



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-1481

54. TITULO

MONOCLORHIDRATO DE 2,5-DICINA-3-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)-4-[1-(PIPERIDIN-2-ILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]-1H-INDOL-3-IL]-1H-PIPEROL-CRISTALINO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4468 , A61P35/00.

71. SOLICITANTE

Eli Lilly AND company.

DOMICILIO

Lilly Corporate Center, Indianapolis IN
46285 E.U.A.

74. APODERADO

CARLOS E. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C.,

Enero 14, 2005.

04/159



OLARTERALSBECK

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05001401 00000000

Folios: 76

Fecha (MM): 2003-01-11 17:02:53

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis
Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
100 N°. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteralsbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/019548

Fecha

Julio 8, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/006928

Fecha

Enero 22, 2004

6

Título (54) MONOCLORHIDRATO DE 2,5-DIONA-3-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)-4-[1-(PIRIDIN-2-ILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]-1H-INDOL-3-IL]-1H-PIRROL CRISTALINO.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4468,

A61P35/00

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 12, 2002

(31) Número de Solicitud

60/395,976

9

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

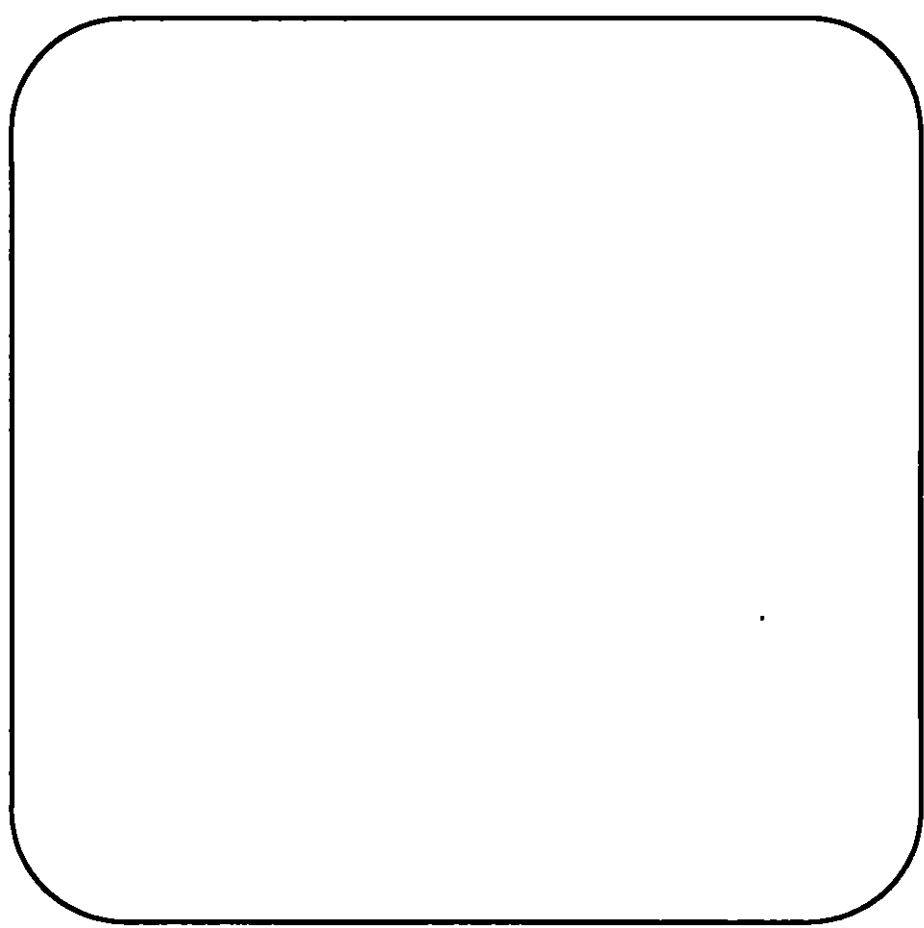
☐

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2003/019548

JULIE KAY BUSH
10671 Red Berry Court,
Fishers, Indiana 46038.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MARGARET MARY FAUL
240 Governors Lane,
Zionsville, Indiana 46077.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUSAN MARIE REUTZEL-EDENS
7519 Fox Hollow Ridge,
Zionsville, Indiana 46077.
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03001481 00000000 Folios: 76
Fecha (AMB): 2005-01-11 17:02:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 2,512
FECHA : ENERO 11 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JHON BULLA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27051842	11/01/2005	1,415,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY**

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

- | | |
|---|---------------------------|
| 5. En Indianapolis, Indiana | 6. El 22 de julio de 2003 |
| 7. Por el Secretario de Estado de Indiana | 8. No. A2003- 11279 |
| 9. Gran Sello del Estado de Indiana | |
| 10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana | |

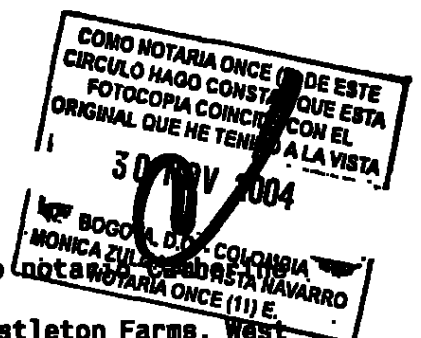
* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

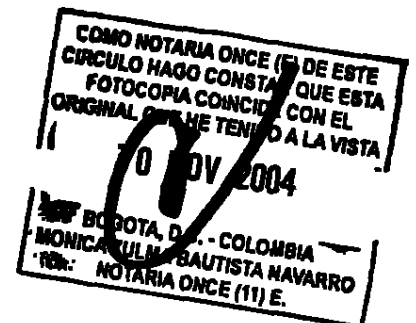


MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieler** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

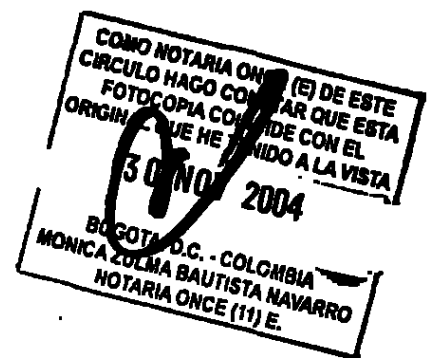
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieler** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America





Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003-11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

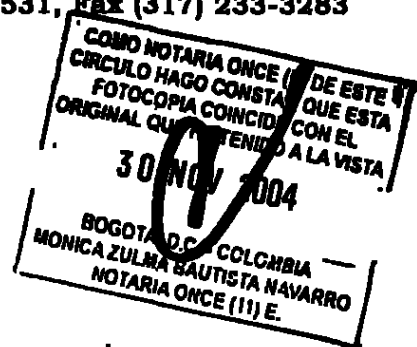



Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-65 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Catherine Michel
Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

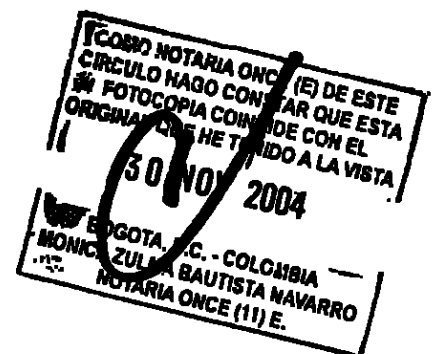
de

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 January 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/006928 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4468,
C07D 401/14

(21) International Application Number:
PCT/US2003/019548

(22) International Filing Date: 8 July 2003 (08.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60/395,976 12 July 2002 (12.07.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUSH, Julie, Kay
[US/US]; 10671 Red Berry Court, Fishers, IN 46038 (US).
FAUL, Margaret, Mary [US/US]; 240 Governors Lane,
Zionsville, IN 46077 (US). REUTZEL-EDENS, Susan,
Marie [US/US]; 7519 Fox Hollow Ridge, Zionsville, IN
46077 (US).

(74) Agents: VOY, Gilbert, T et al.; ELI LILLY AND COM-
PANY, P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

(81) Designated States (national): AB, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (util-
ity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KR, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SI, SL, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, 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, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTALLINE 2,5-DIONE-3-(1-METHYL-1H-INDOL-3-YL)-4-[1-(PYRIDIN-2-YLMETHYL)PIPERIDIN-4-YL]-1H-INDOL-3-YL]-1H-PYRROLE MONO-HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: The present invention relates to crystalline 2,5-dione-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-(pyridin-2-yl-methyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-yl]-1H-pyrrole mono-hydrochloride salt, a pharmaceutical formulation containing said salt and to methods for treating cancer and for inhibiting tumor growth using said salt.

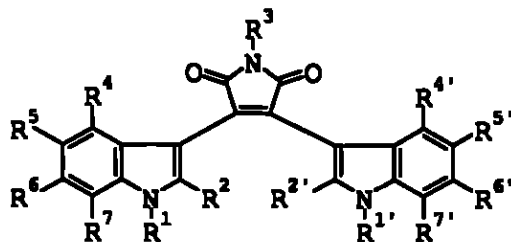
WO 2004/006928 A1

-1-

Crystalline 2,5-Dione-3-(1-Methyl-1H-Indol-3-yl)-4-[1-(Pyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-yl]-1H-Pyrrole Mono-Hydrochloride

Background of the Invention

5 Compounds of formula I:



I;

and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as protein kinase C inhibitors, were disclosed by Heath, et al., in European Patent Publication No. 817,627 (Heath).

10

15

20

"Express Mail" mailing label number _____

Date of Deposit _____

25

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

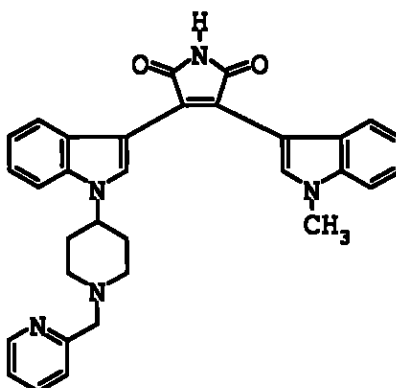
30

Printed Name _____

Signature _____

-2-

Example #49 of Heath disclosed a free base compound of formula FB:



FB.

5

While FB is undoubtedly a very effective pharmaceutical agent, unexpected difficulties were encountered in its large-scale production. Thus, unpredictable formation of solvates complicated the commercial synthesis to such an extent that it became
10 necessary to develop an alternative form for large-scale commercialization.

In this context, WO 02/02094 and WO 02/02116 specifically describe the use of the dihydrochloride salt of FB (FB-2HCl) to treat cancer and to inhibit tumor growth as a mono-therapy or in conjunction with an anti-neoplastic agent or radiation therapy.
15 Unfortunately, it has now been determined that FB-2HCl is hygroscopic. In addition, although FB-2HCl appears to be crystalline by optical light microscopy, more detailed study by X-ray powder diffraction (XRD) has revealed that this material is in fact only poorly crystalline.

Surprisingly, in accordance with the invention, it has now been discovered that the monohydrochloride salt of FB is capable of being reproducibly produced on a commercial
20 scale, is not significantly hygroscopic, is sufficiently stable for use in oral formulations, and can be produced in a highly crystalline state.

Brief Summary of the Invention

The present invention relates to crystalline 2,5-dione-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-yl]-1H-pyrrole mono-hydrochloride, a hydrate thereof, or mixtures thereof.

The present invention further relates to crystalline 2,5-dione-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-yl]-1H-pyrrole mono-hydrochloride, a hydrate thereof, or mixtures thereof, having an X-ray diffraction pattern which comprises the following peaks: 6.8 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 14.2 ± 0.1 and $16.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; when the pattern is obtained from a copper radiation source ($\text{CuK}\alpha$; $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$). This crystalline material is hereafter referred to as "F-I".

The present invention also relates to a pharmaceutical composition containing F-I and a pharmaceutical carrier. In another embodiment, the pharmaceutical formulation of the present invention may be adapted for use in treating cancer and for use in inhibiting tumor growth.

Moreover, the present invention relates to methods for treating cancer and to methods for inhibiting tumor growth which comprise administering to a mammal in need thereof an effective amount of F-I.

In addition, the present invention is related to F-I for treating cancer and for inhibiting tumor growth.

Another embodiment of the invention provides for the use of F-I for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer and for the manufacture of a medicament for inhibiting tumor growth.

Brief Description of the Figures

Figure 1 is a representative XRD pattern for F-I.

Detailed Description of the Invention

Prior to discovering the problems associated with the large-scale manufacturability of FB, due to a concern that FB may not possess optimal bioavailability properties, an *in situ* salt screen was performed to identify salts for FB possessing improved properties. This screen evaluates the solubility of salts formed *in situ* in aqueous media. The

solubility obtained *in situ* for a given salt is not directly predictive of the equilibrium solubility of the crystalline form(s) of the same salt. However, the *in situ* screen can be used to prioritize the salts for synthesis and characterization during salt selection. From these data, five out of seventeen mono-acid salts were chosen for synthesis and
5 characterization. These salts were the citrate, methanesulfonate (mesylate), phosphate, tartrate and mono-hydrochloride (FB-HCl). In addition, FB-2HCl was also synthesized, characterized and analyzed. Some of these salts' properties as well as those of FB are discussed below.

10 *Citrate, Mesylate, Phosphate and Tartrate*

The citrate salt generated from methanol is insoluble in water. The mesylate salt is hygroscopic, exhibiting up to 2% weight gain at 70% RH and over 15% weight gain at 95% RH. Although the phosphate salt exhibits rapid dissolution and high solubility at
15 early time points, the solubility of the phosphate drops to 71 µg/mL upon prolonged incubation. The phosphate salt is also somewhat hygroscopic and exhibited hysteresis in water desorption, indicating possible hydrate formation.

The tartrate is only slightly hygroscopic, exhibiting ~1% weight gain at RH's up to 70%. Based on this and other promising initial results, the tartrate was subjected to a brief polymorph/solvate screen to determine its suitability for bulk manufacturing and use
20 as a pharmaceutical.

The tartrate salt was initially isolated (by titration of the free base with tartaric acid) as a crystalline hydrate. The hydrated material was then recrystallized to determine if other pharmaceutically relevant crystal forms of the tartrate salt could be prepared. The number of solvents suitable for recrystallization was limited by the relatively poor
25 solubility of this salt in many solvents, including polar, protic solvents (H₂O, methanol, ethanol and isopropyl alcohol) and many non-protic solvents (acetone, ethyl acetate, methyl ethyl ketone and tetrahydrofuran). Sufficient solubility was observed only in dimethylformamide, dimethylsulfoxide and organic (and organic/aqueous) mixtures. Elevated temperatures were often required to achieve dissolution.

30 The tartrate salt was typically not generated from the recrystallization experiments that were carried out. Instead, a crystal form of FB was obtained most often. A non-solvated form of the tartrate was not found. These results suggest that isolation of a

-5-

tartrate salt of FB could be difficult, presumably due to the low solubility of different crystal forms of FB relative to the tartrate salt, and the relatively small difference in pKa between FB and tartaric acid.

5 ***FB-2HCl***

The aqueous solubility of FB-2HCl under various conditions was analyzed and at concentrations up to 10 mg/mL, solutions of FB-2HCl are stable at ambient temperature for up to 10 days. However, solutions held at 50°C exhibited profound precipitation prior to the first time point (6 days). At concentrations ≥ 40 mg/mL, rapid precipitation within
10 minutes was noted at ambient room temperature. XRD analysis and ion chromatography (to determine chloride content) of the precipitated crystals confirmed that this precipitate was FB-HCl.

FB

15 The product of the synthesis described below in Preparation 1, is typically a non-solvated crystalline form of FB. This non-solvated form (hereafter referred to as FB Form I) is preferred as it crystallizes well in the reaction, filters rapidly and affords a high purity of product (total related substances (TRS) $\sim 0.77\%$). However, under these very same reaction conditions, a solvate containing tetrahydrofuran (THF) is also sometimes
20 isolated (frequency of occurrence $\sim 10\text{-}20\%$). This crystalline solvate filters very slowly and traps certain impurities resulting in a higher TRS for product (2.42-4.78%). The high TRS associated with this solvate has required that, when present, the isolated solvate be reworked. Despite significant research, the reason for the occasional formation of the solvate containing THF is unknown. The lack of control in preparation of FB Form I has
25 limited its potential for development as the final active pharmaceutical ingredient (API).

FB-HCl

FB-HCl, prepared via addition of 1 equivalent of concentrated or 1N hydrochloric acid to a mixture of FB in a lower alcohol, e.g., methanol, isopropanol or 2-butanol, or in
30 mixture of a lower alcohol and water, is crystalline and has a melting onset temperature of about 256°C as measured by differential scanning calorimetry (DSC). FB-HCl, produced

-6-

as described in Example 1, is relatively non-hygroscopic between 0-70% RH (<2% wt gain @ 95%RH).

Characterization of FB-HCl

5 Various methods, including thermogravimetric analysis (TGA), DSC and XRD were used to characterize FB-HCl. TGA allows for measurement of the amount and rate of weight change as a function of temperature. TGA is most commonly used to study desolvation processes and to quantitatively determine the total volatile content of a solid. DSC is a technique that is often used to screen compounds for polymorphism because the
10 temperatures(s) at which a physical change in a material occurs is usually characteristic of that material. DSC is often used to complement TGA analysis in screening compounds for physical changes upon controlled heating. XRD is a technique that detects long-range order in a crystalline material and can be performed at different RH's to detect subtle phase changes induced by moisture sorption.

15 Different lots of FB-HCl, prepared via addition of 1 equivalent of concentrated or 1N hydrochloric acid to a mixture of FB in methanol, were analyzed by TGA and were found to retain different levels of water: from <0.01% (anhydrous material) all the way to 1.6% (hemi-hydrate). The TGA results showed not only the different amounts of water present in the crystalline FB-HCl materials, but also that the water, when present, is
20 readily expelled from the material upon heating above ambient temperature.

 The different water contents prompted an investigation into the moisture sorption characteristics of those lots of crystalline FB-HCl that were not anhydrous. Indeed, the various partially hydrated lots showed distinctly different water uptake profiles. Regardless of the amount of water sorbed in the crystalline FB-HCl lattice, the sorption
25 isotherms consistently showed gradual weight gains up to ~40% RH, above which, the water uptake plateaued. The maximum moisture sorption (1.6% at 40% RH) observed for those partially hydrated lots of crystalline FB-HCl suggests that at full water occupancy, a hemihydrate (0.5 mole) composition is present. Crystalline FB-HCl material capable of water sorption is hereafter referred to as "hygroscopic F-I".

30 The XRD peaks of hygroscopic F-I did not shift at any RH. The XRD patterns generated for hygroscopic F-I were identical to XRD patterns generated for the non-hygroscopic F-I material (hereafter referred to as "anhydrous F-I"). The absence of

changes to the XRD pattern when moving from anhydrous F-I to hygroscopic F-I, as well as the absence of changes to the XRD pattern for hygroscopic F-I as a function of humidity, shows not only that the crystal lattice of F-I is unperturbed by the moisture sorption process, but also that moisture sorption into the particles cannot be site-specific.

5 F-I (both hygroscopic and anhydrous) exhibits a strong, unique XRD pattern with sharp peaks and a flat baseline, indicative of a highly crystalline material (see Figure 1). The angular peak positions in 2θ and corresponding I/I₀ data for all F-I peaks with intensities equal to or greater than 5% of the largest peak are tabulated in Table 1. All data in Table 1 is expressed with an accuracy of ± 0.1° in 2θ .

10

Table 1

Angle 2θ	I/I ₀ (%)	Angle 2θ	I/I ₀ (%)	Angle 2θ	I/I ₀ (%)
6.3	19.1	17.0	27.2	24.4	19.1
6.8	27.8	17.3	5.9	24.7	14.4
7.2	5.0	17.7	9.6	25.4	15.5
10.9	100	17.9	10.4	25.8	11.3
12.5	11.2	18.4	25.8	26.4	44.1
12.7	38.0	18.8	24.5	26.8	11.6
13.2	21.0	19.1	69.1	27.7	10.7
14.2	62.6	21.7	7.3	27.9	17.1
14.4	19.1	22.1	24.8	28.1	10.8
15.4	17.0	22.8	7.9	28.6	5.3
16.6	56.3	23.7	19.7	29.1	9.7
16.8	21.8				

It is well known in the crystallography art that, for any given crystal form, the relative intensities of the diffraction peaks may vary due to preferred orientation resulting from factors such as crystal morphology. Where the effects of preferred orientation are present, peak intensities are altered, but the characteristic peak positions of the polymorph are unchanged. See, e.g., The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Furthermore, it is also well known in the crystallography art that, for any given crystal form, the angular peak positions may vary slightly. For example, peak positions can shift due to a variation in the temperature at which a sample is

15

20

-8-

analyzed, sample displacement, or the presence or absence of an internal standard. In the present case, a peak position variability of $\pm 0.1^\circ$ in 2θ will take into account these potential variations without hindering the unequivocal identification of a crystalline salt of the present invention.

5 A well-known and accepted method for searching crystal forms in the literature is the "Fink" method. The Fink method uses the four most intense lines for the initial search followed by the next four most intense lines. In general accord with the Fink method, based on peak intensities as well as peak position, F-I may be identified by the presence of peaks at 6.8 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 14.2 ± 0.1 and $16.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; when the pattern is
10 obtained from a copper radiation source ($\lambda = 1.54056$). The presence of F-I may be further verified by peaks at 6.3 ± 0.1 , 7.2 ± 0.1 , 12.5 ± 0.1 , and $17.0 \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; when the pattern is obtained from a copper radiation source ($\lambda = 1.54056$).

FB Form I vs. hygroscopic F-I vs. anhydrous F-I

15 Extensive equilibrium solubility determinations were undertaken for both hygroscopic and anhydrous F-I in a variety of aqueous media at ambient temperature. Additionally, the equilibrium solubility of FB Form I was measured at ambient temperature. Samples were assayed by high performance liquid chromatography (HPLC) after 24 hours of equilibration in the respective solvents. The results are summarized in
20 Table 2.

Table 2

Sample	Solvent	Amt Dissolved (mg/mL)	Filtrate pH
FB Form I	0.01 N HCl	0.279, 0.355	2.20
Anhydrous F-I		0.054, 0.056	2.19
Hygroscopic F-I		0.046, 0.053	2.25
FB Form I	pH 2.2 buffer	0.346, 0.336	2.21
Anhydrous F-I		0.360, 0.363	2.27
Hygroscopic F-I		0.324, 0.352	2.26
FB Form I	SIF, fed pH 5.0	0.073, 0.074	4.94
Anhydrous F-I		0.016, 0.015	4.94
Hygroscopic F-I		0.014, 0.015	4.93

The equilibrium solubility data reveal that while F-I (hygroscopic and anhydrous) and FB Form I have similar solubilities in pH 2.2 buffer, F-I is significantly less soluble than FB Form I in 0.01N HCl and simulated intestinal fluid (SIF) (fed). No significant differences between hygroscopic and anhydrous F-I in any media tested were observed.

The solubility results suggest that controlling the bulk composition (hygroscopic vs. anhydrous particles) of F-I as an API is not critical from a bioavailability standpoint. To confirm that variability in the hygroscopicity of F-I lots should not adversely impact bioavailability, intrinsic dissolution rates were also measured for the hygroscopic and anhydrous F-I. For comparison purposes, the intrinsic dissolution rate of FB Form I was also measured. Because FB Form I dissolved too rapidly (>10% of a 100 mg compact dissolved within 10 minutes) and the hygroscopic and anhydrous F-I dissolved too slowly (no appreciable dissolution in 10 minutes), precise intrinsic dissolution rates could not be determined. The intrinsic dissolution results are summarized in Table 3.

Table 3
% of 100 mg Compact Dissolved in 10 Minutes

Dissolution Medium	Hygroscopic F-I	Anhydrous F-I	FB Form I
0.1 N HCl	<<0.5	<<0.5	>30

The *in vitro* dissolution and solubility data discussed above suggest that FB Form I should offer bioavailability advantages *in vivo* relative to F-I. In order to confirm this prediction, the plasma pharmacokinetic parameters of FB Form I in fed female beagle dogs were evaluated following single oral administration by gavage of 5 mg/kg of FB Form I or F-I in a cross-over design. The 6 dogs were randomized into two treatment groups to receive single doses of FB Form I followed by a single dose of F-I two weeks later, or vice versa. On Days 1 and 14, 3 dogs received FB Form I and 3 dogs received F-I, and blood samples were collected at 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 and 24 hours post dosing. Concentrations of FB Form I were determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry. These concentrations were subsequently used to determine the pharmacokinetic parameters reported in Table 4.

Table 4

Animal	Dosing Regimen	Cmax (nM) FB Form I	Cmax (nM) F-I	AUC0-24 (nMxhr) FB Form I	AUC0-24 (nMxhr) F-I	AUC0-inf (nMxhr) FB Form I	AUC0-inf (nMxhr) F-I
1	1	531.6	679.0	2092.4	2970.0	2113.9	3016.1
2	1	600.2	501.4	3477.5	4064.4	3603.1	4200.8
3	1	552.4	774.1	5119.5	6150.1	5333.1	6630.8
4	2	717.7	450.2	2270.2	2944.5	2306.3	2998.3
5	2	336.5	481.4	2443.1	3592.3	2578.6	3828.6
6	2	99.8	327.4	389.3	1735.0	400.6	1798.4

Dosing regimen 1 = Day 1 F-I, Day 14 FB
Dosing regimen 2 = Day 1 FB, Day 14 F-I

Surprisingly, based on *in vitro* solubility and dissolution data, plasma exposure for F-I in terms of area under the concentration versus time curves (AUC) for both 0 to 24 hr and 0 to infinity was significantly higher than that obtained from FB Form I. Absorption rate did not appear to change as the time to reach Cmax (tmax) ranged from 1 to 2 hours for both FB Form I and F-I. The increased exposure for F-I was most likely due to increased bioavailability, since clearance did not appear to change given the similarities in the apparent half-life of elimination values.

Synthesis**Preparation of FB**

5 **Step 1 – Stir a mixture of 2-picolyl chloride hydrochloride (7.0 g, 42.7 mmol), 4-piperidone mono-hydrate hydrochloride (6.88 g, 44.8 mmol), powdered sodium carbonate (18.3 g, 173 mmol) and acetonitrile (70 mL) for 45 minutes at ambient temperature, 45 minutes at 40°C, 45 minutes at 50 °C, 45 minutes at 60°C, and then heat to 70°C with vigorous stirring. Monitor the reaction by HPLC (Zorbax RX-C8 25 cm column,**
10 **acetonitrile/H₃PO₄ buffer at pH 3.0, λ= 250 nm) for disappearance of picolyl chloride. At completion of the reaction, allow the mixture to cool to room temperature, filter to remove the insoluble solids, then wash the filter cake with acetonitrile (2 x 25 ml). Concentrate the filtrate to a small volume (~ 30 ml) and solvent exchange into 41 ml of ethyl acetate. Rapidly stir and heat the solution to 55 °C then treat, over 30 minutes, with**
15 **a solution of camphorsulfonic acid (9.91 g, 42.67 mmol) in ethyl acetate (77 mL). Allow the resulting suspension to cool to room temperature then stir for 3 hours. Filter the precipitate, wash with ethyl acetate (2 x 30 ml), and dry *in vacuo* at 45 °C to give 15.6 g (87%) of the camphorsulfonic acid salt.**

Step 2 –To a 1 L 3-neck jacketed vessel under N₂, add the product of Step 1 (1.0
20 **equivalent, 33.3.g), 2-(2,2-dimethoxyethyl)aniline (Fukuyama *et al*, *Tet. Lett.*, 39 (1-2):71-74, 1998; 1.0 equivalent, 14.3 g) and propionic acid (115 mL). Stir the reaction at 20-24°C until the contents dissolve (15-30 minutes). Cool the mixture to –10 to –15 °C, then add 1.0 M NaBH(OPr)₃ in tetrahydrofuran (115mL) over at least 2 hours under N₂ while maintaining an internal vessel temperature <-10 °C. Confirm completion of the**
25 **reductive amination by HPLC (Zorbax C-8 column, pH 3.0 (1.5 ml triethylamine/1.5 ml H₃PO₄/ 1 L H₂O. Initial gradient: 80% aqueous/20% acetonitrile. Final (45 mins): 20% aqueous/80% acetonitrile). After reaction completion is verified, add ethyl acetate (200mL) and adjust the reaction temperature to 0 °C. Adjust the pH to 10.0 by careful addition of 25 % NaOH (315 g) and allow the reaction to warm to 47-52 °C. Stir the**
30 **reaction for 30 minutes to 60 minutes at 47-52 °C. Stop stirring the reaction and allow the layers to settle for at least 15 minutes at 47-52°C. Remove the lower aqueous layer and wash the organic layer with aqueous 20% NaCl (150 mL). After stirring for 30 minutes at 47-52°C, stop the agitation and allow the layers to separate over 15 minutes. Remove the**

-12-

lower aqueous layer and reduce the reaction volume to ~65-85 mL by vacuum distillation. Add ethyl acetate (100 mL) back to the reaction and cool the mixture to 23-25°C. Add trifluoroacetic acid (30 ml) over at least 30 minutes. Warm the reaction to 29-31°C and allow the reaction to proceed until by HPLC analysis the initial amination adduct is present at less than <1.0 %. After reaction completion is verified, add ethyl acetate (175 mL) and water (30 mL) and carefully adjust the pH to ~9.0 with 25% NaOH (74 g), while warming to 40-45 °C. Stir the resultant bi-phasic mixture for at least 1 hour at 45-50 °C and allow the pH to drop to ~8.60. Stop the mixing and allow the layers to settle for at least 15 minutes at 45-50°C. Remove the lower aqueous layer and wash the organic layer with aqueous 20% NaCl (125 mL) while stirring at 45-50°C. After 30 minutes stirring, and a 15 minute settle time at 45-50°C, remove the aqueous layer and concentrate the reaction mixture to 100 to 150 mL volume via vacuum distillation. Add isopropanol (400 mL) and concentrate the reaction again to ~200 mL, then add additional isopropanol (200 mL). Concentrate the mixture to ~200 mL final volume via vacuum distillation and age the suspension for 3 hours at 43-45 °C, then cool over 3-4 hours to -5 °C. Filter the product at -5 °C and wash with pre-cooled (< 0°C) isopropanol (2 x 40 mL). Dry the reductive amination product at 50-60 °C under reduced pressure.

Step 3 –Slurry the product of Step 2 (5.00 g, 17.2 mmol) with dry tert-butyl methyl ether (70 mL, 14 vol.) under N₂ at 23°C. Add dry acetonitrile (20 mL, 4 volumes) at ambient temperature in one portion and heat the resulting hazy solution to 40°C. Add a solution of 2.0 M HCl in acetonitrile (8.5 mL, 17.0 mmol, 0.99 equivalent) dropwise over 30 minutes while maintaining a preset jacket temperature of 40°C. Warm the resulting slurry to 50°C then stir for 1 hour. Cool the mixture to -10°C over 2-3 hours. Add oxalyl chloride (2.30 mL, 26.4 mmol, 1.50 equivalent) dropwise over 3-5 minutes, keeping the pot temperature <-5 °C. Warm the resulting slurry to 0°C and stir for 1-2 hours until complete reaction by HPLC. Add methanol (10 mL, 2 volumes) dropwise over 3-5 minutes, keeping the pot temperature <10 °C. Allow the resulting slurry to gradually warm to 23 °C over 15-30 minutes then stir for 1-2 hours until complete. Cool the slurry to 0-5°C, then add 2N KOH (38 mL, 76 mmol, 4.4 equivalents) dropwise to adjust the pH of the mixture to 7.8 while maintaining the vessel temperature < 10°C. Stir the quenched reaction mixture at 10°C for 15-20 minutes post pH adjustment, then remove the lower

-13-

- aqueous layer. Back-extract the lower aqueous layer with tert-butyl methyl ether (20 mL). Wash the combined organic layers (100 mL) with aqueous 20% NaCl (50 mL) for 20-30 minutes at 10°C. Allow the layers to settle for 15 minutes then remove the brine layer. Subject the organic layer to a body feed of Na₂SO₄ (15 g anhydrous), warm to 23°C then stir for 1-12 hours. Filter the reaction mixture then concentrate the filtrate *in vacuo*. Redissolve the residue in ethyl acetate (100 mL) then re-concentrate. Add ethyl acetate (35 mL) and CH₃CN (1 mL), heat the mixture to 45-50 °C to dissolve, then cool the mixture to 40°C over an hour. Optionally seed the crude mixture (30 mg) then cool to 23°C over 2 hours after a suspension forms. Add heptane (80 mL) dropwise over 20-30 minutes to the slurry and then cool the mixture to 0°C over 1-2 hours. Stir the suspension for an additional 1-2 hours at 0°C then filter. Rinse the filter cake with cold 2:1/heptane:ethyl acetate (15 mL) then with room temperature heptane (15 mL). Dry the filter cake in a vacuum oven at 50°C to a constant weight to provide 5.60 g of 1-(1-[(pyridin-2-yl)methyl]piperidin-4-yl)-3-(methoxycarbonylcarbonyl)indole (87%).
- Step 4 –** Charge a 3 neck flask equipped with an addition funnel and nitrogen purge with the product of Step 3 (10.0 grams (1.0 equivalent, 26.5 mmol) and 1-methyl-3-(aminocarbonylmethyl)indole (Faul *et al*, *J.Org.Chem.*, 63 (17):6053, 1998; 4.86 g, 0.975 equivalents, 25.8 mmol) in tetrahydrofuran (Karl Ficher <0.03%, 72 ml, 7.2 volumes). Cool the slurry to -5 to -10°C with an ice/acetone bath. Add potassium t-butoxide (20% in tetrahydrofuran, 1.6 M, 36.4 ml, 2.2 equivalents, 58.3 mmoles) over 10-30 minutes maintaining the reaction temperature at -10 to 5 °C. Heat the reaction to 40-45°C and stir for 1 hour to generate a slurry. Cool the reaction to 0-10°C with an ice/water bath and then add water (74 mL, pre-chilled to 0-10°C) rapidly. The reaction generally exotherms to ~15 °C so re-cool the reaction 0-10 °C and adjust the pH to 12.7-12.9 with a mixture of concentrated HCl (5.2 ml) and water (15 ml) (approximately 2/3 of this mixture is required). Adjust the pH with the remainder of the HCl/water mixture over ~20 minutes to a pH of 7.3-7.8 then stir for 30 minutes at 0-10°C. Slowly add water (60 mL) over 20-30 minutes at 0-10°C and stir the reaction for 1-2 hrs. Filter on a pressure filter and wash with a pre-chilled mixture of tetrahydrofuran (20 ml) and water (60 ml) and dry overnight at 50°C under vacuum to give FB.

-14-

Example 1

To a 3 necked flask equipped with heating mantle, condenser and distillate take off add FB (59.0g, 114.4 mols), 2-butanol (949 ml, 16.1 vols), deionized water (621.4 mL, 10.5 vols) and HCl (food grade: 12.24 mL, 14.13 g, 0.21 volumes, 1.05 equivalents). Heat the reaction to reflux and remove half of the solvent by distillation. Slowly add 2-butanol (27 volumes) over 2 hours, while maintaining a constant solvent level in the reaction flask. Cool the reaction to room temperature over 60 minutes, then cool to 0-5 °C and stir for 1-2 hours. Filter the product and wash the filter cake with 2 volumes of 2-butanol and dry the filter cake overnight at 50°C under vacuum to give F-I. Elemental Analysis: Theory for $C_{32}H_{30}N_5O_2Cl$: C, 69.62, H, 5.48, N, 12.69, Cl, 6.42; Found: C, 69.29, H, 5.49, N, 12.52, Cl, 6.54.

XRD patterns were obtained on a Siemens D5000 X-ray powder diffractometer, equipped with a $CuK\alpha$ source ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) and a Kevex solid-state detector, operating at 50 kV and 40 mA with a 1 mm divergence and receiving slit and 0.1 mm detector slit. Each sample was scanned between 4° and 35° in 2θ with a step size of 0.02° and a maximum scan rate of 3 sec/step. The XRD pattern for the material produced in Example 1 is as described in Table 1 and Figure 1.

Formulation

A salt of the present invention is preferably formulated in a unit dosage form prior to administration. Therefore, yet another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a salt of the present invention and a pharmaceutical carrier. The term "pharmaceutical" when used herein as an adjective means substantially non-deleterious to the recipient patient.

The present pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the formulations of the present invention, the active ingredient (e.g., F-I) will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier that may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semisolid or liquid material that acts as a vehicle, excipient or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets,

cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosol (as a solid or in a liquid medium), soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propylhydroxybenzoates, talc, magnesium stearate and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavoring agents. The compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient.

Formulation Example 1: 25 mg Capsule

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
F-I	27.1
Crospovidone XL	16.9 - 24.4
Lactose Anhydrous	142.2 - 164.4
Lactose Monohydrate	142.2 - 164.4
Magnesium Stearate Vegetable	1.1 - 2.8
Povidone	13.1 - 16.9
Polysorbate 80	1.9 - 5.6

Formulation Example 2: 100 mg Capsule

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
F-I	108.5
Crospovidone XL	16.9 - 24.4
Lactose Anhydrous	101.5 - 123.8
Lactose Monohydrate	101.5 - 123.8
Magnesium Stearate Vegetable	1.1 - 2.8
Povidone	13.1 - 16.9
Polysorbate 80	1.9 - 5.6

The capsules above are manufactured by an aqueous granulation process, as described below. The lactose, a portion of the crospovidone, and the active ingredient (F-I) are added to the granulator and dry blended for a suitable period of time to uniformly distribute the powders. A granulation solution consisting of povidone and polysorbate 80 in purified water is sprayed at a uniform rate onto the powders while mixing under specified conditions. When a suitable granulation endpoint is reached, the granulator is stopped and the granulation is unloaded.

-16-

The granulation is wet sieved through a suitable screen to disrupt large agglomerates, spread on paper lined trays, and dried in a convection oven until the moisture is reduced to a suitable level. The size of the granulation is reduced to a desirable range by passing through a co-mill or other suitable apparatus. These sized
5 powders are collected, transferred to a mixing apparatus, and blended with a specified quantity of magnesium stearate and additional crospovidone until uniformly distributed. The finished powders are then filled into hard gelatin capsules either manually or on a suitable piece of automated capsule filling equipment.

Following the filling operation, the finished capsules are visually inspected for
10 external defects. To improve the pharmaceutical elegance of the finished product, the capsules may be physically de-dusted and polished by either manual or automated processes.

Demonstration of Function

15 The salt of the present invention is an inhibitor of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced angiogenesis. At least two assay systems demonstrate these pharmacologic activities: 1) F-I is a potent inhibitor of VEGF-stimulated proliferation of HUVEC cells in culture upon 72 hours of exposure to the compound; 2) F-I is a highly effective inhibitor of VEGF-induced neo-angiogenesis in the rat corneal micropocket
20 when administered orally to the animals for 10 days. These assay systems are more fully described in WO 02/02116. The salt of the present invention is, thus, effective in treating cancer and inhibiting tumor growth.

Utilities

25 As tumor growth inhibitors, the salt of the present invention is useful to treat cancers of the bladder, brain, breast, cervix, colorectum, esophagus, kidney, head and neck, liver, lung, ovaries, pancreas, prostate and stomach. The salt of the present invention is also useful to treat soft tissue sarcomas and osteosarcomas and to treat Hodgkins and non-Hodgkins lymphoma or hematological malignancies (leukemias).

30 Preferred methods of using a salt of the present invention relate to its use to treat cancers of the bladder, kidney, brain, breast, colorectum, liver, lung (non-small cell),

-17-

ovaries and stomach and to its use to treat non-Hodgkins lymphoma (*e.g.*, diffuse large B cell and mantle cell lymphoma) or hematological malignancies (leukemias).

Even more preferred methods of using a salt of the present invention relate to its use to treat cancers of the brain, colorectum, lung (non-small cell), and to its use to treat
5 non-Hodgkins lymphoma, β cell lymphomas and β cell related leukemias.

Dose

One skilled in the art will recognize that the amount of a salt of the present invention to be administered in accordance with the present invention, that is, a
10 therapeutically effective amount, is that amount sufficient to produce an anti-neoplastic effect, to induce apoptosis or cell death, and/or to maintain an antiangiogenic effect.

Generally, an amount of a salt of the present invention to be administered is decided on a case-by-case basis by the attending physician. As a guideline, the extent and type of the neoplasia, the timing of administration relative to other therapies (if any),
15 and the body weight, and age of the patient will be considered, among other factors, when setting an appropriate dose. Typically, an effective minimum daily dose of a salt of the present invention, *e.g.*, F-I, will exceed about 200 mg (usually > 400 mg, *e.g.*, 500 mg). Usually, an effective maximum daily dose of F-I will not exceed about 700 mg. However, in the case of glioblastomas (brain tumors) the maximum daily dose of F-I
20 could be as high as 1400 mg. The exact glioblastoma dose may be determined, in accordance with the standard practice in the medical arts of "dose titrating" the recipient; that is, initially administering a low dose of the compound, *e.g.*, 200 or 400 mg and gradually increasing the dose until the desired therapeutic effect is observed.

25 Route of Administration

The salt of the present invention can be administered by a variety of routes including the oral, rectal, transdermal, subcutaneous, topical, intravenous, intramuscular or intranasal routes. The oral route is preferred.

30 Combination Therapy

The salt of the present invention may be used in combination with conventional anti-neoplasm therapies to treat mammals, especially humans, with neoplasia. The

-18-

procedures for conventional anti-neoplasm therapies, including chemotherapies using anti-neoplastic agents and therapeutic radiation, are readily available, and routinely practiced in the art, e.g., see Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 11th edition, McGraw-Hill Book Company.

- 5 Specifically, a crystalline salt of the present invention may be used to enhance the anti-neoplasm effects of an anti-neoplastic agent. A wide variety of available anti-neoplastic agents are contemplated for combination therapy in accordance with present invention.

- 10 Anti-neoplastic agents contemplated for combination therapy in accordance with the present invention include, but are not limited to: alkylating agents, including busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, nitrogen mustard, streptozocin, thiotepa, uracil nitrogen mustard, and triethylenemelamine, temozolomide; antibiotics and plant alkaloids including actinomycin-D, bleomycin, cryptophycins, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, irinotecan, L-asparaginase, mitomycin-C, mithramycin,
- 15 navelbine, paclitaxel, docetaxel, topotecan, vinblastine, vincristine, and VP-16; hormones and steroids including aminoglutethimide, anastrozole, bicalutamide, DES, estramustine, ethinyl estradiol, flutamide, fluoxymesterone, goserelin, hydroxyprogesterone, letrozole, leuprolide, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, methyl prednisolone, methyltestosterone, mitotane, nilutamide, prednisolone, tamoxifen, testosterone and
- 20 triamcinolone; synthetics including all-trans retinoic acid, BCNU (carmustine), carboplatin (paraplatin), CCNU (lomustine), cis-diaminedichloroplatinum (cisplatin), dacarbazine, hexamethylmelamine, hydroxyurea, levamisole, mitoxantrone, oxaliplatin, procarbazine; antimetabolites including chlorodeoxyadenosine, cytosine arabinoside, 2'-deoxycoformycin, fludarabine phosphate, 5-fluorouracil, 5-FUDR, gemcitabine, 6-
- 25 mercaptopurine, methotrexate, pemetrexed, and thioguanine; monoclonal antibodies including rituximab and trastuzumab; antisense compounds including ISIS 3521; and biologics including alpha interferon, BCG, G-CSF, GM-CSF, and interleukin-2; and the like. These anti-neoplastic agents assert their cytotoxicity or anti-neoplasm effects in a variety of specific neoplastic conditions (see WO 02/02094).
- 30 In a preferred embodiment of the invention one or more anti-neoplastic agents are selected from the group consisting of BCNU, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone

-19-

or dexamethasone, vincristine, gemcitabine, cisplatin, 5 fluoruracil, capecitabine, CPT-11, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, rituximab and trastuzumab.

A crystalline salt of the present invention may also be used in combination with radiation therapy. Usually, radiation is used to treat the site of a solid tumor directly or administered by brachytherapy implants.

Therapeutic radiation contemplated for combination therapy in accordance with the present invention are those used in the treatment of cancer which include, but are not limited to X-rays, gamma radiation, high energy electrons and High LET (Linear Energy Transfer) radiation such as protons, neutrons, and alpha particles. The ionizing radiation is employed by techniques well known to those skilled in the art. For example, X-rays and gamma rays are applied by external and/or interstitial means from linear accelerators or radioactive sources. High-energy electrons can be produced by linear accelerators. High LET radiation is also applied from radioactive sources implanted interstitially.

The phrase "in combination with" means that the crystalline salt of the present invention is administered shortly before, shortly after, concurrently, or any combination of before, after, or concurrently, with such other anti-neoplasm therapies. A salt of the present invention may be administered in combination with more than one anti-neoplasm therapy. In a preferred embodiment, the a salt of the present invention is administered from 2 weeks to 1 day before any chemotherapy, or 2 weeks to 1 day before any radiation therapy. In another preferred embodiment, a salt of the present invention may be administered during anti-neoplastic chemotherapies and radiation therapies. If administered following such chemotherapy or radiation therapy, a salt of the present invention is preferably given within 1 to 14 days following the primary treatments. A salt of the present invention may also be administered chronically or semi-chronically, over a period of from about 2 weeks to about 5 years.

-20-

WE CLAIM:

1. Crystalline 2,5-dione-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-yl]-1H-pyrrole mono-hydrochloride, a hydrate thereof, or mixtures thereof.
5
2. Crystalline 2,5-dione-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-yl]-1H-pyrrole mono-hydrochloride, a hydrate thereof, or mixtures thereof, having an X-ray diffraction pattern which comprises the following peaks: 6.8 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 14.2 ± 0.1 and $16.6 \pm 0.1^\circ$ in 2θ ; when the pattern is obtained from a copper radiation source ($\text{CuK}\alpha$; $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$).
10
3. The crystalline mono-hydrochloride of claim 2 having an X-ray diffraction pattern which further comprises the following peaks: 6.3 ± 0.1 , 7.2 ± 0.1 , 12.5 ± 0.1 and $17.0 \pm 0.1^\circ$ in 2θ .
15
4. A pharmaceutical composition comprising a salt of any one of claims 1-3 and a pharmaceutical carrier.
20
5. A method of treating non-Hodgkins lymphoma which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of any one of claims 1-3.
6. A method of treating glioblastoma which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of any one of claims 1-3.
25
7. A method of treating non-small cell lung cancer which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of any one of claims 1-3.
30

-21-

8. The compound of any one of claims 1-3 for use in a method of treating a human body by therapy.
9. The compound of claim 8 for use in treating non-Hodgkins lymphoma.
10. The compound of claim 8 for use in treating glioblastoma.
11. The compound of claim 8 for use in treating non-small cell lung cancer.
12. The use of a compound of any one of claims 1-3 for the manufacture of a medicament for the treatment of non-Hodgkins lymphoma.
13. The use of a compound of any one of claims 1-3 for the manufacture of a medicament for the treatment of glioblastoma.
14. The use of a compound of any one of claims 1-3 for the manufacture of a medicament for the treatment of non-small cell lung cancer.

-22-

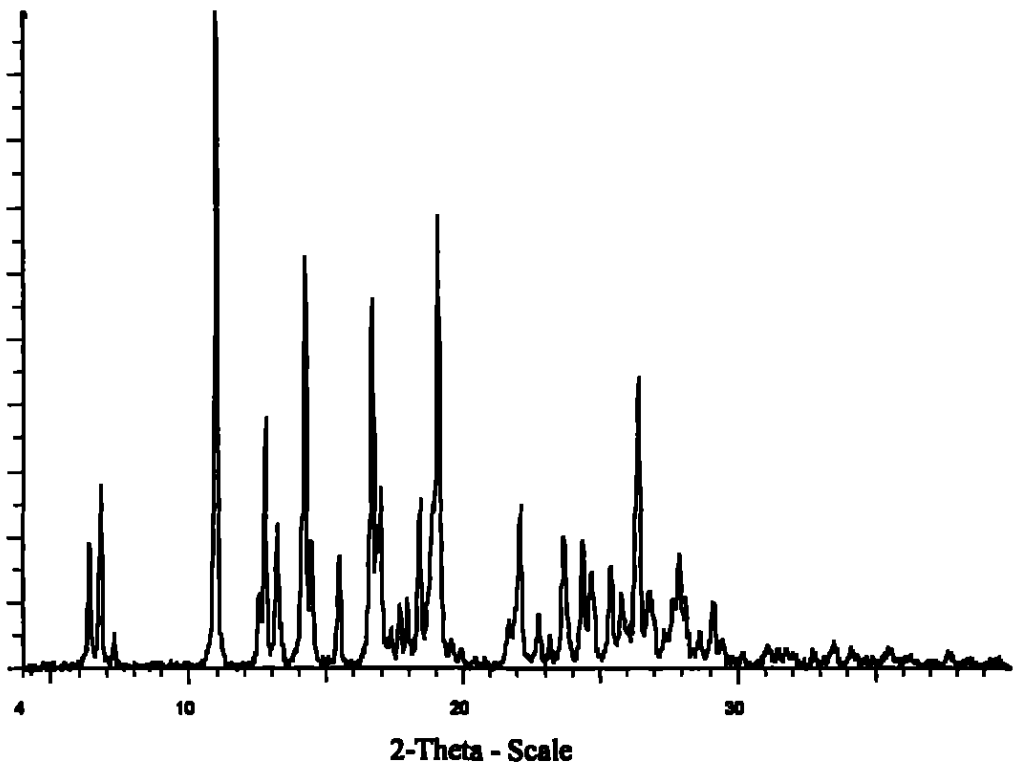
ABSTRACT

The present invention relates to crystalline 2,5-dione-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-4-[1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-3-yl]-1H-pyrrole mono-hydrochloride salt, a pharmaceutical formulation containing said salt and to methods for treating cancer and for inhibiting tumor growth using said salt.

5

-23-

Figure 1



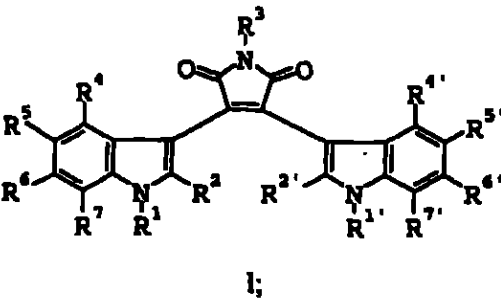
Monoclorhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol cristalino

5

Antecedentes de la invención

Los compuestos de fórmula I:

10



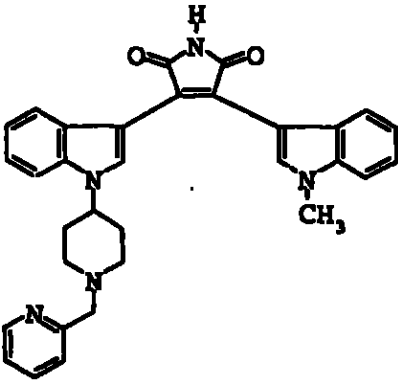
15

y sus sales farmacéuticamente aceptables, útiles como inhibidores de proteína quinasa C, han sido descritos por Heath, *et al.*, en la publicación de patente europea nº 817.627 (Heath).

En el Ejemplo nº 49 de Heath se describe un compuesto de base libre de fórmula

FB:

20



25

Aunque FB es, indudablemente, un agente farmacéutico muy eficaz, se han encontrado dificultades inesperadas en su producción a gran escala. Por tanto, la formación impredecible de solvatos complica la síntesis comercial hasta un grado tal
5 que sería necesario desarrollar una forma alternativa para comercialización a gran escala.

En este contexto, los documentos WO 02/02094 y WO 02/02116 describen específicamente el uso de la sal diclorhidrato de FB (FB-2HCl) para tratar el cáncer e inhibir el crecimiento tumoral como monoterapia o junto con un agente antineoplásico o
10 para radioterapia. Desafortunadamente, ahora se ha determinado que el FB-2HCl es higroscópico. Además, aunque FB-2HCl parece ser cristalino mediante microscopía óptica, un estudio más detallado mediante difracción de polvo por rayos X (XRD) ha revelado que este material es, de hecho, solo pobremente cristalino.

Sorprendentemente, según la invención, ahora se ha descubierto que la sal de
15 monoclóhidrato de FB puede producirse de manera reproducible a escala comercial, no es significativamente higroscópico, es suficientemente estable para usar en formulaciones orales y se puede producir en un estado altamente cristalino.

Breve resumen de la invención

20 La presente invención se refiere al monoclóhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol cristalino, un hidrato del mismo, o mezclas de los mismos.

La presente invención se refiere también al monoclóhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol
25 cristalino, un hidrato del mismo o mezclas de los mismos, que tienen un modelo de

difracción de rayos X que comprende los siguiente picos: $6,8 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $14,2 \pm 0,1$ y $16,6 \pm 0,1^\circ$ en 2θ ; cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha$; $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$). Este material cristalino se denomina, en lo sucesivo, "F-I".

5 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene F-I y un vehículo farmacéutico. En otra realización, la formulación farmacéutica de la presente invención se puede concebir para usarla en el tratamiento del cáncer y para inhibir el crecimiento de tumores.

Además, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento del
10 cáncer y a procedimientos para inhibir el crecimiento de tumores que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de F-I.

Además, la presente invención se refiere a F-I para el tratamiento del cáncer y para la inhibición del crecimiento de tumores.

Otra realización de la invención proporciona el uso de F-I para la fabricación de
15 un medicamento para el tratamiento del cáncer y para la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento de tumores.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un modelo XRD representativo para F-I.

20

Descripción detallada de la invención

Antes de descubrir los problemas relacionados con la fabricación a gran escala de FB, debido a una preocupación de que el FB puede que no posea propiedades óptimas de biodisponibilidad, se lleva a cabo un cribado de sales *in situ* para identificar
25 las sales de FB que posean propiedades mejoradas. El cribado evalúa la solubilidad de

las sales formadas *in situ* en medio acuoso. La solubilidad obtenida *in situ* para una sal dada no predice directamente la solubilidad en el equilibrio de la(s) forma(s) cristalina(s) de la misma sal. Sin embargo, el cribado *in situ* se puede usar para priorizar las sales para la síntesis y caracterización durante la selección de sales. A partir de estos
5 datos se eligen cinco sales monoácidas entre diecisiete para la síntesis y caracterización. Estas sales son citrato, metanosulfonato (mesilato), fosfato, tartrato y monoclóridato (FB-HCl). Además, el FB-2HCl también se sintetiza, caracteriza y analiza. Algunas de las propiedades de estas sales, así como las de FB se analizan a continuación.

10 *Citrato, mesilato, fosfato y tartrato*

La sal de citrato generada a partir de metanol es insoluble en agua. La sal de mesilato es higroscópica, y presenta una ganancia en peso de hasta un 2% al 70% de humedad relativa (HR) y una ganancia en peso por encima de un 15% al 95% de HR. Aunque la sal de fosfato presenta una disolución rápida y una alta solubilidad en los
15 primeros instantes, la solubilidad del fosfato cae a 71 µg/ml después de una incubación prolongada. La sal de fosfato también es, de algún modo, higroscópica y presenta histéresis en la desorción de agua, lo cual indica la posible formación de hidrato.

El tartrato es solo ligeramente higroscópico, presentando una ganancia en peso de aproximadamente un 1% a una HR de hasta el 70%. Basándose en estos y otros
20 resultados iniciales prometedores, el tartrato se sometió a un breve ensayo de polimorfo/solvato para determinar su idoneidad para la fabricación a granel y utilización como producto farmacéutico.

La sal de tartrato se aisló inicialmente (por combinación de la base libre con ácido tartárico) en forma de hidrato cristalino. El material hidratado se recrystalizó
25 posteriormente para determinar si se podían preparar otras formas cristalinas

farmacéuticamente relevantes de la sal de tartrato. El número de disolventes adecuados para la recristalización estaba limitado por la solubilidad relativamente baja de esta sal en muchos disolventes, incluyendo disolventes polares, próticos (H_2O , metanol, etanol y alcohol isopropílico) y muchos disolventes no próticos (acetona, acetato de etilo, metiletilcetona y tetrahidrofurano). Se observó una solubilidad suficiente solo en dimetilformamida, dimetilsulfóxido y mezclas orgánicas (y orgánicas/acuosas). A menudo se requirieron temperaturas elevadas para alcanzar la disolución.

La sal de tartrato, típicamente, no se genera a partir de los experimentos de recristalización que se llevaron a cabo. En su lugar, en la mayoría de los casos se obtuvo una forma cristalina de FB. No se encontró una forma no solvatada del tartrato. Los resultados sugieren que el aislamiento de una sal de tartrato de FB podría ser difícil, presumiblemente debido a la baja solubilidad de diferentes formas cristalinas de FB con respecto a la sal de tartrato y la diferencia relativamente pequeña de pK_a entre FB y el ácido tartárico.

15

FB-2HCl

Se analizó la solubilidad acuosa del FB-2HCl en diversas condiciones y en concentraciones de hasta 10 mg/ml, las disoluciones de FB-2HCl son estables a temperatura ambiente durante unos 10 días. Sin embargo, las disoluciones mantenidas a 50°C presentaron una elevada precipitación antes de la primera medida temporal (6 días). A concentraciones ≥ 40 mg/ml, se aprecia una rápida precipitación en cuestión de minutos a temperatura ambiente. El análisis por XRD y cromatografía iónica (para determinar el contenido de cloruro) de los cristales precipitados confirmó que el precipitado era FB-HCl.

25

FB

El producto de la síntesis descrito a continuación en la Preparación 1 es, típicamente, una forma cristalina no solvatada de FB. Esta forma no solvatada (en lo sucesivo denominada Forma I de FB es la preferida porque se cristaliza bien durante la reacción, se filtra rápidamente y proporciona un producto de gran pureza (sustancias totales relacionadas (TRS) ~0,77%). Sin embargo, en las mismas condiciones de reacción, a veces se aísla un solvato que contiene tetrahidrofurano (THF) (la frecuencia de aparición es de ~10-20%). Este solvato cristalino se filtra muy despacio y atrapa ciertas impurezas dando como resultado un mayor TRS para el producto (2,42-4,78%). El alto TRS asociado con este solvato requiere que, cuando esté presente, el solvato aislado se vuelve a tratar. Aparte de la investigación significativa, se desconoce la razón de la formación ocasional del solvato que contiene THF. La falta de control durante la preparación de la Forma I de FB ha limitado su potencial para el desarrollo como ingrediente farmacéutico activo final (API).

15

FB-HCl

El FB-HCl, preparado por adición de un equivalente de ácido clorhídrico concentrado o 1N a una mezcla de FB en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, isopropanol o 2-butanol, o en una mezcla de alcohol inferior y agua, es cristalino y tiene una temperatura de comienzo de fusión de aproximadamente 256°C medida por calorimetría de barrido diferencial (DSC). El FB-HCl producido tal y como se describe en el Ejemplo 1, es relativamente no higroscópico entre el 0 y el 70% de HR (ganancia en peso <2% a un 95% de HR).

25 **Caracterización de FB-HCl**

Se usaron diversos procedimientos, incluyendo análisis termogravimétrico (TGA), DSC y XRD para caracterizar el FB-HCl. El TGA permite medir la cantidad y velocidad de cambio de peso en función de la temperatura. El TGA se usa más habitualmente para estudiar los procedimientos de desolvatación y para determinar
5 cuantitativamente el contenido total de volátiles de un sólido. La DSC es una técnica que se usa a menudo para evaluar el polimorfismo de los compuestos porque la(s) temperatura(s) a la(s) que ocurre el cambio físico en el material es normalmente característica de dicho material. La DSC se usa habitualmente para completar el análisis por TGA en la detección de los cambios físicos en los compuestos durante el
10 calentamiento controlado. La XRD es una técnica que detecta grandes órdenes de magnitud en un material cristalino y se puede llevar a cabo a diferentes HR para detectar cambio de fase sutiles inducidos por la absorción de humedad.

Se analizaron por TGA diferentes lotes de FB-HCl, preparados mediante adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico concentrado o 1N a una mezcla de FB en metanol
15 y se encontró que retenían diferentes niveles de agua: entre <0,01% (material anhidro) hasta 1,6% (hemihidrato). Los resultados de la TGA mostraron no solo las diferentes cantidades de agua presentes en los materiales FB-HCl cristalinos, sino también que el agua, cuando está presente, se expulsa fácilmente del material cuando se calienta por encima de la temperatura ambiente.

20 Los diferentes contenidos de agua dieron lugar a una investigación de las características de absorción de humedad de estos lotes de FB-HCl cristalino que no eran anhidros. De hecho, los diversos lotes parcialmente hidratados mostraron perfiles de absorción de agua claramente distintos. Sin reparar en la cantidad de agua absorbida en la red cristalina del FB-HCl las isothermas de absorción mostraron, consistentemente,
25 ganancias graduales de peso a una HR de hasta el ~40% de HR, por encima del cual se

estanca la absorción de agua. La máxima absorción de humedad (1,6% al 40% de HR) observada para estos lotes parcialmente hidratados de FB-HCl cristalino sugiere que a una ocupación completa de agua, una composición de hemihidrato (0,5 mol). El material FB-HCl cristalino capaz de absorción de agua en lo sucesivo se denomina como "F-I higroscópico".

Los picos de XRD del F-I higroscópico no variaron con la HR. Los modelos de XRD generados para F-I higroscópico fueron idénticos a los modelos de XRD generados para el material F-I no higroscópico (en lo sucesivo denominado como "F-I anhidro"). La ausencia de cambios en el modelo de XRD cuando se cambia de F-I anhidro a F-I higroscópico, así como la ausencia de cambios en el modelo de XRD para el F-I higroscópico en función de la humedad, muestra no solo que la red cristalina del F-I no se ve afectada por el proceso de absorción de humedad, sino que la absorción de humedad en el interior de las partículas no puede ser específicamente del sitio.

El F-I (tanto higroscópico como anhidro) muestra un único y fuerte modelo de XRD con picos afilados y una línea basal plana, lo cual indica que se trata de un material muy cristalino (véase la Figura 1). Las posiciones angulares de los picos en 2θ y los datos de I/I_0 correspondientes para todos los picos de F-I con intensidades iguales a o mayores que el 5% del pico mayor se exponen en la Tabla 1. Todos los datos de la Tabla 1 se expresan con una precisión de $\pm 0,1^\circ$ en 2θ .

Tabla 1

Angulo 2θ	I/I _o (%)	Angulo 2θ	I/I _o (%)	Angulo 2θ	I/I _o (%)
6,3	19,1	17,0	27,2	24,4	19,1
6,8	27,8	17,3	5,9	24,7	14,4
7,2	5,0	17,7	9,6	25,4	15,5
10,9	100	17,9	10,4	25,8	11,3
12,5	11,2	18,4	25,8	26,4	44,1
12,7	38,0	18,8	24,5	26,8	11,6
13,2	21,0	19,1	69,1	27,7	10,7
14,2	62,6	21,7	7,3	27,9	17,1
14,4	19,1	22,1	24,8	28,1	10,8
15,4	17,0	22,8	7,9	28,6	5,3
16,6	56,3	23,7	19,7	29,1	9,7
16,8	21,8				

Se sabe bien en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferente resultante de factores como por ejemplo la morfología cristalina. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferente, se alteran las intensidades de los picos, pero las posiciones características de los picos del polimorfo no varían. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia nº 23, National Formulary nº 18, páginas 1843-1844, 1995. Además, también se sabe bien en la técnica cristalográfica que, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones angulares del pico pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones del pico pueden cambiar debido a la variación de la temperatura a la que se analiza la muestra, el desplazamiento

de la muestra o la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,1^\circ$ en 2θ tiene en cuenta estas variaciones potenciales sin obstaculizar la identificación inequívoca de una sal cristalina de la presente invención.

- 5 Un procedimiento bien conocido y aceptado para buscar formas cristalinas en la bibliografía es el procedimiento "Fink". El procedimiento Fink usa las cuatro líneas más intensas para la búsqueda inicial seguido de las siguientes cuatro líneas más intensas. En líneas generales según el procedimiento Fink, basado en intensidades de pico así como en posiciones de pico, se puede identificar el F-I por la presencia de picos en $6,8 \pm 0,1$,
10 $10,9 \pm 0,1$, $14,2 \pm 0,1$ y $16,6 \pm 0,1^\circ$ en 2θ ; cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre ($\lambda = 1,54056$). La presencia de F-I se puede verificar también mediante picos en $6,3 \pm 0,1$, $7,2 \pm 0,1$, $12,5 \pm 0,1$ y $17,0 \pm 0,1^\circ$ en 2θ ; cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre ($\lambda = 1,54056$).

15 ***Forma I de FB vs. F-I higroscópico vs. F-I anhidro***

- Se llevaron a cabo determinaciones exhaustivas de la solubilidad de equilibrio para el F-I higroscópico y anhidro en diversos medios acuosos a temperatura ambiente. Adicionalmente, la solubilidad de equilibrio de la Forma I de FB se midió a temperatura ambiente. Las muestras se ensayaron mediante cromatografía líquida de
20 alta resolución (HPLC) después de 24 horas de equilibrio en los disolventes respectivos. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Muestra	Disolvente	Cantidad disuelto (mg/ml)	pH del filtrado
Forma I de FB	HCl 0,01N	0,279, 0,355	2,20
F-I anhidro		0,054, 0,056	2,19
F-I higroscópico		0,046, 0,053	2,25
Forma I de FB	tampón pH 2,2	0,346, 0,336	2,21
F-I anhidro		0,360, 0,363	2,27
F-I higroscópico		0,324, 0,352	2,26
Forma I de FB	SIF, suministrado a pH 5,0	0,073, 0,074	4,94
F-I anhidro		0,016, 0,015	4,94
F-I higroscópico		0,014, 0,015	4,93

Los datos de solubilidad de equilibrio revelan que aunque F-I (higroscópico y anhidro) y la Forma I de FB tienen solubilidades similares en el tampón a pH 2,2, el

5 F-I es significativamente menos soluble que la Forma I de FB en HCl 0,01N y en fluido intestinal estimulado (SIF) (suministrado). No se observaron diferencias significativas entre el F-I higroscópico y anhidro en cualquiera de los medios ensayados.

Los resultados de solubilidad sugieren que el controlar la composición de la

10 masa (partículas higroscópicas vs. anhidras) de F-I como un API no es crítico desde el punto de vista de la biodisponibilidad. Para confirmar que la variabilidad de la

higroscopicidad de los lotes de F-I no debe afectar negativamente a la biodisponibilidad, se midieron también las velocidades de disolución intrínseca del F-I higroscópico y anhidro. Con propósitos comparativos, se midió también la velocidad de disolución intrínseca de la Forma I de FB. Como la Forma I de FB se disolvió demasiado rápido (>10% de un compacto de 100 mg se disolvió en 10 minutos) y el F-I higroscópico y anhidro se disolvieron demasiado lentamente (no hubo disolución apreciable en 10 minutos), no se pudieron determinar velocidades de disolución intrínseca precisas. Los resultados de disolución intrínseca se resumen en la Tabla 3.

10

Tabla 3

% de un compacto de 100 mg disuelto en 10 minutos

Medio de disolución	F-I higroscópico	F-I anhidro	Forma I de FB
HCl 0,1N	<< 0,5	<< 0,5	> 30 .

La disolución *in vitro* y los datos de solubilidad que se han analizado anteriormente sugieren que la Forma I de FB debería ofrecer ventajas de biodisponibilidad *in vivo* con respecto a F-I. Para confirmar esta predicción, se evaluaron los parámetros farmacocinéticos en plasma de la Forma I de FB en perros beagle hembra alimentados, después de una única administración oral mediante sonda gástrica de 5 mg/kg de Forma I de FB o F-I en un diseño cruzado. Los 6 perros se distribuyeron aleatoriamente entre dos grupos de tratamiento para recibir dosis sencillas de la Forma I de FB seguida de una sola dosis de F-I dos semanas después, o viceversa. En los días 1 y 14, 3 perros recibieron la Forma I de FB y 3 perros recibieron F-I, y se recogieron muestras de sangre a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. Se determinaron las concentraciones de la Forma I de FB

20

mediante cromatografía líquida junto con espectrometría de masas. Estas concentraciones se usaron posteriormente para determinar los parámetros farmacocinéticos presentados en la Tabla 4.

5

Tabla 4

Animal	Régimen de dosificación	C _{max} (nM) Forma I de FB	C _{max} (nM) F-I	AUC0-24 (nMxh) Forma I de FB	AUC0-24 (nMxh) F-I	AUC0-inf (nMxh) Forma I de FB	AUC0-inf (nMxh) F-I
1	1	531,6	679,0	2092,4	2970,0	2113,9	3016,1
2	1	600,2	501,4	3477,5	4064,4	3603,1	4200,8
3	1	552,4	774,1	5119,5	6150,1	5333,1	6630,8
4	2	717,7	450,2	2270,2	2944,5	2306,3	2998,3
5	2	336,5	481,4	2443,1	3592,3	2578,6	3828,6
6	2	99,8	327,4	389,3	1765,0	400,6	1798,4

Régimen de dosificación 1 = día 1 F-I, día 14 FB

Régimen de dosificación 2 = día 1 FB , día 14 F-I

10 Sorprendentemente, basándose en la solubilidad *in vitro* y en los datos de disolución, la exposición en plasma de F-I en términos de área bajo las curvas de concentración frente al tiempo (AUC) tanto para 0 a 24 horas como para 0 a infinito fue significativamente mayor que la obtenida para la Forma I de FB. La velocidad de absorción parece que no cambia pues el tiempo en el que se alcanza la C_{max} (t_{max}) varía entre 1 y 2 horas para ambos Forma I de FB y F-I. El aumento de exposición para F-I

se debe más probablemente al aumento de biodisponibilidad, ya que la depuración no parece cambiar las similitudes dadas en la semivida aparente de los valores de eliminación.

5 Síntesis

Preparación de FB

Etapa 1 – Se agita una mezcla de clorhidrato de cloruro de 2-picolilo (7,0 g, 42,7 mmol), clorhidrato de 4-piperidona monohidratada (6,88 g, 44,8 mmol), carbonato sódico en polvo (18,3 g, 173 mmol) y acetonitrilo (70 ml) durante 45 minutos a temperatura ambiente, 45 minutos a 40°C, 45 minutos a 50°C, 45 minutos a 60°C y después se calienta hasta 70°C con agitación vigorosa. Se controla la reacción mediante HPLC (columna de 25 cm Zorbax RX-C8, tampón de acetonitrilo/H₃PO₄ a pH 3,0, λ = 250 nm) para detectar la desaparición del cloruro de picolilo. Cuando finaliza la reacción, se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, se filtra para eliminar los sólidos insolubles y después se lava la torta de filtrado con acetonitrilo (2 x 25 ml). Se concentra el filtrado hasta un pequeño volumen (~30 ml) y se cambia el disolvente en 41 ml de acetato de etilo. La disolución se agita y se calienta rápidamente a 55°C y después se trata, durante unos 30 minutos, con una disolución de ácido alcanforsulfónico (9,91 g, 42,67 mmol) en acetato de etilo (77 ml). Se deja que la suspensión resultante se enfríe hasta temperatura ambiente y después se agita durante 3 horas. Se filtra el precipitado, se lava con acetato de etilo (2 x 30 ml) y se seca a vacío a 45°C dando 15,6 g (87%) de la sal del ácido alcanforsulfónico.

Etapa 2 – A un recipiente cubierto de 1 l con 3 bocas en presencia de N₂ se añade el producto de la Etapa 1 (1,0 equivalentes, 33,3 g), 2-(2,2-dimetoxietil)anilina (Fukuyama *et al*, *Tet. Lett.*, 39 (1-2):71-74, 1998; 1,0 equivalentes, 14,3 g) y ácido

propiónico (115 ml). Se agita la reacción a 20-24°C hasta que se disuelve el contenido (15-30 minutos). Se enfría la mezcla de -10°C a -15°C y después se añade $\text{NaBH}(\text{OPr})_3$ 1,0 M en tetrahidrofurano (115 ml) durante al menos 2 horas bajo N_2 mientras se mantiene una temperatura interna del recipiente por debajo de -10°C. Se confirma la

5 terminación de la aminación reductora por HPLC (columna Zorbax C-8, pH 3,0 (1,5 ml de trietilamina/1,5 ml de H_3PO_4 / 1 l H_2O). Gradiente inicial:80% acuoso/20% acetonitrilo. Final (45 min): 20% acuoso/80% acetonitrilo). Después de verificar la terminación de la reacción, se añade acetato de etilo (200 ml) y se ajusta la temperatura de reacción a 0°C. Se ajusta el pH a 10,0 mediante la adición cuidadosa de NaOH al

10 25% (315 g) y se deja que la reacción se caliente a 47-52°C. Se agita la reacción de 30 a 60 minutos a 47-52°C. Se deja de agitar la reacción y se deja que las fases se acomoden durante al menos 15 minutos a 47-52°C. Se elimina la fase acuosa inferior y se lava la fase orgánica con NaCl acuoso al 20% (150 ml). Después de agitar durante 30 minutos a 47-52°C, se para la agitación y se deja que las fases se separen durante 15 minutos. Se

15 elimina la fase acuosa inferior y se reduce el volumen de reacción a ~65-85 ml mediante destilación a vacío. Se añade acetato de etilo (100 ml) a la reacción y la mezcla se enfría hasta 23-25°C. Se añade ácido trifluoroacético (30 ml) durante al menos 30 minutos. Se calienta la reacción a 29-31°C y se deja que transcurra hasta que mediante análisis por HPLC se observe que el aducto de aminación inicial está presente en menos de un 1,0%.

20 Después de verificar la terminación de la reacción, se añade acetato de etilo (175 ml) y agua (30 ml) y el pH se ajusta cuidadosamente a ~9,0 con NaOH al 25% (74 g) mientras se calienta a 40-45°C. Se agita la mezcla bifásica resultante durante al menos una hora a 45-50°C y se deja que el pH caiga a ~8,60. Se para la mezcla y se deja que las fases se asienten durante al menos 15 minutos a 45-50°C. Se elimina la fase acuosa inferior y la

25 fase orgánica se lava con NaCl acuoso al 20% (125 ml) mientras se agita a 45-50°C.

- Después de 30 minutos de agitación, y un tiempo de asentamiento de 15 minutos a 45-50°C, se elimina la fase acuosa y se concentra la mezcla de reacción hasta un volumen de 100-150 ml por destilación a vacío. Se añade isopropanol (400 ml) y de nuevo se concentra la reacción a ~200 ml, después se añade más isopropanol (200 ml). Se concentra la mezcla hasta un volumen final de ~200 ml por destilación a vacío y la suspensión se deja madurar durante 3 horas a 43-45°C, después se enfría durante 3-4 horas a -5°C. Se filtra el producto a -5°C y se lava con isopropanol enfriado previamente (< 0°C) (2 x 40 ml). Se seca el producto de la aminación reductora a 50-60°C a presión reducida.
- 10 *Etapas 3* – Se forma una suspensión con el producto de la Etapa 2 (5,00 g, 17,2 mmol) con terc-butilmetileter seco (70 ml, 14 vol.) bajo atmósfera de N₂ a 23°C. Se añade acetonitrilo seco (20 ml, 4 volúmenes) a temperatura ambiente de una sola vez y la disolución turbia resultante se calienta a 40°C. Se añade una disolución de HCl 2,0 M en acetonitrilo (8,5 ml, 17,0 mmol, 0,99 equivalentes) gota a gota durante 30 minutos
- 15 mientras se mantiene una temperatura preestablecida en la cubierta de 40°C. La suspensión resultante se calienta a 50°C y después se agita durante 1 hora. Se enfría la mezcla a -10°C durante 2-3 horas. Se añade cloruro de oxalilo (2,30 ml, 26,4 mmol, 1,50 equivalentes) gota a gota durante 3-5 minutos, manteniendo la temperatura del recipiente por debajo de -5°C. La suspensión resultante se calienta a 0°C y se agita
- 20 durante 1-2 horas hasta que se completa la reacción mediante HPLC. Se añade metanol (10 ml, 2 volúmenes) gota a gota durante 3-5 minutos, manteniendo la temperatura del recipiente por debajo de 10°C. Se deja que la suspensión resultante se caliente gradualmente hasta 23°C durante 15-30 minutos y después se agita durante 1-2 horas hasta que se completa. La suspensión se enfría hasta 0-5°C y después se añade KOH 2N
- 25 (38 ml, 76 mmol, 4,4 equivalentes) gota a gota para ajustar el pH de la mezcla a 7,8

mientras que la temperatura del recipiente se mantiene por debajo de 10°C. La mezcla de reacción inactivada se agita a 10° durante 15-20 minutos después de ajustar el pH y después se elimina la fase acuosa inferior. Se extrae la fase acuosa inferior con terc-butilmetileter (20 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas (100 ml) con NaCl acuoso al 20% (50 ml) durante 20-30 minutos a 10°C. Se deja que las fases se asienten durante 15 minutos y después se elimina la fase de salmuera. Se somete la fase orgánica a una alimentación de Na₂SO₄ (15 g anhidro), se calienta a 23°C y después se agita durante 1-12 horas. La mezcla de reacción se filtra y después concentra el filtrado a vacío. El residuo se vuelve a disolver en acetato de etilo (100 ml) y después se vuelve a concentrar. Se añade acetato de etilo (35 ml) y CH₃CN (1 ml), la mezcla se calienta a 45-50°C hasta que se disuelve y después se enfría la mezcla hasta 40°C durante una hora. Opcionalmente puede sembrarse la mezcla bruta (30 mg) y después se enfría a 23°C 2 horas después de que se forme una suspensión. Se añade heptano (80 ml) gota a gota durante 20-30 minutos a la suspensión y después la mezcla se enfría hasta 0°C durante 1-2 horas. La suspensión se agita durante 1-2 horas más a 0°C y después se filtra. La torta de filtrado se aclara con heptano:acetato de etilo/2:1 frío (15 ml) y después con heptano a temperatura ambiente (15 ml). La torta de filtrado se seca en una estufa a vacío a 50°C hasta lograr un peso constante para proporcionar 5,60 g de 1-(1-[(piridin-2-il)metil]piperidin-4-il)-3-(metoxycarbonilcarbonil)indol (87%).

Etapa 4 – Se carga un matraz de 3 bocas equipado con un embudo de adición y una purga de nitrógeno con el producto de la Etapa 3 (10,0 gramos (1,0 equivalentes, 26,5 mmol) y 1-metil-3-(aminocarbonilmetil)indol (Faul *et al.*, *J. Org. Chem.*, 63 (17):6053, 1998; 4,86 g, 0,975 equivalentes, 25,8 mmol) en tetrahidrofurano (Karl Ficher < 0,03%, 72 ml, 7,2 volúmenes). La suspensión se enfría entre -5 y -10°C con un baño de acetona/hielo. Se añade *t*-butóxido potásico (20% en tetrahidrofurano, 1,6

-18-

M, 36,4 ml, 2,2 equivalentes, 58,3 mmol) durante 10-30 minutos manteniendo la temperatura de reacción de -10 a 5°C. La reacción se calienta de 40-45°C y se agita durante 1 hora para generar una suspensión. La reacción se enfría a 0-10°C con un baño de agua/hielo y después se añade agua (74 ml, enfriado previamente a 0-10°C)
5 rápidamente. La reacción es generalmente exotérmica a ~15°C, por lo que es necesario enfriar de nuevo la reacción 0-10°C y ajustar el pH a 12,7-12,9 con una mezcla de HCl concentrado (5,2 ml) y agua (15 ml) (se requiere aproximadamente 2/3 de esta mezcla). Se ajusta el pH con lo que queda de la mezcla de HCl/agua durante ~20 minutos hasta un pH de 7,3-7,8 y después se agita durante 30 minutos a 0-10°C. Se añade agua
10 lentamente (60 ml) durante 20-30 minutos a 0-10°C y la reacción se agita durante 1-2 horas. Se filtra sobre un filtro de presión y se lava con una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y agua (60 ml) enfriada previamente y se seca durante toda la noche a 50°C a vacío, dando FB.

15

Ejemplo 1

A un matraz de 3 bocas equipado con manta calefactora, condensador y eliminación del destilado se añade FB (59,0 g, 114,4 mol), 2-butanol (949 ml, 16,1 vol) agua desionizada (621,4 ml, 10,5 vol) y HCl (calidad alimentaria: 12,24 ml, 14,13 g, 0,21 volúmenes, 1,05 equivalentes). La reacción se calienta hasta reflujo y la mitad del
20 disolvente se elimina por destilación. Se añade 2-butanol, lentamente (27 volúmenes) durante 2 horas, mientras que se mantiene un nivel constante de disolvente en el matraz de reacción. La reacción se enfría a temperatura ambiente durante 60 minutos, después se enfría a 0-5°C y se agita durante 1-2 horas. El producto se filtra y la torta de filtrado se lava con 2 volúmenes de 2-butanol y la torta de filtrado se seca durante toda la noche

a 50°C a vacío, dando F-I. Análisis elemental: teórico para $C_{32}H_{30}N_3O_2Cl$: C, 69,62, H, 5,48, N, 12,69, Cl, 6,42; encontrado: C, 69,29, H, 5,49, N, 12,52, Cl, 6,54.

Los modelos de XRD se obtuvieron con un difractómetro de polvo por rayos X Siemens D5000 equipado con una fuente $CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un detector de estado sólido Kevex, que funciona a 50 kV y 40 mA con una divergencia y rendija de recepción de 1 mm y una rendija detectora de 0,1 mm. Cada muestra se explora entre 4° y 35° en 2θ con un tamaño de incremento de 0,02° y una velocidad máxima de barrido de 3 s/incremento. El modelo de XRD para el material producido en el Ejemplo 1 es tal y como se describe en la Tabla 1 y en la Figura 1.

10

Formulación

Una sal de la presente invención se formula, preferiblemente, en forma de dosificación unitaria antes de su administración. Por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una sal de la presente invención y un vehículo farmacéutico. El término "farmacéutico" cuando se usa en la presente memoria descriptiva como adjetivo, significa que es sustancialmente no perjudicial para el paciente receptor.

Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Durante la fabricación de las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (por ejemplo, F-I) se mezcla normalmente con un vehículo, o se diluye mediante un vehículo o se incluye en el interior del vehículo, que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma

25

de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), cápsulas duras y blandas de gelatina, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

5

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados, incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir, adicionalmente, agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente.

10

15

20

25

Ejemplo de formulación 1: Cápsula de 25 mg

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
F-I	27,1
Crospovidona XL	16,9 – 24,4
Lactosa anhidra	142,2 – 164,4
Lactosa monohidrato	142,2 – 164,4
Estearato magnésico vegetal	1,1 – 2,8
Povidona	13,1 – 16,9
Polisorbato 80	1,9 – 5,6

Ejemplo de formulación 2: Cápsula de 100 mg

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
F-I	108,5
Crospovidona XL	16,9 – 24,4
Lactosa anhidra	101,5 – 123,8
Lactosa monohidrato	101,5 – 123,8
Estearato magnésico vegetal	1,1 – 2,8
Povidona	13,1 – 16,9
Polisorbato 80	1,9 – 5,6

Las cápsulas anteriores se fabrican mediante un procedimiento de granulación acuoso, como se describe a continuación. La lactosa, una parte de la crospovidona y el ingrediente activo (F-I) se añaden al granulador y se mezclan en seco durante un periodo de tiempo adecuado para distribuir los polvos uniformemente. Una disolución de granulación que consiste en povidona y polisorbato 80 en agua purificada se pulveriza a una velocidad uniforme sobre los polvos mientras que se mezcla en las condiciones especificadas. Cuando se alcanza un punto final de granulación adecuado, se detiene el granulador y se descarga la granulación.

La granulación se tamiza en húmedo a través de una criba para romper los aglomerados grandes, se difunde sobre bandejas de papel alineadas, y se seca en una

estufa de convección hasta que se reduce la humedad hasta un nivel adecuado. El tamaño de la granulación se reduce hasta un nivel deseado haciéndolo pasar a través de un molino complementario u otro aparato adecuado. Estos polvos dimensionados se recogen, se transfieren a un aparato de mezcla y se mezclan con una cantidad
5 especificada de estearato magnésico y crospovidona adicional hasta que se distribuyan uniformemente. Después, los polvos terminados se introducen en cápsulas duras de gelatina manualmente o sobre una pieza adecuada de un equipo de llenado automático de cápsulas.

Después de la operación de llenado, las cápsulas terminadas se inspeccionan
10 visualmente para detectar defectos externos. Para mejorar la elegancia farmacéutica del producto terminado, las cápsulas se pueden desempolvar físicamente y pulimentar mediante procedimientos manuales o automatizados.

Demostración de la función

15

La sal de la presente invención es un inhibidor de la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Al menos dos sistemas de ensayo demuestran estas actividades farmacológicas: 1) F-I es un potente inhibidor de la proliferación de células HUVEC estimulada por VEGF en un cultivo tras 72 horas de
20 exposición al compuesto; 2) F-I es un inhibidor muy eficaz de la neoangiogénesis inducida por VEGF en la microcavidad corneal de ratas cuando se administra oralmente a los animales durante 10 días. Estos sistemas de ensayo se describen con mayor extensión en el documento WO 02/02116. La sal de la presente invención es, por lo tanto, eficaz para el tratamiento del cáncer e inhibir el crecimiento tumoral.

25

Utilidades

Como inhibidores del crecimiento tumoral, la sal de la presente invención es útil para tratar los cánceres de vejiga, cerebro, mama, cuello del útero, colorectal, esófago, riñón, cabeza y cuello, hígado, pulmones, ovarios, páncreas, próstata y estómago. La sal
5 de la presente invención también es útil para tratar sarcomas y osteosarcomas de los tejidos blandos y para tratar linfomas de Hodgkins y otros distintos de Hodgkins o enfermedades hematológicas (leucemias).

Los procedimientos preferidos de utilización de una sal de la presente invención se refieren a su uso para tratar cánceres de vejiga, riñón, cerebro, mama colorectal,
10 hígado, pulmón (células no pequeñas), ovarios y estómago y a su uso para tratar un linfoma que no es de tipo Hodgkins (por ejemplo, linfoma células B grandes difusas y de las células de la cubierta) o enfermedades hematológicas (leucemias).

Los procedimientos aún más preferidos de utilización de una sal de la presente
15 invención se refieren a su uso para tratar cánceres cerebrales, colorectales, del pulmón (células no pequeñas) y a su uso para tratar linfomas que no son de tipo Hodgkins, linfomas en células β y leucemias relacionadas con células β .

Dosis

20 Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad de una sal de la presente invención que se va a administrar según la presente invención, es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz, es una cantidad suficiente para producir un efecto antineoplásico, para inducir la apoptosis o la muerte celular y/o para mantener un efecto antiangiogénico.

Generalmente, la cantidad de una sal de la presente invención que se va a administrar la decide en cada caso el médico asistente. Como directriz, se considerará la extensión y el tipo de neoplasia, el tiempo de administración relacionado con otras terapias (si hubiera alguna), y el peso corporal y la edad del paciente, entre otros factores, para establecer una dosis apropiada. Típicamente, una dosis diaria mínima eficaz de una sal de la presente invención, por ejemplo, F-I, sobrepasa aproximadamente los 200 mg (normalmente > 400 mg, por ejemplo, 500 mg). Normalmente, una dosis diaria máxima eficaz de F-I no sobrepasa los aproximadamente 700 mg. Sin embargo, en el caso de glioblastomas (tumores cerebrales) la dosis diaria máxima de F-I puede llegar a ser de 1400 mg. La dosis exacta de glioblastoma se puede determinar según la práctica habitual en las técnicas médicas de "valoración de la dosis" del receptor; es decir, inicialmente se administra una dosis baja del compuesto, por ejemplo, 200 o 400 mg y se va aumentando gradualmente la dosis hasta que se observa el efecto terapéutico deseado.

15 Vía de administración

La sal de la presente invención se puede administrar por diversas vías, incluyendo la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, tópica, intravenosa, intramuscular o intranasal. La vía oral es la preferida.

20 Terapia de combinación

La sal de la presente invención se puede usar combinada con las terapias antineoplásicas convencionales para tratar mamíferos, especialmente seres humanos, con neoplasia. Los procedimientos para las terapias antineoplásicas convencionales, incluyendo quimioterapias que usan agentes antineoplásicos y radiación terapéutica, están fácilmente disponibles y son una práctica rutinaria en la técnica; véase, por

ejemplo, PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE de Harrison 11ª ed, McGraw-Hill Book Company.

Específicamente, se puede usar una sal cristalina de la presente invención para potenciar los efectos antineoplásicos de un agente antineoplásico. Se contempla una
5 amplia variedad de agentes antineoplásicos disponibles para terapia de combinación según la presente invención.

Los agentes antineoplásicos contemplados para la terapia de combinación según la presente invención incluyen, aunque no se limitan a: agentes alquilantes, incluyendo busulfano, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, mostaza nitrogenada,
10 estreptozocina, tiotepa, mostaza nitrogenada de uracilo y trietilenmelamina, temozolimida; antibióticos y alcaloides vegetales incluyendo actinomicina-D, bleomicina, criptoficinas, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, irinotecano, L-asparaginasa, mitomicina-C, mitramicina, navelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecano, vinblastina, vincristina y VP-16; hormonas y esteroides incluyendo aminoglutetimida,
15 anastrozol, bicalutamida, DES, estramustina, etinil estradiol, flutamida, fluoximesterona, goserelina, hidroxiprogesterona, letrozol, leuprolida, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, metil prednisolona, metiltestosterona, mitotano, nilutamida, prednisolona, tamoxifeno, testosterona y triamcinolona; agentes sintéticos incluyendo ácido *trans* retinoico, BCNU (carmustina), carboplatina
20 (paraplatina), CCNU (lomustina), *cis*-diaminadichloroplatino (cisplatina), dacarbazina, hexametilmelamina, hidroxiaurea, levamisol, mitoxantrona, oxaliplatina, procarbazona; antimetabolitos, incluyendo clorodesoxiadenosina, citosina arabinosida, 2'-desoxicoformicina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, 5-FUDR, gemcitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed y tioguanina; anticuerpos monoclonales
25 incluyendo rituximab y trastuzumab; compuestos sin sentido incluyendo ISIS 3521; y

compuestos biológicos que incluyen interferón alfa, BCG, G-CSF, GM-CSF e interleucina-2; y similares. Estos agentes antineoplásicos ejercen sus efectos neoplásicos y de citotoxicidad en diversos estados neoplásicos específicos (véase WO 02/02094).

- 5 En una realización preferida de la invención se seleccionan uno o más agentes neoplásicos del grupo constituido por BCNU, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona o dexametasona, vincristina, gemcitabina, cisplatina, 5 fluorouracilo, capecitibina, CPT-11, carboplatina, paclitaxel, docetaxel, rituximab y trastuzumab.

- 10 También se puede usar una sal cristalina de la presente invención combinada con radioterapia. Normalmente, se usa radiación para tratar la localización de un tumor sólido directamente o administrado mediante implantes braquioterapéuticos.

- 15 La radiación terapéutica contemplada para la terapia de combinación según la presente invención es la que se usa en el tratamiento del cáncer que incluye, pero que no se limita a rayos X, radiación gamma, electrones de alta energía y radiación de alta LET (transferencia lineal de energía) como por ejemplo protones, neutrones y partículas alfa. Se utiliza radiación ionizante mediante técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los rayos X y los rayos gamma se aplican por medios externos y/o intersticiales desde aceleradores lineales o fuentes radiactivas. Los electrones de alta energía se pueden producir mediante aceleradores lineales. Los electrones de alta
20 energía se pueden producir mediante aceleradores lineales. La radiación de alta LET se aplica también desde fuentes radiactivas implantadas intersticialmente.

- 25 La frase "combinado con" significa que la sal cristalina de la presente invención se administra poco antes, poco después, simultáneamente o cualquier combinación de antes, después o simultáneamente, con cualquier otra terapia neoplásica. Una sal de la presente invención se puede administrar combinada con más de una terapia

antineoplásica. En una realización preferida, se administra una sal de la presente invención de 2 semanas a 1 día antes de cualquier quimioterapia, o de 2 semanas a 1 día antes de cualquier radioterapia. En otra realización preferida, se puede administrar una sal de la presente invención durante quimioterapias y radioterapias antineoplásicas. Si se administra siguiendo dicha quimioterapia o radioterapia, una sal de la presente invención se administra, preferiblemente, en 1-14 días después de los tratamientos primarios. Una sal de la presente invención también se puede administrar crónica o semicrónicamente, durante un periodo de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 5 años.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

Reivindicaciones

- 5 1. Monoclorhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol cristalino, un hidrato del mismo, o mezclas de los mismos.
- 10 2. Monoclorhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol cristalino, un hidrato del mismo, o mezclas de los mismos, que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: $6,8 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $14,2 \pm 0,1$ y $16,6 \pm 0,1^\circ$ en 2θ ; cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha$; $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$).
- 15 3. El monoclorhidrato cristalino de la reivindicación 2 que tiene un modelo de difracción de rayos X que comprende también los siguientes picos: $6,3 \pm 0,1$, $7,2 \pm 0,1$, $12,5 \pm 0,1$ y $17,0 \pm 0,1^\circ$ en 2θ .
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo farmacéutico.
- 25 5. Un procedimiento de tratamiento de linfomas que no son de tipo Hodgkins que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

6. Un procedimiento de tratamiento de glioblastoma que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5
7. Un procedimiento de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
10
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para usar en un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano mediante terapia.
9. El compuesto de la reivindicación 8 para usar en el tratamiento de linfomas que no son de tipo Hodgkins.
15
10. El compuesto de la reivindicación 8 para usar en el tratamiento de glioblastoma.
20
11. El compuesto de la reivindicación 8 para usar en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de linfomas que no son de tipo Hodgkins

5

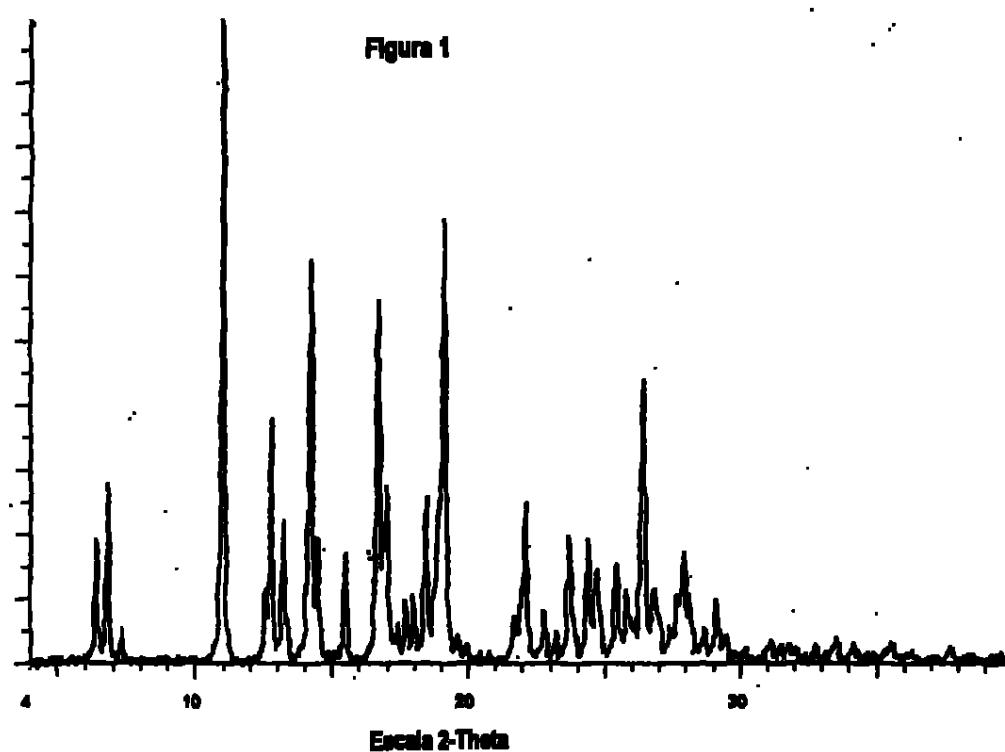
13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glioblastoma.

10

14. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

RESUMEN

La presente invención se refiere a la sal monoclóhidrato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol
5 cristalino, a una formulación farmacéutica que contenga dicha sal y a procedimientos de tratamiento del cáncer y de inhibición del crecimiento tumoral utilizando dicha sal



PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JUL 12 2004

ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

KINGSBURY, Oliver
ELI LILLY AND COMPANY
P.O. Box 6288
Indianapolis, IN 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUENOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05.07.2004

Applicant's or agent's file reference
X-14884 ✓

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 03/19548

International filing date (day/month/year)

08.07.2003

Priority date (day/month/year)

12.07.2002

Applicant

ELI LILLY AND COMPANY et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:European Patent Office
D-50286 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523888 apmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ambros, J.R.

Tel. +49 89 2369-6012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-14884		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/US 03/19548	International filing date (day/month/year) 08.07.2003	Priority date (day/month/year) 12.07.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/4468			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 28.01.2004		Date of completion of this report 05.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: 523656 epmu d Fax +49 89 2369 - 4466		Authorized Officer Scruton-Evans, I Telephone No. +49 89 2369-8272 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/19548**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-19 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

Drawings, Figures

1 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 5-7
- because:
- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-7 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-4,8-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/19548**

see separate sheet

...

...

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 5-7 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents cited in the search report are referred to in this communication;

D1: WO-A-0202094

D2: WO-A-0202116

D3: WO-A-9517182

D4: WO-A-0130331

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT); the mono-hydrochloride salt of the compound of the present application represents a novel selection from D3, wherein general salts are disclosed in conjunction with the specific example 49 (hydrochloride generally), and D1 and D2 disclose specifically the dihydrochloride salt. Article 33(2) of the PCT is thus satisfied. . . .

D1-D4 all disclose compounds which either represent a general formula under which the compound of the present application falls, or the same compound in a different salt form. D1 and D2 are considered to represent the closest prior art, as the same compound in the dihydrochloride salt form is disclosed and its use as in the treatment of cancer. The problem underlying the present application is considered to have been the provision of a further salt form of FB (nomenclature as in the application), which salt

72

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/19548

has the properties as outlined on page 2, lines 19-22, but which further has unexpected advantages re the known FB-2HCL or FB, as the mere provision of a further salt represents only a selection of various known possibilities. Comparisons have been made with the free base showing better activity, and it is considered that given the hygroscopic properties and poor crystallinity of the FB-2HCL, together with its solubility and stability problems, the problem as defined above has been solved in a non-obvious manner, and thus Article 33(3) of the PCT is satisfied.

For the assessment of the present claims 5-7 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US 03/19548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4468 C07D401/14

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 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 02094 A (TEICHER BEVERLY ANN ;WAYS DOUGLAS KIRK (US); LILLY CO ELI (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) cited in the application especially pages 8,10/11 and 11, last paragraph the whole document	1-14
Y	WO 02 02116 A (TEICHER BEVERLY ANN ;WAYS DOUGLAS KIRK (US); LILLY CO ELI (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) cited in the application the whole document	1-14
Y	WO 95 17182 A (LILLY CO ELI) 29 June 1995 (1995-06-29) cited in the application see example 49	1-14
-/--		

☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art
Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2003

Date of mailing of the international search report

06/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US 03/19548

24

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 30331 A (CAMERON NORMAN EUGENE ;WAYS DOUGLAS KIRK (US); LILLY CO ELI (US)) 3 May 2001 (2001-05-03) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/19548

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 5-7 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US 03/19548

76

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0202094	A	10-01-2002	AU	7125701 A	14-01-2002
			WO	0202094 A2	10-01-2002
WO 0202116	A	10-01-2002	AU	7126101 A	14-01-2002
			WO	0202116 A2	10-01-2002
WO 9517182	A	29-06-1995	US	5545636 A	13-08-1996
			AU	1339895 A	10-07-1995
			CA	2179650 A1	29-06-1995
			EP	0817627 A1	14-01-1998
			JP	9507066 T	15-07-1997
			WO	9517182 A1	29-06-1995
			US	5661173 A	26-08-1997
			US	5672618 A	30-09-1997
			US	5668152 A	16-09-1997
			ZA	9410139 A	20-06-1996
WO 0130331	A	03-05-2001	AU	1189201 A	08-05-2001
			WO	0130331 A2	03-05-2001

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- 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 o 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: SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05001401 00000000 Folios: 76
Fecha (MM/AA): 2005-01-11 17:02:35
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

81
20



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
ELI- LILLY AND COMPANY

Oficio N° 11067

ASUNTO:

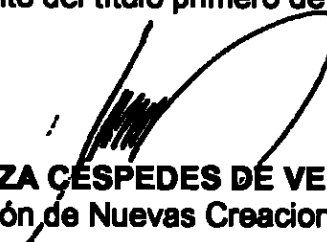
Radicación N°	05-1481
Solicitud internacional	PCT/US2003/019548
Fecha inicio fase nacional	12/02/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
28 ENE 2005

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia