el procesamiento de la sal y la preparación de la composición farmacéutica oral de esta.

Las formas cristalinas de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que incluyen la base libre y las sales de esta (por ejemplo, ácido cíclámico, ácido maléico, ácido bromhídrico, ácido mandélico, ácido tartálico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico y sales de ácido málico) fueron tamizadas por las propiedades relacionadas con el procesamiento de la sal y la preparación de las composiciones farmacéuticas orales de estas, incluyendo por ejemplo, la cristalinidad (por ejemplo cristalina o amorfo, grado de cristalinidad, cristales anhidros o hidratados), toxicidad, higroscopicidad, estabilidad, y morfología. Con base en el anterior tamizado, una sal de ácido málico del N-

[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se determinó para suministrar el mejor balance de las propiedades deseadas. Luego de estudio adicional, se encontró que la sal de ácido málico del N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida cristalizaba en formas de cristal múltiples.

La presente invención suministra métodos para preparar formas de cristales que incluyen una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y la identificación de aquellas formas de cristal. La preparación de los cristales anhidros que incluyen una sal de ácido málico se describe aquí. La Forma I de Cristal anhidro tiene propiedades superiores para muchas aplicaciones.

FORMA I DE CRISTAL

En una modalidad, la sal de ácido málico del N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se ha preparado como cristales anhidros (por ejemplo, la Forma I del Cristal). La Forma I del Cristal anhidra es termodinámicamente más estable que las otras formas de cristal (por ejemplo la Forma II del cristal).

En un método, la Forma I de Cristal se puede preparar, por ejemplo, al incluir la cristalización de una sal de ácido málico bajo las condiciones de cristalización de la Forma I del Cristal de una solución supersaturada.

Como se utiliza aquí, "las condiciones de cristalización de la Forma I del Cristal" se refieren a las condiciones de cristalización que suministran una forma de cristal termodinámicamente estable (por ejemplo la Forma I de Cristal). Tales condiciones son comúnmente denominadas condiciones de cristalización "lentas". Un experto en la técnica puede seleccionar uno o más factores que incluyen, por ejemplo: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de preferiblemente como máximo aproximadamente 100° C, más preferiblemente como máximo aproximadamente 50° C, aún más preferiblemente como máximo aproximadamente 25° C, y más preferiblemente aproximadamente 0° C; el índice de enfriamiento de preferiblemente como máximo aproximadamente 50° C por hora, más preferiblemente como máximo aproximadamente 20° C por hora, aún más preferiblemente como máximo aproximadamente 2° C por hora, y más preferiblemente aproximadamente 0° C por hora; sin semilla; un índice de supersaturación de preferiblemente como máximo aproximadamente 10, más preferiblemente como máximo aproximadamente 5, y más preferiblemente como máximo aproximadamente 1,5; sin

precipitante; y/o combinaciones de estos para proporcionar las condiciones de cristalización de la Forma I de Cristal.

Los solventes útiles para preparar la solución de cristalización incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, metanol, etanol, Isopropanol, tolueno, n-butanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetona, agua y combinaciones de estos.

En otro método, la Forma I de Cristal se puede preparar, por ejemplo, al proporcionar una lechada de la Forma II del Cristal en solventes en los cuales la Forma II del Cristal tiene sustancial solubilidad. Como se utiliza aquí, "solubilidad sustancial" significa que un cristal es preferiblemente soluble en un solvente en concentraciones de al menos aproximadamente 0,1% en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente 1% en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente 10% en peso, a aproximadamente la temperatura ambiente de cuarto (por ejemplo ácido 15° C a aproximadamente 30° C). Opcionalmente, el cristal se puede disolver en el solvente a las concentraciones indicadas a la temperatura ambiente de cuarto.

Tales solventes incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, etanol, metanol, y combinaciones de esta.

FORMA II DEL CRISTAL

En otra modalidad, la sal de ácido málico del N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se ha preparado en otra forma cristalina (por ejemplo, la Forma II del Cristal). La Forma II del Cristal es útil, por ejemplo, como un intermedio en la preparación de la Forma I del Cristal anhidra.

La Forma II del Cristal se puede preparar, por ejemplo, al incluir una sal de ácido málico para cristalizar bajo las condiciones de cristalización de la Forma II del Cristal de una solución supersaturada.

Como se utiliza aquí, "Condiciones de Cristalización de la Forma II del Cristal" se refiere a las condiciones de cristalización que proporcionan una forma de cristal diferente de la forma termodinámica. Tales condiciones son comúnmente llamadas condiciones de cristalización "rápidas". Un experto en la técnica puede seleccionar uno o más factores que incluyen, por ejemplo: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de preferiblemente al menos aproximadamente 25° C, más preferiblemente al menos aproximadamente 50° C, y más preferiblemente al menos aproximadamente 100° C; un índice de enfriamiento de

preferiblemente al menos aproximadamente 25° C, por hora, más preferiblemente al menos aproximadamente 100° C por hora, y más preferiblemente al menos aproximadamente 300° C por hora; colocar semillas; un índice de supersaturación de preferiblemente al menos aproximadamente 2, más preferiblemente al menos aproximadamente 5, y más preferiblemente al menos aproximadamente 10; presencia de un precipitado; y/o combinaciones de estos para proporcionar unas condiciones de cristalización de la Forma II del Cristal.

Los solventes útiles para la solución de cristalización incluye, por ejemplo, metanol, agua, mezclas de tetrahidrofurano/agua, y combinaciones de estos.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE POLVO (PXRD)

Los compuestos orgánicos cristalinos consisten de un gran número de átomos que están dispuestos en un arreglo periódico en un espacio tridimensional. La periodicidad estructural normalmente manifiesta distintas propiedades físicas, tales como agudeza, características espectrales explícitas mediante la mayoría de las sondas espectroscópicas (por ejemplo, difracción de rayos X, RMN infrarrojo y de estado sólido), la difracción de rayos X (XED) es reconocida por ser uno de los métodos más sensibles para determinar la

cristalinidad de los sólidos. Los cristales produce difracciones explícitas máximas que surgen en ángulos específicos consistentes con los espacios interplanares de la celosía, como los predijo la ley de Bragg. Por el contrario, los materiales amorfos no poseen un orden de rango largo. Ellos a menudo retienen el volumen adicional entre las moléculas, como en el caso líquido. Los sólidos amorfos normalmente descubren un patrón XRD sin características con halos difusos amplios, en razón de la ausencia del orden de rango largo de la celosía de cristal repetitivo.

La difracción de rayos X de polvo se ha reportado por caracterizar diferentes formas de cristal de los compuestos orgánicos (compuestos útiles en composiciones farmacéuticas). Ver, por ejemplo, patente estadounidense No. 5,504,216 (Holohan et al), 5,721,359 (Dunn et al), 5,910,588 (Wagnick et al) 6,066,647 (Douglas et al), 6,225,474 (Matsumoto et al), 6,239,141 (Allen et al), 6,251,355 (Murata et al), 6,288,057 (Harkness), 6,316,672 (Stowell et al), 6,329,364 (Groleau), y la publicación de la solicitud de patente No. 2001/0003752 (Talley et al), 2002/0038021 (Barton et al), y 2002/0045746 (Barton et al).

Los materiales cristalinos son preferidos en muchas aplicaciones farmacéuticas. Las formas cristalinas son generalmente termodinámicamente más estables que las formas amorfas de la misma sustancia. Esta estabilidad

termodinámica se refleja preferiblemente en la inferior solubilidad y la estabilidad física mejorada de la forma cristalina. El empaque regular de las moléculas en el sólido cristalino preferiblemente deniega la incorporación de las impurezas químicas. De esta manera los materiales cristalinos generalmente poseen una pureza química más alta que sus contrapartes amorfas. El empaque en el sólido cristalino generalmente constriñe las moléculas para definir bien las posiciones de celosía y reduce la movilidad molecular que es el prerequisite para las reacciones químicas. De esta manera, los sólidos cristalinos, con muy pocas notables excepciones, son químicamente más estables que los sólidos amorfos de la misma composición molecular. Preferiblemente, las formas cristalinas de las sales de ácido málico N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida descritas en la presente solicitud poseen una o más de las ventajas químicas y/o propiedades físicas descritas aquí.

Las formas cristalinas de las sales de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida descritas en la presente solicitud preferiblemente tienen diferentes perfiles de difracción de rayos X de polvo. Por ejemplo, los cristales anhidros que incluyen una sal de ácido málico el N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-

2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida pueden preferiblemente ser distinguidas de la otra forma de cristal que incluye una sal de ácido málico descrita aquí por la presencia de picos de difracción característicos. Los picos de difracción característicos como se utiliza aquí son picos seleccionados de los picos más intensos de los patrones de difracción observados.

Preferiblemente, los picos característicos se seleccionan de aproximadamente 20 de la mayoría de los picos intensos, más preferiblemente de aproximadamente 10 de la mayoría de los picos intensos, y más preferiblemente de aproximadamente 5 de la mayoría de los picos intensos en el patrón de difracción.

Las figuras 1 y 2 muestran el patrón de difracción de rayos X de polvo para las Formas I y II del Cristal, respectivamente, de la sal de ácido L-málico del N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. La tabla 1 contiene la lista de la mayoría de los picos intensos de cada patrón PXRD entre 2 y 35° dos-teta. La base libre, Forma I de Cristal, y la Forma II del Cristal son todas fácilmente distinguibles por sus patrones PXRD únicos.

Preferiblemente el cristal anhidro que incluye una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-

68

lilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (por ejemplo, la Forma I del Cristal) tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 13,2 y 24,2° dos-teta, más preferiblemente a aproximadamente 13,2, 19,4, 24,2 y 25,5° dos-teta, y más preferiblemente tiene los picos de difracción característicos como se listan en la tabla 1 para la forma I del cristal.

Preferiblemente, la Forma II del Cristal de la sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-lilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 3,0 y 27,7° dos-teta, más preferiblemente a aproximadamente 3,0, 12,1, 14,5 y 27,7° dos-teta, y más preferiblemente tiene los picos de difracción característicos como se listan en la tabla 1 para la forma II del Cristal.

Tabla 1: Tabla del pico de difracción de rayos X de polvo para las formas I y II del Cristal

Forma de Cristal I		Forma de Cristal II	
Dos teta (grados)	Intensidad Relativa	Dos teta (grados)	Intensidad Relativa
11,39	7	3,02	100
11,90	7	5,93	12

CA

13,16	82	7,61	18
15,92	27	9,26	7
16,79	25	12,08	32
17,18	24	14,54	42
19,40	76	17,54	19
20,30	20	19,46	28
21,26	31	23,36	54
21,68	28	24,77	28
22,13	48	27,71	80
22,91	21		
24,17	100		
25,46	79		
26,06	23		
26,96	26		
27,56	28		
32,27	13		
32,93	17		
34,43	23		

PUREZA Y ESTABILIDAD DE ESTADO SÓLIDO

7020

La pureza de la Forma I del Cristal de la sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se evaluó mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los resultados mostraron más del 98% de área de pureza con menos de aproximadamente 2% de área de impurezas detectadas (tabla 2).

Un estudio de la estabilidad de estado sólido de la Forma I del Cristal de la sal de ácido L-málico del N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida también se realizó (tabla 2). Datos de cuatro semanas después del envejecimiento a 60° C/humedad relativa ambiente, 60° C/57% humedad relativa, y 80° C/humedad relativa ambiente no mostraron degradación significativa. La difracción de rayos X de polvo en las muestras de dos semanas tampoco indicaron cambio en la forma de cristal.

Tabla 2: Estabilidad de la Forma I de Cristal con base en el análisis HPLC

Condición	Pureza (% Área)	Total de Impurezas (% Área)
Inicial	99,7	1,5
2 semanas a 60° C/HR ambiente*	98,2	1,1



2 semanas a 60° C/HR 75%	99,6	1,2
2 semanas a 80° C/HR ambiente	99,5	1,2
4 semanas a 60° C/HR ambiente	100,4	1,2
4 semanas a 60° C/HR 75%	100,1	2,2
4 semanas a 80° C/HR ambiente	98,0	3,1

DATOS DE SORCIÓN DE HUMEDAD

Los datos de sorción de humedad a 25° C para las Formas I y II del Cristal de la sal de ácido L-málico del N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-Ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se muestran en la figura 3. El polimorfo más cristalino, la Forma I del Cristal es de baja higroscopicidad, absorbiendo menos del 0,5% de agua a través del rango de humedad relativa 0 – 90%. El polimorfo menos cristalino, la Forma II del Cristal es muy higroscópico, absorbiendo más del 15% de agua sobre el rango de humedad relativa del 0 – 90%.

DATOS TÉRMICOS

Los datos de calorimetría de exploración diferencial se muestran en la figura 4. La Forma I del Cristal anhidro de la sal de ácido L-málico del N-[2-

(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se funde a aproximadamente 196° C, mientras que la Forma II del Cristal se funde a aproximadamente 181° C. los eventos observados después de la fundición inicial sugieren que existe probablemente alguna descomposición asociada con la fusión. Por lo tanto, un calor de fusión preciso podría ser no fácilmente medido.

Los datos TGA para la forma I del Cristal (no mostrada) no mostraron pérdida de peso significativa hasta el punto de fusión, indicando la falta de solvente residual y/o agua retenida en los cristales.

ADMINISTRACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los cristales de la presente invención se pueden administrar como tales a pacientes humanos y se pueden administrar en composiciones farmacéuticas en los cuales los cristales anteriores se mezclan con portadores adecuados o excipiente(s). Las técnicas para la formulación y administración de drogas se puede encontrar en "Remington's" "Pharmacological Sciences", Mack Publishing Co., Easton, P.A., última edición.

Como se utiliza aquí, "administrar" o "administración" se refiere al suministro de un cristal de la presente invención o a una composición

farmacéutica de esta a un organismo con el propósito de evitar o tratar un desorden relacionado con PK.

Las rutas adecuadas de administración pueden incluir, sin limitación, administración oral, rectal, transmucosa o inyección intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intravítreal, intraperitoneal, intranasal o intraocular. Las rutas preferidas de administración son la oral y la parenteral.

Alternativamente, uno puede administrar el cristal de la presente invención o la composición farmacéutica de esta de manera local en lugar de manera sistémica, por ejemplo, por vía de inyección del cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta directamente sobre el tumor sólido, a menudo en un depósito o una formulación de liberación sostenida.

Adicionalmente, uno puede administrar la droga en un sistema de suministro de droga objetivo, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tumor. Los liposomas serán dirigidos y tomados selectivamente por el tumor.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar mediante procesos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de mezclas convencionales, disolución, granulación, elaboración de dulces, pulverización, emulsificación, encapsulación, procesos de atropamiento o liofilización.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de cristales de la presente invención en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida.

Para inyección, un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta se puede formular en soluciones acuosas, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles como solución de Hank, solución de Ringer o un amortiguador salino fisiológico. Para administración por transmucosa, los penetrantes apropiados a la barrera a ser permeados son utilizados en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Para administración oral, un cristal de la presente Invención o una composición farmacéutica de esta se puede formular al combinar un cristal de la presente Invención con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores que posibilitan a los cristales de la presente Invención ser formulados como tabletas, píldoras, pastas, grageas, dulces, cápsulas, líquidos, geles, melazas, lechadas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden hacer utilizando un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar otros auxiliares adecuados si se desea, para obtener tabletas o núcleos de dulces. Los excipientes útiles son, en particular, llenadores tales como azúcar, lactosa, sucrosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de papa y otros materiales tales como gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona (PVP). Si se desea, los agentes desintegrantes se pueden agregar, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico. Una sal tal como alginato de sodio también se puede utilizar.

Los núcleos de dulces son suministrados con recubrimientos adecuados. Para este propósito, las soluciones de azúcar concentrado se pueden utilizar las cuales pueden opcionalmente contener goma arábiga,

talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Los elementos de tinción o pigmento se pueden agregar a las tabletas o recubrimientos de dulces para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis activas.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente incluyen cápsulas de ajuste por empuje hechas de gelatina, así como también cápsulas suaves, selladas, hechas de gelatina y un plastificador, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas ajustadas por empuje pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un llenador tal como lactosa, un llenador tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco y estearato de magnesio y, opcionalmente estabilizadores. En las cápsulas suaves, los cristales de la presente invención se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Los estabilizadores se pueden agregar en estas formulaciones, también.

Las cápsulas se podrían empacar en cristal café o botellas plásticas para proteger los cristales de la presente invención o las composiciones farmacéuticas de esta de la luz. Los contenedores que contienen la formulación de la cápsula activa deben ser almacenados a temperatura

ambiente de cuarto controlado (por ejemplo, aproximadamente 15° C a aproximadamente 30° C).

Para administración por Inhalación, un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta es convenientemente suministrado en la forma de un pulverizado en aerosol utilizando un empaque presurizado o un nebulizador y un propulsante adecuado, por ejemplo, sin limitación, dicloro difluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria se puede controlar al suministrar una válvula para proporciona una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo de un cristal de la presente invención a una composición farmacéutica de esta y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta también se puede formular para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un preservativo agregado. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener materiales

de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua de un cristal de la presente invención a una composición farmacéutica de esta. Adicionalmente, las suspensiones de cristal de la presente invención o las composiciones farmacéuticas de esta se pueden preparar en un vehículo lipofílico. Los vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos tales como etiloleato o triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones acuosas de inyección pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados y/o agentes que incrementen la solubilidad de los cristales de la presente invención o una composición farmacéutica de estos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en la forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos, antes de uso.

Un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta también se puede formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, utilizando por ejemplo, bases de supositorios convencionales tales como maneca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta también se puede formular como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de larga acción se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta se puede formular por esta ruta de administración con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con resinas de intercambio de iones, o como un derivado escasamente soluble.

Adicionalmente, un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta se puede suministrar utilizando un sistema de liberación sostenido, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida se han establecido y son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza

química, liberar una sal o una composición farmacéutica de esta durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteína.

Las composiciones farmacéuticas aquí también pueden incluir portadores o excipientes de fase sólida o de gel. Ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen, pero no están limitados a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares varios, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito pretendido, por ejemplo, la modulación de actividad PK o el tratamiento o prevención de un desorden relacionado con PK.

Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad de cristales de la presente invención o composiciones farmacéuticas de esta efectivas para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado.

La determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva es una capacidad inherente de aquellos expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada suministrada aquí.

Para cualesquier cristales de la presente invención o composiciones farmacéuticas de esta utilizada en los métodos de la invención, la cantidad o la dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente de los ensayos de cultivos de células. Luego, la dosis se puede formular para uso en modelos animales con el fin de lograr un rango de concentración circulatorio que incluye un IC_{50} como se determinó en el cultivo de células (es decir la concentración de los cristales de la presente invención o las composiciones farmacéuticas de esta que logra una inhibición media máxima de actividad PK). Tal información puede ser entonces utilizada para determinar más precisamente las dosis útiles en humanos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de un cristal de la presente invención a una composición farmacéutica se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células o animales experimentales, por ejemplo, al determinar el IC_{50} y el LD_{50} (los dos discutidos posteriormente aquí) para un cristal sujeto de la presente invención o una composición farmacéutica de esta. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos de células y estudios en animales se pueden utilizar

para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosis puede variar dependiendo de la forma de dosis empleada y la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, ruta de administración y la dosis se puede escoger por lo médicos Individuales en vista de la condición del paciente (ver, por ejemplo, Fingl, et al., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1).

La cantidad de dosis y el intervalo se pueden ajustar Individualmente para proporcionar niveles de plasma de las especies activas que sean suficientes para mantener los efectos de modulación de la cinasa. Los niveles de plasma son denominados como concentraciones efectivas mínimas (MEC). El MEC variará para cada cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de este pero se puede estimar con datos In vitro, por ejemplo, la concentración necesaria para lograr 50-90% de inhibición de una cinasa puede ser averiguadas utilizando los ensayos descritos aquí. Las dosis necesarias para lograr el MEC dependerán de las características Individuales y la ruta de administración. Los ensayos o bioensayos HPLC se pueden utilizar para determinar las concentraciones de plasma.

Los intervalos de dosis también se pueden determinar utilizando un valor MEC. Un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta se debe administrar utilizando un régimen que mantiene

los niveles de plasma por encima del MEC para el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre el 30 – 90% y más preferiblemente entre 50 – 90%.

En los casos de administración local o toma selectiva, la concentración local efectiva de la droga puede no estar relacionada con la concentración de plasma y otros procedimientos conocidos en la técnica se pueden emplear para determinar las cantidades de dosis correcta y los intervalos.

La cantidad de una administración de composición, por supuesto, dependerá del sujeto a ser tratado, la severidad de la afección, la manera de la administración, el juicio del médico prescribiente, etc.

La composición podría, si se desea, ser presentada en un paquete o dispositivo suministrador, tal como un kit aprobado por la FDA; que puede contener una o más formas de dosis unitaria que contengan el ingrediente activo. El paquete puede incluir por ejemplo hojuelas de metal o de plástico, tal como un paquete de ampollas. El paquete o dispositivo suministrador puede estar acompañado por las Instrucciones de administración. El paquete o dispensador también puede estar acompañado por una nota asociada con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la elaboración, uso o venta de los farmacéuticos, cuya nota refleje la aprobación de la agencia de la forma de la composición o de la

administración humana o veterinaria. Tal nota, por ejemplo, puede ser que la etiqueta aprobada por la administración de alimentos y drogas de los Estados Unidos para la prescripción de drogas o de una introducción de producto aprobada.

Las composiciones que incluyen un cristal de la presente invención formuladas en un portador farmacéuticamente compatible también se pueden preparar, ubicadas en un recipiente adecuado, y etiquetadas para el tratamiento de una condición indicada. Tales condiciones indicadas sobre la etiqueta pueden incluir tratamiento de un tumor, inhibición de angiogénesis, tratamiento de fibrosis, diabetes, y similar.

Es también un aspecto de esta presente invención que un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta pueda ser combinado con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y desórdenes discutidos anteriormente. Por ejemplo, un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta, podría ser combinado con agentes alquilantes tales como fluorouracilo (5-FU) solos o en una combinación adicional con leucovorina; u otros agentes alquilantes tales como, sin limitación, otros análogos de pirimidina tales como UFT, capecitabina, gencitabina y citarabina, y los sulfonatos de alquilo, por ejemplo, bisulfato (utilizados en el tratamiento de leucemia granulocítica

crónica), Improsulfano o plposulfano; acridinas, por ejemplo, benzodepa, carbocuna, meturedpa y uredepa; etilenoiminas y metilmelaminas, por ejemplo, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosfaramida, trietleniofosfaramida y trimetilol melamina; y las mostazas de nitrógeno, por ejemplo, clorambucil (utilizado en el tratamiento de leucemia linfofítica crónica, macroglobulinemia primaria y linfoma diferente al de Hodgkin), ciclofosfamida (utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma), extramustina, y fosfamida, novembricina, prednimustina y mostaza de uracilo (utilizada en el tratamiento de trombocitosis primaria, linfoma diferente al de Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y cáncer de ovario) y triazinas, por ejemplo, la carbacina (utilizada en el tratamiento de sarcoma de tejido suave).

Un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta, también se puede utilizar en combinaciones con otros agentes quimioterapéuticos antimetabólitos tales como, sin limitación análogos de ácido fólico, por ejemplo, metotrexato (utilizado en el tratamiento de leucemia linfofítica aguda, coriocarcinoma, cáncer de mama, micosis fungoides, cánceres de cabeza y cuello y sarcoma esteogénico) y teropterina; y análogos de purina tales como mercaptopurina y tioguanina que

encuentran uso en el tratamiento de leucemias granulocítica aguda, limfocítica aguda y granulocítica crónica.

Se contempla que un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta también se puede utilizar en combinación con agentes quimioterapéuticos basados en productos naturales, tales como, sin limitación, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina (utilizada en el tratamiento de cáncer de mama y de testículo), vincristina y vindesina; las epipodofilotoxinas, por ejemplo, etoposida y teniposida, las cuales son útiles en el tratamiento de cáncer de testículo y de sarcoma de caposí; los agentes quimioterapéuticos antibióticos, por ejemplo, daunorubicina, dextrorubicina, epirubicina, mitomicina (utilizada para tratar cáncer de estómago, cerviz, colon, mama, vejiga y pancreático), dactinomicina, temosolamida, glicamicina, bleomicina (utilizada en el tratamiento de cáncer de piel, esófago y del tracto genitourinario); y agentes quimioterapéuticos enzimáticos tales como L-asparaginasa.

Además de lo anterior, un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de esta podría ser utilizada en combinación con los complejos de coordinación de platino (cisplatino, etc.); úreas sustituidas tales como hidroxiurea; derivados de metilhidracina, por ejemplo, procarbina; supresores adrenocorticales, por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida; y

hormona y agonistas de hormona tales como adrenocorticosteroides (por ejemplo prednisona), progestinas (por ejemplo caproato de hidroxiprogesterona); estrógenos (por ejemplo dietilestilbestrol); antiestrógenos tales como tamoxifeno; andrógenos, por ejemplo, propionato de testosterona; e Inhibidores de aromatasa tales como anastrozol.

Finalmente, se contempla que la combinación de un cristal de la presente invención o una composición farmacéutica de este será efectiva en la combinación con mitoxantrona o paclitaxel para el tratamiento de cánceres de tumor sólidos o leucemias tales como sin limitación, leucemia mielogenous aguda (no linfocítica).

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos. Se debe entender que los ejemplos particulares, materiales, cantidad de y procedimientos deben ser interpretados ampliamente de acuerdo con el alcance y espíritu de la invención como se establece adelante aquí.

EJEMPLOS

Patrones de difracción de rayos X (XRD) se midieron sobre un difractómetro Scintag X2 (Termo ARL, Ecublens, Suiza) equipado con un goniómetro teta-teta. Los puntos de fusión se determinaron utilizando un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments 2920 (TA Instruments, New Castle, DE) con una cazuela rizada estándar y un índice de calentamiento de 10° C/min. La higroscopicidad se evaluó mediante gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) utilizando una Microbalanza de Atmósfera Controlada (Pharmacia Corp., Kalamazoo, MI). Todos los químicos utilizados están disponibles de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, a menos que se especifique otra cosa. El N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se preparó con la base libre mediante un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 80 de la publicación Internacional PCT No. WO 01/60814 (Tang et al).

MÉTODOS

Difracción de rayos X de polvo (XRD). La difracción de rayos X de polvo se desarrolló utilizando un Sistema de Difracción Avanzado Scintag X2

ga
ga

que opera bajo el Scntag DMS/NT 1,30a y un soporte lógico Microsoft Windows NT 4.0. el sistema utiliza una fuente de rayos X de cobre mantenida a 45 kV y 40 MA para proporcionar emisión $\text{CuK}(\alpha_1)$ de $1,5406\text{\AA}$ y un detector enfriado Peltier de estado sólido. La abertura del rayo fue controlado utilizando hendiduras de divergencia del tubo y anti-esparcimiento 2 y 4 mm y hendiduras anti-esparcimiento y receptoras de detector de 0,5 y 0,2 mm de ancho. Los datos fueron recolectados de 2 a 35° dos-teta utilizando un explorador de etapa de $0,03^\circ/\text{punto}$ con un tiempo de conteo de un segundo por etapa. Las copas redonda de muestra de acero inoxidable de carga superior es Scntag con Insertos de diámetro de 12 mm fueron utilizadas para experimentos. La droga en masa fue muestreada como está y se ubico en una bandeja de muestra sin ninguna preparación. Algunas muestras específicas también fueron molidas a mano en un mortero y pistilo antes de que se procediera con ellos. Los análisis de datos se completaron utilizando Origin 6.0 (Soporte lógico Microcal, Northampton MA).

Gravimetría de Sorción Dinámica de Humedad (DMSG). Las Isotermas DMSG fueron recolectadas sobre una micro balanza de atmósfera controlada a temperatura variable. Aproximadamente muestras de 10 mg fueron utilizadas en la balaza. Las muestras fueron corridas como recibidas como recibidas. La humedad fue establecida secuencialmente entre 0 y 90% de humedad relativa (HR) en etapas de 3% de HR. La masa fue medida

entonces cada dos minutos. La HR se cambio al siguiente valor cuando la masa de la muestra estuvo estable dentro de 0,5 microgramos en 480 segundos. Un programa básico visual se utilizó para controlar la recolección de datos y exportar la información a una hoja de calculo Excel.

Análisis Térmico. Los datos de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) se obtuvieron al endurecer la muestra de polvo en una cazuela DSC de aluminio. Las muestras fueron corridas como recibidas, los tamaños fueron de aproximadamente 1 mg. Las temperaturas fueron típicamente exploradas a 320° C a un índice de exploración de 10° C/minuto. El DSC fue un calorímetro TA Instruments 2920. El soporte lógico de análisis de los datos utilizó un TA's Universal Analysis V 1.1 OB.

Los datos de Análisis Termogravimétrico (TGA) fueron obtenidos sobre un TA Instruments TGA 2950. Las muestras fueron equilibradas en el TGA a 25° C, con punto de rocío de 20° C durante 30 minutos antes de que el programa de temperatura iniciara. La rampa de temperatura fue de 10° C/min pero fue explorada bajo condiciones de alta resolución de las propiedades de TA. Esta técnica disminuye el índice de exploración cuando está ocurriendo una transición, mejorando la capacidad de los Instrumentos de resolver los eventos de pérdida de peso independientes.

EJEMPLO 2: Preparación de la Forma I de Cristal anhidra de sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Preparación A: N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (130 mg, 0,326 mmoles) se agregó a 20 ml de metanol, y la mezcla se agitó. Se agregó ácido L-málico (47,2 mg, 0,352 mmol), dando como resultado una rápida disolución de todos los sólidos. El metanol se removió bajo presión reducida para producir un sólido naranja pobremente cristalino. Se agregó acetonitrilo (5 ml), y la lechada se agitó y se calentó durante aproximadamente 10 minutos. La agitación continuó mientras a la lechada se le permitió enfriarse hasta temperatura ambiente de cuarto. Los cristales fueron filtrados y secados, dando como resultado 149 mg de sólidos (85% de rendimiento de la forma I del cristal).

Preparación B: N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se puede purificar mediante un lavado acuoso pH = 11 antes de la formación de la sal de ácido L-málico. Una solución de la base libre en una mezcla de 80 : 20 n-butanol : agua (v : v) se preparó a 80° C. Después de enfriamiento a 20° C y agitar durante una hora, se observó una cristalización significativa. Se analizó

una muestra mediante PXRD y se encontró la Forma I del Cristal. La filtración, secado, y comolienda de los cristales dio como resultado un 99% de rendimiento.

EJEMPLO 2: Preparación de la Forma II del cristal de la sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Los cristales de la Forma I de Cristal de la sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (25 mg) se agregaron a tetrahidrofurano (2 ml), seguido por la adición de agua (250 microlitros). La mezcla se calentó hasta disolver los cristales. El solvente se le permitió evaporarse durante toda la noche, dando como resultado cristales de la Forma II del Cristal.

Ejemplo 3: Preparación de la Forma I de Cristal anhidro de la sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida de la Forma II del Cristal.

Se agregó acetonitrilo (aproximadamente 5 ml) a la Forma II del Cristal (150 mg). La lechada se agitó y se calentó durante aproximadamente

10 minutos. La agitación continuó mientras a la lechada se le permitió enfriarse a temperatura ambiente de acuerdo. Los cristles fueron secados y filtrados dando como resultado cristales de la forma I del cristal.

EJEMPLO 4: Solubilidad de la Forma I de Cristal de la sal de ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

La solubilidad de la Forma I de Cristal de la sal de ácido del ácido L-málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se determinó por ser 5 mg/ml en agua a 25° C. Esto indica que la solubilidad no debe ser un factor limitante en la biodisponibilidad del material.

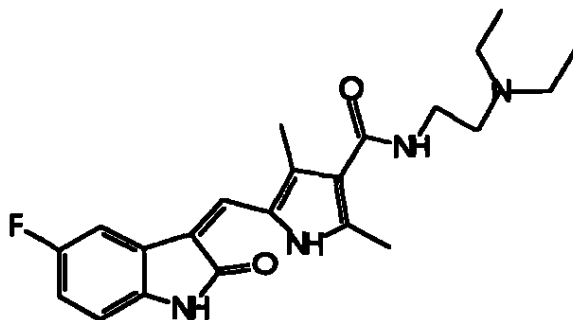
La descripción completa de todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones, y material electrónicamente disponible (por ejemplo lo suministros de aminoácidos del GeneBank y las secuencias de nucleótidos y los suministros de las proteínas del banco de datos (pdb) citados aquí se incorporan como referencia. La anterior descripción detallada y los ejemplos se han dado por claridad de entendimiento. No se deben entender limitaciones innecesarias de estos. La invención no está limitada a los detalles exactos mostrados y descritos, las variaciones obvias para un experto en la

técnica estarán incluidas dentro de la invención definida por las reivindicaciones.

45

REIVINDICACIONES

1. Un cristal anhidro que comprende una sal de ácido málico de un compuesto que tiene la estructura:



2. El cristal de la reivindicación 1, en donde el ácido málico es ácido L-málico.
3. El cristal anhidro que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(diethylamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
4. Un cristal que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(diethylamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde

el cristal tiene unos picos de difracción característicos a aproximadamente 13,2 y 24,2 grados dos-teta, en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

5. El cristal de la reivindicación 4 que tiene unos picos de difracción característicos a aproximadamente 13,2, 19,4, 24,2 y 25,5 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
6. El cristal de la reivindicación 5 que tiene picos de difracción característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo como listó en la tabla 1 para la Forma I de Cristal.
7. El cristal de la reivindicación 4 que además comprende como máximo aproximadamente 2% en peso de agua.
8. El cristal de la reivindicación 7 que comprende como máximo aproximadamente 0,5% en peso de agua.
9. El cristal de la reivindicación 8 que comprende como máximo 0,2% de peso de agua.

10. Un cristal que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde el cristal tiene un punto de fusión de al menos 190° C.
11. El cristal de la reivindicación 10 que tiene un punto de fusión de al menos 195° C.
12. El cristal de la reivindicación 10 que comprende además como máximo aproximadamente 2% de peso de agua.
13. El cristal de la reivindicación 12 que comprende como máximo 0,5% de peso de agua.
14. El cristal de la reivindicación 13 que comprende como máximo aproximadamente 0,2% de peso de agua.
15. Un cristal que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde el cristal tiene picos de difracción característicos a

aproximadamente 3,0 y 27,7 grados dos-teta en una patrón de difracción de rayos X de polvo.

16. El cristal de la reivindicación 15 que tiene unos picos de difracción característicos a aproximadamente 3,0, 2,1, 14,5, y 27,7 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
17. El cristal de la reivindicación 16 que tiene picos de difracción característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo como se lista en la tabla 1 para la Forma II del Cristal.
18. El cristal de la reivindicación 15, en donde el cristal absorbe al menos aproximadamente 5% en peso de agua luego de la exposición a 80% de humedad relativa.
19. Un cristal que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida en donde el cristal tiene un punto de fusión de máximo aproximadamente 185° C.

20. El cristal de la reivindicación 19, en donde el cristal absorbe al menos aproximadamente 5% en peso de agua luego de la exposición a 80% de humedad relativa.
21. Un método para preparar un cristal anhidro que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, el método comprende:

Combinar ácido málico; N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida; y un solvente; y

Inducir la sal a cristalizar bajo condiciones de cristalización que comprenden uno o más factores que comprenden: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de máximo aproximadamente 100° C; un índice de enfriamiento de máximo aproximadamente 50° C por hora; sin semilla; un índice de supersaturación de como máximo aproximadamente 10; sin precipitante; y/o combinaciones de estos.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el ácido málico es ácido L-málico.
23. El método de la reivindicación 21, en donde los uno o más factores comprenden: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de cómo máximo 50° C; un índice de enfriamiento de cómo máximo aproximadamente 20° C por hora; un índice de supersaturación de cómo máximo aproximadamente 5; y/o combinaciones de estos.
24. El método de la reivindicación 23, en donde los uno o más factores comprenden: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de cómo máximo aproximadamente 25° C; un índice de enfriamiento de cómo máximo 2° C por hora; un índice de supersaturación de cómo máximo 1,5; y/o combinaciones de estos.
25. El método de la reivindicación 24, en donde las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización son las mismas.

26. El método de la reivindicación 21, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tolueno, n-butanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetona, agua y combinaciones de estos.
27. El método de la reivindicación 21, en donde el cristal anhidro tiene picos de difracción característicos en aproximadamente 13,2 y 24,2 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
28. El cristal de la reivindicación 27 que tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 13,2, 19,4, 24,2 y 25,5 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
29. El cristal de la reivindicación 28 que tiene picos de difracción característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo como se lista en la tabla 1 para la Forma I de Cristal.
30. Un método para preparar un cristal anhidro que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-

fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, el método comprende poner en contacto un cristal que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida con un solvente en el cual el cristal de contacto tiene una solubilidad sustancial, en donde el cristal de contacto tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 3,0 y 27,7 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

31. El método de la reivindicación 30 en donde el cristal de contacto tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 3,0, 12,1, 14,5 y 27,7 grados dos-teta en una patrón de difracción de rayos X de polvo.
32. El método de la reivindicación 31, en donde el cristal de contacto tiene picos de difracción característicos en el patrón de difracción de rayos X como se lista en la tabla 1 para la Forma II del Cristal.

33. El método de la reivindicación 30, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de acetonitrilo, etanol, metanol, y, combinaciones de estos.
34. El método de la reivindicación 30, en donde poner en contacto el cristal con el solución forma una lechada.
35. El método de la reivindicación 34 que comprende además agitar la lechada.
36. El método de la reivindicación 34 que comprende además calentar la lechada.
37. El método de la reivindicación 34 que comprende además remover el cristal anhidro de la lechada.
38. El método de la reivindicación 30, en donde el cristal anhidro tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 13,2 y 24,2 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el cristal anhidro tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 13,2, 19,4, 24,2, y 25,5 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
40. El método de la reivindicación 39, en donde el cristal anhidro tiene picos de difracción característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo como se lista en la tabla 1 para la Forma I de Cristal.
41. Un método para preparar un cristal que comprende una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, el método comprende:

Combinar ácido málico; N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ildeno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida; y un solvente; y

Inducir la sal a cristalizar bajo condiciones de cristalización que comprenden uno o más factores que comprenden: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de

al menos aproximadamente 25° C; un índice de enfriamiento de aproximadamente 25° C por hora; colocar semilla; un índice de supersaturación de al menos aproximadamente 2; presencia de un precipitante, y/o combinación de estos.

42. El método de la reivindicación 41, en donde el ácido málico es ácido L-málico.

43. El método de la reivindicación 41 en donde los uno o más factores comprenden: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de al menos 50° C; un índice de enfriamiento de al menos aproximadamente 100° C por hora; un índice de supersaturación de al menos aproximadamente 5; y/o combinaciones de estos.

44. El método de la reivindicación 43, en donde los uno o más factores comprenden: una diferencia entre las temperaturas inicial y final de la solución de cristalización de al menos aproximadamente 100° C; un índice de enfriamiento de al menos aproximadamente 300° C por hora; un índice de supersaturación de al menos aproximadamente 10; y/o combinaciones de estos.

45. El método de la reivindicación 41, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de metanol, agua, mezclas de tetrahidrofurano/agua, y combinaciones de estos.
46. El método de la reivindicación 41, en donde el cristal tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 3,0 y 27,7 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
47. El método de la reivindicación 46, en donde el cristal tiene picos de difracción característicos a aproximadamente 3,0, 12,1, 14,5, y 27,7 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
48. El método de la reivindicación 47, en donde el cristal tiene picos de difracción característicos en un patrón de difracción de rayos X de polvo como se ilustra en la tabla 1 para la Forma II del Cristal.
49. Una composición que comprende cristales anhidro que comprenden una sal de ácido málico de N-[2-

(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-
ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

50. La composición de la reivindicación 49, que comprende además un excipiente.
51. Una composición que comprende cristales que comprenden una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde los cristales tienen picos de difracción característicos a aproximadamente 13,2 y 24,2 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.
52. Una composición que comprende cristales que comprenden una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde los cristales tienen un punto de fusión de al menos aproximadamente 190° C.
53. Una composición que comprende cristales que comprenden una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-

fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-Ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde los cristales tienen picos de difracción característicos a aproximadamente 3,0 y 27,7 grados dos-teta en un patrón de difracción de rayuos X de polvo.

54. Una composición que comprende cristales que comprenden una sal de ácido málico de N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-Indol-3-Ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, en donde los cristales tienen un punto de fusión de, máximo aproximadamente 185° C.

109

1/4

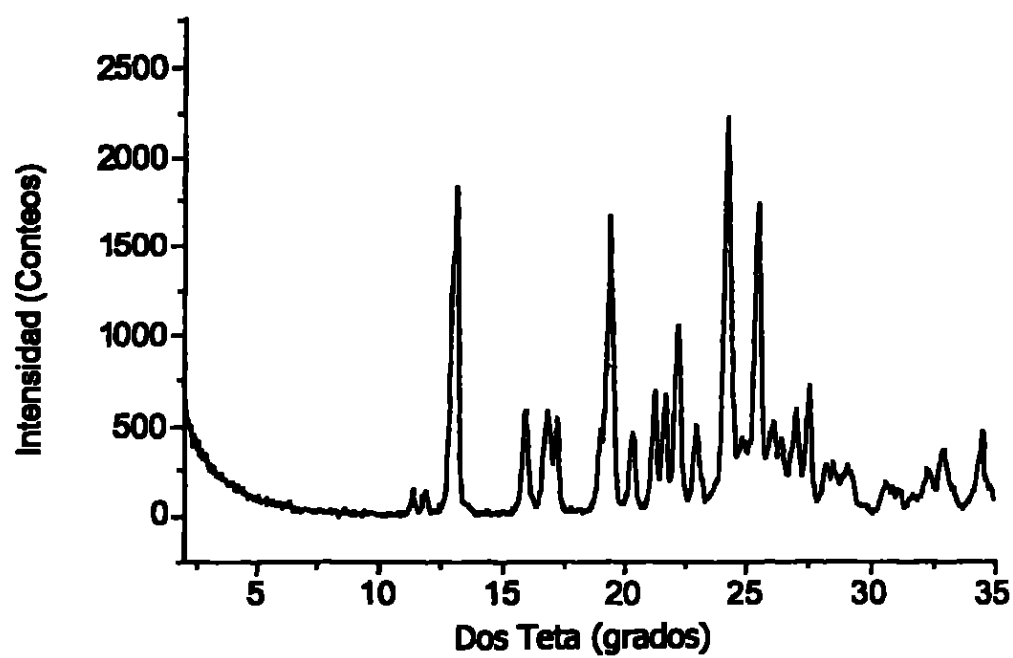


FIGURA 1

HOJA DE REEMPLAZO (Regla 26)

2/4

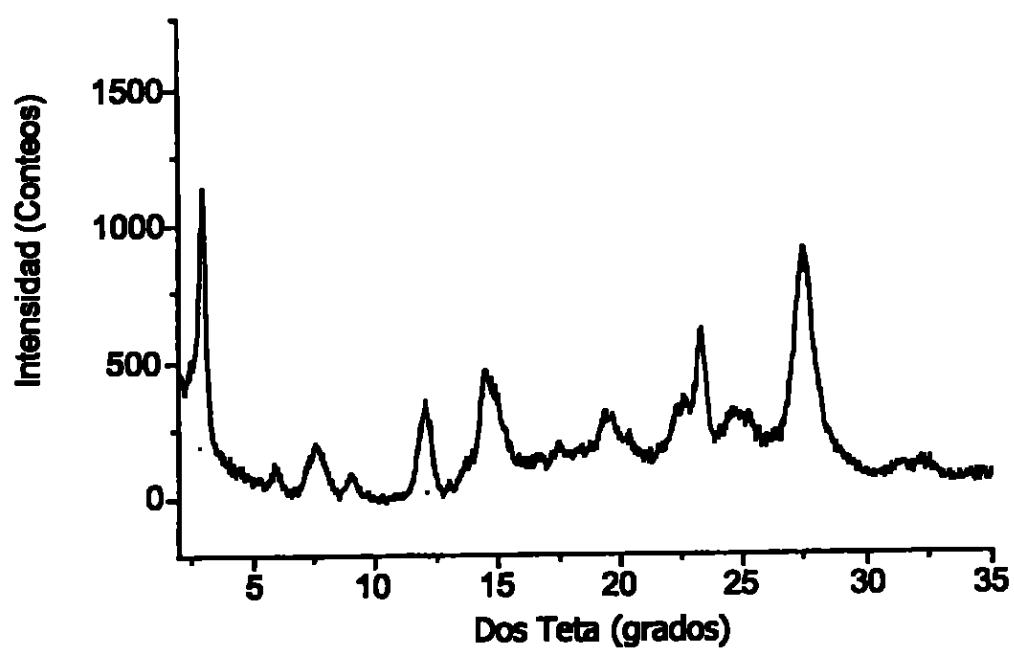


FIGURA 2

HOJA DE REEMPLAZO (Regla 26)

111

3/4

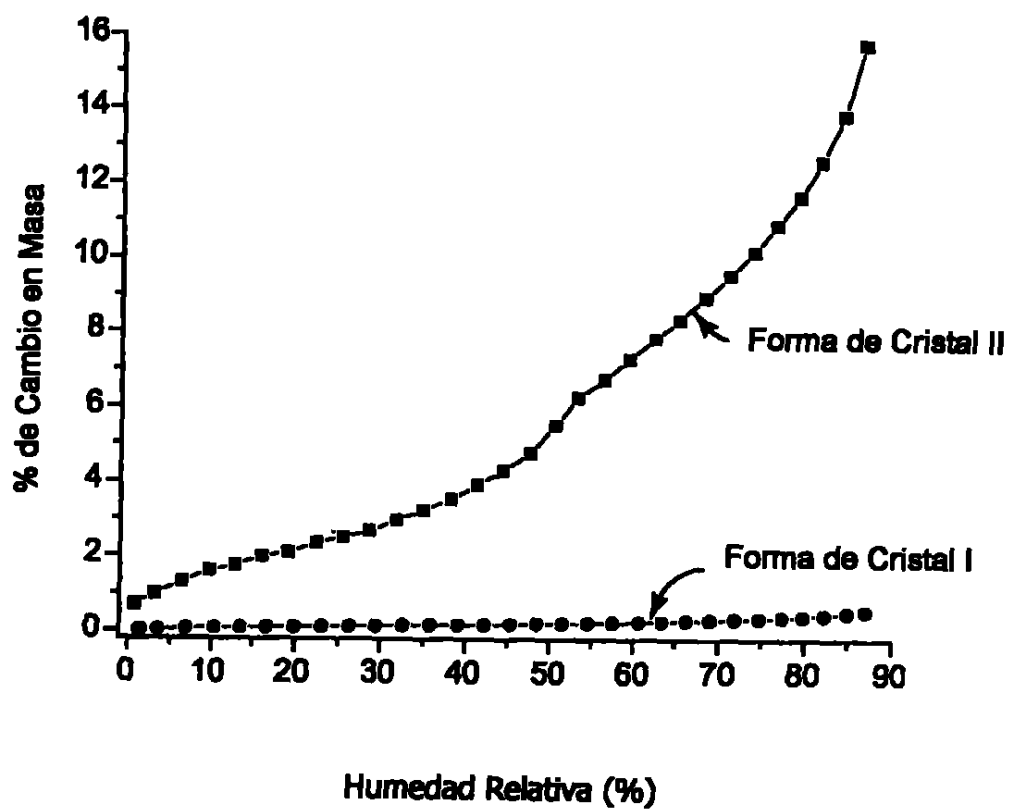


FIGURA 3

HOJA DE REEMPLAZO (Regla 26)

112

4/4

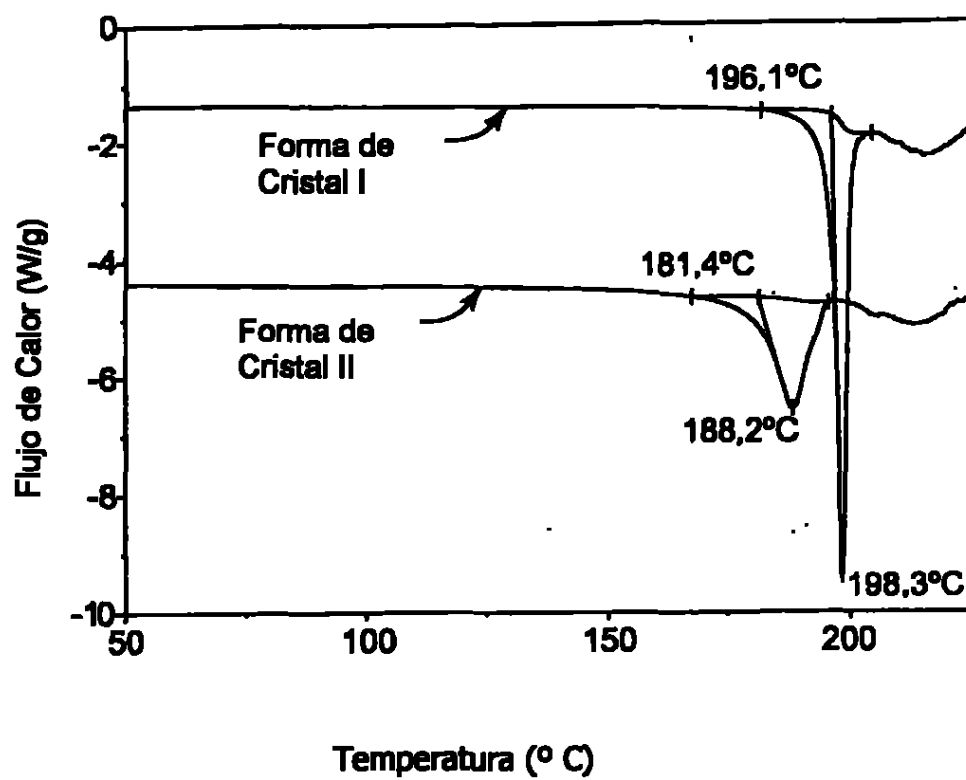


FIGURA 2

HOJA DE REEMPLAZO (Regla 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/25649A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 60814 A (NEMATALLA ASAAD S ; LI XIAOYUAN (US); LIANG CONGXIN (US); MILLER TO) 23 August 2001 (2001-08-23) cited in the application the whole document	1-54
A	WO 01 37820 A (SUGEN, INC.; USA) 31 May 2001 (2001-05-31). * Claims * page 87, line 8 - line 12; example 80.	1-54

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 November 2002

Date of mailing of the international search report

19/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 8016 Patentplan 2
NL - 8280 HV Almere
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/25649

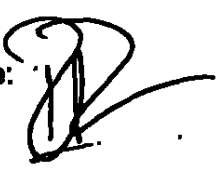
114

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160814 A	23-08-2001	AU 3977001 A	27-08-2001
		WO 0160814 A2	23-08-2001
		US 2002156292 A1	24-10-2002
WO 0137820 0 A		NONE	

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 0402/01 0000000
Fecha (AMB): 2004-01-16 16:16:25
Tramite : 002 PATENTES 0 (RECICLADO/ 011 PATENTES)
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (CUBA)
Radicacon : 0402/01 0000000
Fecha (AMB): 2004-01-16 16:16:25
Tramite : 011 PC1-PATENTE X/9 FASE NUC2 411 PATENTIAL
Dependencia: ENCO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 114

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRE
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha:

Folios 146 y 147
Extracto publicación



148
116

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
DILIA MARIA RODRIGUEZ DÁLEMAN
Apoderado
PHARMACIA & UPJOHNCOMPANY.

Oficio N°
01719

ASUNTO:	Radicación N°	04-2781
	Solicitud internacional	PCT/US2002/25649
	Fecha inicio fase nacional	15/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.