

of



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-28473

**TITULO: SALES Y POLIMORFOS DE UN COMPUESTO DE INDOLINCA
SUSTITUIDO CON PIRROL.**

CIP: C07D 403/06, A61K 31/474, A61P 35/00

SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC.

DIRECCIÓN: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 22 de 2006

P2004/000041

SS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL = 02-05-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI
49001, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747 Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (VER PAGINA ADJUNTA)

Dirección: (VER PAGINA ADJUNTA)

Nacionalidad o Domicilio: (VER PAGINA ADJUNTA)

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003070

Fecha Septiembre 20, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/033098

Fecha Abril 14, 2005

4

Título (54) SALES Y POLIMORFOS DE UN COMPUESTO DE INDOLINONA
SUSTITUIDO CON PIRROL

Clasificación Internacional (51) C07D 403/06, A61K 31/404, A61P 35/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 2, 2003

(31) Número de Solicitud

60/508,104

5

Comprobante de pago No. 06 - 21,059

Fecha Marzo 16, 2006

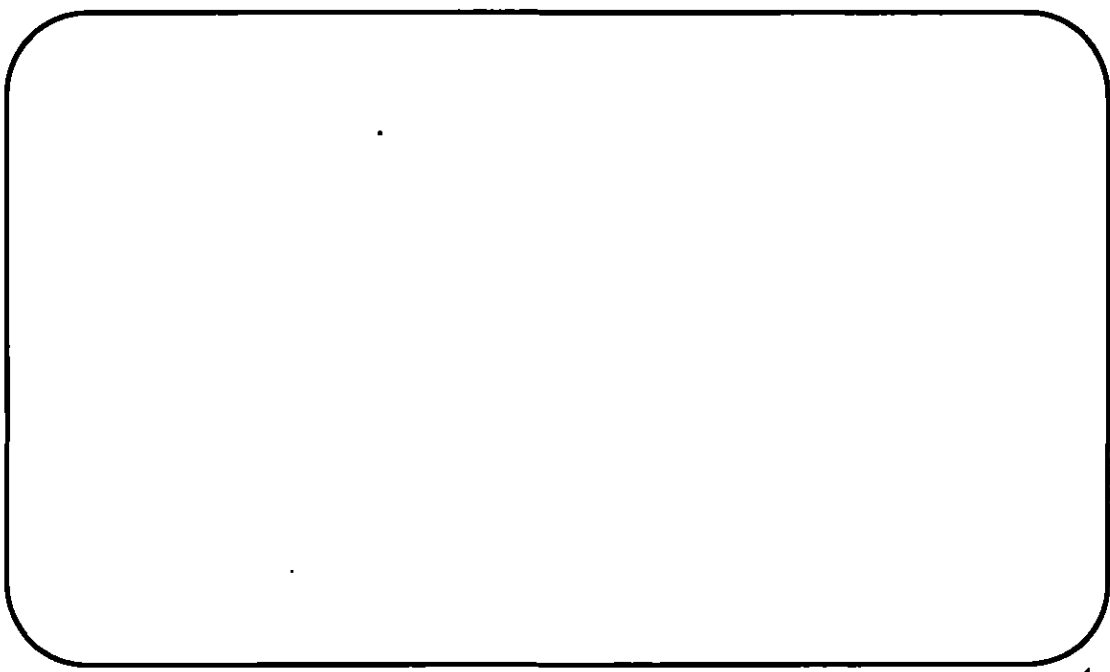
10

ANEX S

- ☒ 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 inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 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/IB2004/003070

ANDREI BLASKO

111 Allen Drive, San Bruno,
California 94066,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

QINGWU JIN

1135 Trevino Terrace, San Jose,
California 95120,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Chino

QUN LU

3424 Hampstead Court, Portage,
Michigan 49024,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MICHAEL ANTHONY MAURAGIS

7000 Portage Road, Kalamazoo,
Michigan 49001,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DIAN SONG

3800 Parkview Lane, Apartment 3B, Irvine,
California 92612,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BRENDA SUE VONDERWELL

2800 Plymouth Road, Ann Arbor,
Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

A

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06420473 00000000 Folios: 105
Fecha (MMDD): 2006-03-22 17:27:16
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 21,059
FE : MARZO 16 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156203	16/03/2006	3,953,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

TRADUCCION OFICIAL No. 04-383

Efectuada el día 24 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

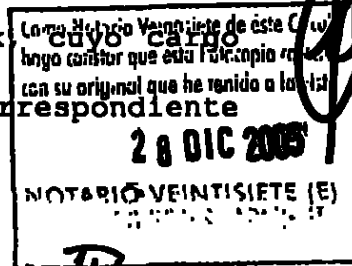
Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por Pharmacia & Upjohn Company LLC a Carlos R. Olarte, y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Secretario Asistente, 8 de noviembre de 2004.

En inglés y en español viene certificación notarial del 8 de noviembre de 2004 mediante el cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial fue firmada por Jane E. Callahan, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 12/11/2005, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de Nueva York - Condado de Nueva York

SR
SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. J. N. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL D.E.T.C.P.



6

Suscrito y jurado ante mí a los 8 días del mes de noviembre de 2004.

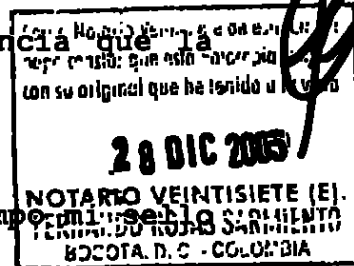
(Fdo.) Jane E. Callahan

No. 405290

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Jane E. Callahan, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo
oficial, el día 15 de noviembre de 2004.



SERGIO ANDRÉS RIVERA IGLESIAS
C. C. 773
TRADUCTOR F. A. DE RETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No 1139 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

FF
7

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal
Supremo del Estado de Nueva York.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 15 de noviembre de 2004

7. Por parte del Secretario Encargado del Estado de Nueva
York

8. Bajo el Número NYC-10317312A

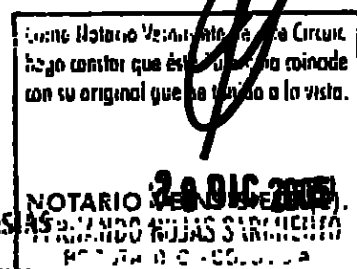
9. Aparece Sello del Distrito de Columbia

10. Firmado por James Bizarri, Secretario de Estado Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO A. RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES Y VICEVERSA
RESOLUCION No 0.33285-04H NO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

8
8

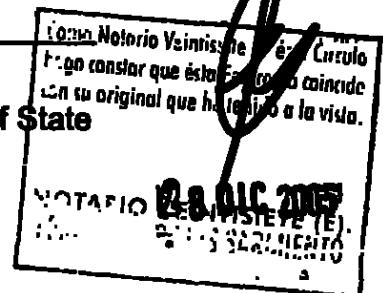
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 15th day of November 2004
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10317312A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, 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

Pharmacia & Upjohn Company LLC

301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 U.S.A.,

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri 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,

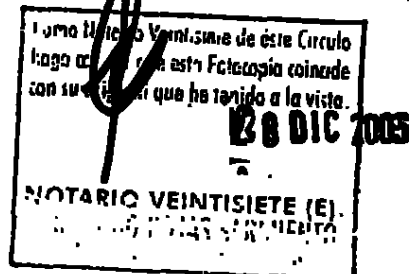
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri 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, desistirse 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: Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary

Date/Fecha: November 8, 2004

City/Country/Ciudad,País: New York, NY U.S.A.



State of New York
County of New York, } ss.:

No. 405290 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that I have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

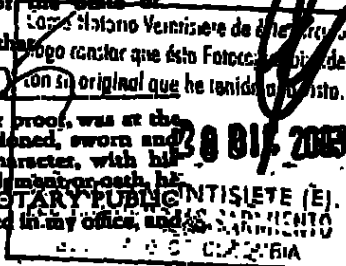
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC, or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

NOV 15 2004

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, Nov. 8, 2004

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
of legal age and domiciled in
150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Pharmacia & Upjohn Company LLC

3. That Pharmacia & Upjohn Company LLC,
having its principal place of business located in
301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001
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.

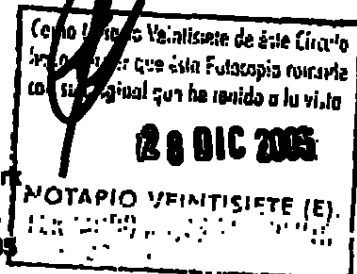
5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

State of New York
County of New York
Seen to before me
this 8th day of Nov. 2004



JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4959877
Qualified In New York County
Commission Expires 12/11/2005



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):

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/033098 A1

(51) International Patent Classification: C07D 403/06,
A61K 31/404, A61P 35/00

Global Research & Development, 301 Henrietta Street,
Kalamazoo, MI 49001 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/003070

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date:
20 September 2004 (20.09.2004)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/508,104 2 October 2003 (02.10.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US/US]; 301
Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

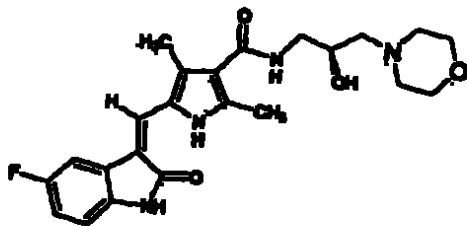
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ELASKO, Andrej
[US/US]; 111 Allan Drive, San Bruno, 94066 (US). JIN,
Qingwu [CN/US]; 1135 Trevino Terrace, San Jose, Ca
95120 (US). LU, Qun [US/US]; Pfizer Global Research &
Development, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001
(US). MAURAGIS, Michael, Anthony [US/US]; Pfizer
Global Research & Development, 301 Henrietta Street,
Kalamazoo, MI 49001 (US). SONG, Dong [US/US];
3800 Parkview Lane, Apartment 3B, Irvine, CA 92612
(US). VONDERWELL, Brenda, Sue [US/US]; Pfizer

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: SALTS AND POLYMORPHS OF A PYRROLE-SUBSTITUTED INDOLINONE COMPOUND



(I)

(57) Abstract: The invention relates to non-hy-
groscopic salts of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1
,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2
,2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl)-2,4-dimethyl-1
H-pyrrole-3-carboxamide, shown in structural
formula 1 such as maleate salts, and to crys-
talline polymorphs of these salts. The invention
further relates to pharmaceutical compositions of
5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1
,2-dihydro-3H-indol-3-
ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hyd carboxamide salts, and
meth roxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1

H-pyrrole-3 ds of treating disorders such as cancer using such compositions.

WO 2005/033098 A1

12
13**SALTS AND POLYMORPHS OF A PYRROLE-SUBSTITUTED INDOLINONE COMPOUND**

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/508,104, filed October 2, 2003, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

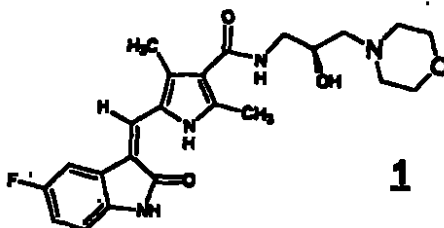
5

Background of the Invention

This invention relates to salt forms and polymorphs of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide that are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to compositions including such salts, and to methods of

10

using such compositions in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans. The compound 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, shown in structural formula 1, is a potent, selective oral inhibitor of receptor tyrosine kinases (RTKs) involved in



15 signaling cascades that trigger tumor growth, progression and survival. In vivo studies have shown that this compound has anti-tumor activity in diverse preclinical solid and hematopoietic cancer xenograft models. This compound, its preparation and use are further described in U.S. patent application publication no. US 2003/0082917, published May 15, 2003, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

20

In its free base form, 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide is fairly crystalline, chemically and enantiomerically stable, and relatively non-hygroscopic. However, it would be advantageous to have salt forms having improved properties, such as improved crystallinity and/or decreased hygroscopicity, while maintaining chemical and enantiomeric

25

Summary of the Invention

In one embodiment, the invention provides a non-hygroscopic salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. Hygroscopicity is determined by dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) using a controlled atmosphere microbalance at a temperature of 25 °C. Samples are analyzed over a relative humidity range of from 0 to 90% in 3% steps. Each step is brought to equilibrium before moving to the next step, with equilibrium assessed as a weight change of less than 0.002 mg (0.02%) for five consecutive points at 1 point per 120 seconds. Using this measure of hygroscopicity, non-hygroscopic salts of the invention exhibit a

30

water uptake of less than 5%, preferably less than 4%, more preferably less than 3%, more preferably less than 2%, more preferably less than 1% by weight, at 80% relative humidity.

In particular aspects of this embodiment, the salt is anhydrous, crystalline, or both anhydrous and crystalline.

- 5 In a particular aspect of this embodiment, the salt is a maleate salt, preferably an anhydrous maleate salt or a crystalline maleate salt, more preferably a crystalline anhydrous maleate salt.

In particular aspects of this embodiment, the salt is a crystalline anhydrous maleate salt of polymorphic Form 1 or polymorphic Form 2.

- 10 Polymorphic Form 1 is a crystalline, anhydrous polymorph having characteristic powder X-ray diffraction (PXRD) peaks at diffraction angles (2 θ) of 12.7 and 15.4°. More particularly, polymorph Form 1 has a PXRD pattern including peaks as shown in Table 1.

Table 1: Polymorph Form 1 PXRD

2 θ (°)	I/I _{max} (%)	2 θ (°)	I/I _{max} (%)
10.85	15	20.18	14
12.68	20	20.42	16
14.48	13	22.37	68
15.35	41	24.74	52
17.06	17	25.73	25
18.14	100	26.84	44
19.04	58	27.41	53

- 15 One skilled in the art will appreciate that the peak positions (2 θ) will show some inter-apparatus variability, typically as much as 0.1°. Further, one skilled in the art will appreciate that relative peak intensities will show inter-apparatus variability as well as variability due to degree of crystallinity, preferred orientation, prepared sample surface, and other factors known to those skilled in the art, and should be taken as qualitative measures only. Still more particularly,
- 20 polymorph Form 1 has a PXRD pattern essentially the same as shown in Figure 1, where "essentially the same" encompasses typical peak position and intensity variability as discussed above.

- Polymorphic Form 2 is a crystalline, anhydrous polymorph having characteristic powder X-ray diffraction (PXRD) peaks at diffraction angles (2 θ) of 13.1 and 15.9°. More particularly,
- 25 polymorph Form 2 has a PXRD pattern including peaks as shown in Table 2.

14
15

Table 2: Polymorph Form 2 PXRD

2 θ (°)	I/I _{max} (%)	2 θ (°)	I/I _{max} (%)
7.31	6	19.52	28
10.97	35	20.30	28
11.87	28	22.28	48
13.10	17	22.82	41
14.63	43	23.98	34
15.88	100	24.58	87
17.42	39	25.88	47
18.14	87	27.02	44
18.98	39		

Still more particularly, polymorph Form 2 has a PXRD pattern essentially the same as shown in Figure 2, where "essentially the same" encompasses typical peak position and intensity variability as discussed above.

In another aspect of this embodiment, the salt is a crystalline anhydrous maleate salt of polymorphic Form 1 or polymorphic Form 2, wherein the polymorphic form is substantially pure. A "substantially pure" salt of polymorphic Form 1 includes less than 10%, preferably less than 5%, preferably less than 3%, preferably less than 1% by weight of polymorph Form 2 or any other polymorphic form. Similarly, a "substantially pure" salt of polymorphic Form 2 includes less than 10%, preferably less than 5%, preferably less than 3%, preferably less than 1% by weight of polymorph Form 1 or any other polymorphic form.

In another aspect of this embodiment, the salt is a crystalline anhydrous maleate salt that is a mixture of polymorphic Form 1 and polymorphic Form 2. Preferably, the mixture is a substantially pure mixture, where a substantially pure mixture of polymorphic forms 1 and 2 includes less than 10%, preferably less than 5%, preferably less than 3%, preferably less than 1% by weight of any other polymorphic forms.

Mixtures of polymorph forms 1 and 2 will have diffraction peaks characteristic of both forms, particularly peaks at diffraction angles (2 θ) of 12.7, 13.1, 15.4 and 15.9, more particularly peaks at the positions shown in Tables 1 and 2, still more particularly a PXRD pattern that is a convolution of Figures 1 and 2.

In another embodiment, the invention provides a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

In particular aspects of this embodiment, the maleate salt is crystalline, anhydrous, or both crystalline and anhydrous.

In particular aspects of this embodiment, the maleate salt is a crystalline anhydrous salt of polymorph Form 1, preferably substantially pure polymorph Form 1, or polymorph Form 2,

preferably substantially pure polymorph Form 2, or a mixture of polymorph forms 1 and 2, preferably a substantially pure mixture, where polymorph forms 1 and 2 are as described above.

In another embodiment, the invention provides a crystalline anhydrous maleate salt of 5-
5 [(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide. In particular aspects of this embodiment, the crystalline anhydrous maleate salt is a salt of polymorph Form 1, preferably substantially pure polymorph Form 1, or polymorph Form 2, preferably substantially pure polymorph Form 2, or a mixture of polymorph forms 1 and 2, preferably a substantially pure mixture, where polymorph forms 1 and 2 are as described above.

10 In another embodiment, the invention provides a crystalline anhydrous maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks at diffraction angles (2 θ) essentially the same as shown in Figure 1, where "essentially the same" is as defined above.

15 In another embodiment, the invention provides a crystalline anhydrous maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks at diffraction angles (2 θ) essentially the same as shown in Figure 2, where "essentially the same" is as defined above.

20 In another embodiment, the invention provides a crystalline anhydrous maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide having a powder X-ray diffraction pattern which is a convolution of diffraction patterns comprising peaks at diffraction angles (2 θ) essentially the same as shown in Figures 1 and 2, where "essentially the same" is as defined above.

25 In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising the salt of any of the preceding embodiments.

In another embodiment, the invention provides a capsule comprising any of the pharmaceutical compositions of the invention. In particular aspects of this embodiment, the capsule comprises from 5 to 75 mg, preferably from 10 to 25 mg, free base equivalent of the 5-
30 [(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide salt.

In another embodiment, the invention provides a method of treating cancer in a mammal, including a human, the method comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of any of the pharmaceutical compositions of the invention.

35 In another embodiment, the invention provides a method of treating cancer in a mammal, the method comprising administering to the mammal, including a human, any of the capsules of the invention.

fb
17

In a particular aspect of any of the preceding method embodiments, the method further comprises administering one or more anti-tumor agents, anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, or antiproliferative agents.

The invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth. In one embodiment of this method, the abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers. In another embodiment of said method, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or restinosis.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment of said composition, said abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the

19
18

adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers. In another embodiment of said pharmaceutical composition, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or retinosis.

The invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, which comprises an amount of a compound of formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, and anti-androgens.

This invention also relates to a method for the treatment of a disorder associated with angiogenesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating said disorder. Such disorders include cancerous tumors such as melanoma; ocular disorders such as age-related macular degeneration, presumed ocular histoplasmosis syndrome, and retinal neovascularization from proliferative diabetic retinopathy; rheumatoid arthritis; bone loss disorders such as osteoporosis, Paget's disease, humoral hypercalcemia of malignancy, hypercalcemia from tumors metastatic to bone, and osteoporosis induced by glucocorticoid treatment; coronary restenosis; and certain microbial infections including those associated with microbial pathogens selected from adenovirus, hantaviruses, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis*, and group A *Streptococcus*.

This invention also relates to a method of (and to a pharmaceutical composition for) treating abnormal cell growth in a mammal which comprise an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents, which amounts are together effective in treating said abnormal cell growth.

Anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with a compound of formula 1 in the methods and pharmaceutical compositions described herein. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREXTM (celecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 86/33172 (published October 24, 1996), WO 96/27583 (published March 7,

18
19

1998), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application No. 98308617.2 (filed October 28, 1998), WO 98/07687 (published February 26, 1998), WO 98/03516 (published January 29, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33768 (published August 6, 1998), WO 98/30586 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,046 (published July 13, 1994), European Patent Publication 831,788 (published July 28, 1999), WO 90/05719 (published May 31, 1990), WO 98/52810 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29667 (published June 17, 1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21, 1998), European Patent Application No. 99302232.1 (filed March 25, 1999), Great Britain patent application number 9912961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 60/148,464 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,863,949 (issued January 26, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,386 (published June 25, 1997), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i.e. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in combination with the compounds of the present invention are AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, and the compounds recited in the following list:

- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid;
- 3-exo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;
- (2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;
- 4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclobutyl)-amino]-propionic acid;
- 4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;
- 3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxyamide;
- (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;
- 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionic acid;

20

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbonyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionic acid;

3-exo-3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;

5 3-endo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide; and

3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxyamide;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs of said compounds.

10 The compounds of formula 1, and the pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof, can also be used in combination with signal transduction inhibitors, such as agents that can inhibit EGFR (epidermal growth factor receptor) responses, such as EGFR antibodies, EGF antibodies, and molecules that are EGFR inhibitors; VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitors; and erbB2 receptor inhibitors, such as organic molecules or
15 antibodies that bind to the erbB2 receptor, for example, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

EGFR inhibitors are described in, for example in WO 95/19970 (published July 27, 1995), WO 98/14451 (published April 9, 1998), WO 98/02434 (published January 22, 1998), and United States Patent 5,747,498 (issued May 5, 1998). EGFR-inhibiting agents include, but
20 are not limited to, the monoclonal antibodies C225 and anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), the compounds ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA), and OLG-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) and EGF fusion toxin (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

25 VEGF inhibitors, for example SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), can also be combined with a compound of formula 1. VEGF inhibitors are described in, for example in WO 99/24440 (published May 20, 1999), PCT International Application PCT/IB99/00797 (filed May 3, 1999), in WO 95/21613 (published August 17, 1995), WO 99/51422 (published December 2, 1999), United States Patent 5,834,504
30 (issued November 10, 1998), WO 98/50356 (published November 12, 1998), United States Patent 5,883,113 (issued March 16, 1999), United States Patent 5,886,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,792,783 (issued August 11, 1998), WO 99/10349 (published March 4, 1999), WO 97/32856 (published September 12, 1997), WO 97/22596 (published June 26, 1997), WO 98/54093 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22, 1998), WO
35 98/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Other examples of some specific VEGF inhibitors are IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); anti-VEGF monoclonal

21

antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California; and angiozyme, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, Colorado) and Chiron (Emeryville, California).

ErbB2 receptor inhibitors, such as GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), and the monoclonal antibodies AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) and 2B-1 (Chiron), may be administered in combination with a compound of formula 1. Such erbB2 inhibitors include those described in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/35146 (published July 15, 1999), WO 98/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/19970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,458 (issued December 24, 1998), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999), each of which is herein incorporated by reference in its entirety. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in United States Provisional Application No. 60/117,341, filed January 27, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/117,348, filed January 27, 1999, both of which are herein incorporated by reference in their entirety.

Other antiproliferative agents that may be used with the compounds of the present invention include inhibitors of the enzyme farnesyl protein transferase and inhibitors of the receptor tyrosine kinase PDGFR, including the compounds disclosed and claimed in the following United States patent applications: 09/221946 (filed December 28, 1998); 09/454058 (filed December 2, 1999); 09/501163 (filed February 9, 2000); 09/539930 (filed March 31, 2000); 09/202796 (filed May 22, 1997); 09/384339 (filed August 26, 1999); and 09/383755 (filed August 26, 1999); and the compounds disclosed and claimed in the following United States provisional patent applications: 60/168207 (filed November 30, 1999); 60/170119 (filed December 10, 1999); 60/177718 (filed January 21, 2000); 60/168217 (filed November 30, 1999), and 60/200834 (filed May 1, 2000). Each of the foregoing patent applications and provisional patent applications is herein incorporated by reference in their entirety.

A compound of formula 1 may also be used with other agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to, agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors, for example the farnesyl protein transferase inhibitors described in the references cited in the "Background" section, *supra*. Specific CTLA4 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,647 (filed December 23, 1998) which is herein incorporated by reference in its entirety.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 shows a powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, polymorph Form 1.

5 Figure 2 shows a powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, polymorph Form 2.

Figure 3A shows a powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, including polymorph Form 3 in a polymorph mixture.

10 Figure 3B shows a deconvoluted powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, polymorph Form 3.

Figure 4 shows a powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, polymorph Form 4.

Figure 5 shows a powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, polymorph Form 5.

20 Figure 6A shows a powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, including polymorph Form 6 in a polymorph mixture.

Figure 6B shows a deconvoluted powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, polymorph Form 6.

Figure 7 shows a powder X-ray diffraction pattern of a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide, polymorph Form 7.

Figure 8 shows the structural formulae of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide and the relative abundance of three metabolites in monkey plasma.

Figure 9 shows the structural formulae of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide and the relative abundance of several metabolites in human urine.

35 Figure 10A shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for a first hydrochloride salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

22
23

Figure 10B shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for a second hydrochloride salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Figure 11 shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for an L-malate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Figure 12 shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for a maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Figure 13 shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for an L-tartrate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Figure 14 shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for a tosylate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Figure 15 shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for a mandelate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Figure 16 shows a dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) scan for a malonate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.

Detailed Description Of The Invention

The compound 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide can be prepared according to methods described in U.S. Patent No. 6,673,293 and U.S. patent application publication no. 2003/0092917, published May 15, 2003, the entire disclosures of which are incorporated herein by reference.

Salts of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide are readily prepared by treating the free base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

The maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide can be produced with good crystallinity using, for example, room temperature evaporation in ethanol or acetonitrile/water (1:1), heat evaporation in methanol/ethyl acetate, drying in ethanol/hexane, room temperature

29

slow evaporation in isopropanol, or room temperature slurry in acetonitrile or isopropanol, to name but a few acceptable methods and solvent systems. It was observed that samples of fair or poor crystallinity were produced using room temperature evaporation in water, acetonitrile, isopropanol, isopropanol/water (1:1) and methanol; room temperature slurry in acetonitrile and isopropanol; and
5 drowning in ethanol/hexane.

The hydrochloride salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide can be produced with good crystallinity by distillation from acetonitrile/ethanol/water.

Seven polymorph forms of the maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-
10 carboxamide have been identified and characterized. PXRD patterns for these forms, denoted Forms 1 through 7, are shown in Figures 1 through 7.

Polymorph Form 1 can be produced by cooling from 80 °C to 5 °C in cyclopentanone or nitrobenzene. The infrared spectrum (600 cm⁻¹ to 4000 cm⁻¹) of polymorph Form 1 (peak table) is
15 shown in Table 3, and the PXRD pattern in Figure 1. Analysis by DSC and TGA show that this form melts with a peak melting point of 220 °C and onset melting point of 215 °C; as the sample melts, a simultaneous TGA weight loss occurs. Full decomposition starts at 315 °C.

24
25

Table 3: Form 1, Infrared Peaks

λ (cm ⁻¹)	Transmittance (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmittance (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmittance (%)
3314.7	31	1479.4	6	1021.3	70
3158.4	42	1465.9	14	1002.0	79
3119.9	49	1454.3	10	979.8	57
3099.8	50	1445.8	8	958.7	83
3058.2	54	1412.9	54	935.5	76
3024.4	54	1387.8	43	922.9	69
2954.0	4	1377.2	37	917.1	70
2924.1	1	1359.8	25	902.7	83
2889.1	10	1323.2	8	887.3	74
2854.8	5	1302.9	36	878.8	73
2788.8	71	1294.2	47	868.0	23
2725.4	72	1280.7	27	808.2	35
2708.1	71	1261.4	18	800.5	42
2641.6	73	1235.4	30	780.2	53
2415.8	72	1213.2	43	773.5	53
1998.3	78	1198.8	11	759.0	70
1836.3	79	1189.8	38	731.0	67
1724.4	80	1154.4	20	725.2	72
1684.8	63	1135.1	31	698.2	76
1657.8	10	1112.9	53	658.3	23
1630.8	9	1099.4	39	650.0	62
1602.8	34	1077.2	51	628.9	61
1570.1	11	1065.7	52	605.8	57
1558.6	4	1058.0	38		
1498.7	19	1037.7	37		

Polymorph Form 2 can be produced by cooling from 80 °C to 5 °C preferably in a polar solvent, preferably cooled slowly (e.g., 0.6 °C/min), and preferably using a long aging time (e.g., 48 hours). The infrared spectrum (800 cm⁻¹ to 4000 cm⁻¹) of polymorph Form 2 (peak table) is shown in Table 4, and the PXRD pattern in Figure 2. Analysis by DSC and TGA show that this form melts with a peak melting point of 224 °C and onset melting point of 221 °C.

Table 4: Form 2, Infrared Peaks

λ (cm ⁻¹)	Transmittance (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmittance (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmittance (%)
3313.7	34	1445.6	16	1021.3	63
3171.0	41	1428.3	40	979.8	54
3119.9	46	1412.9	52	955.7	79
3053.3	51	1386.8	43	935.5	72
3023.4	51	1377.2	40	925.8	71
2954.9	11	1359.8	32	921.0	70
2925.0	5	1322.2	14	913.3	65
2869.1	18	1302.9	39	902.7	80
2854.6	13	1294.2	46	887.3	72
2806.4	62	1278.6	33	877.6	71
2704.2	66	1260.5	24	865.1	28
2641.5	69	1234.4	35	813.0	43
2416.8	69	1213.2	45	807.2	43
1835.3	78	1196.6	20	780.2	65
1824.7	80	1188.9	40	773.5	55
1685.8	62	1157.3	31	749.3	70
1657.8	20	1135.1	34	731.0	64
1630.8	18	1112.0	51	724.3	68
1574.9	21	1098.5	40	698.2	74
1556.6	11	1095.6	41	688.3	31
1497.7	25	1077.2	48	651.0	62
1480.4	16	1065.7	51	629.6	63
1464.0	19	1058.0	40	606.6	62
1454.3	18	1037.7	39		

Mixtures of polymorph forms 1 and 2 can be produced in ethanol and THF/water solvents.

- 5 Polymorph Form 3 can be produced by cooling from 80 °C to 5 °C in water. Attempts to produce polymorph form 3 resulted in mixtures with forms 2 or 5. Figure 3A shows a typical PXRD pattern, and Figure 3B shows the pattern deconvoluted to show a calculated pure polymorph Form 3 pattern. Polymorph Form 3 may be a hydrate; however, this was not confirmed.

Polymorph Form 4 can be produced by cooling from 80 °C to 5 °C in 4-methyl morpholine or triethylamine.

- 10 Polymorph Form 5 can be produced by cooling from 80 °C to 5 °C preferably in a polar solvents, preferably at a rapid cooling rate (e.g., 300 °C/min) and short aging time (e.g., 1 hour). Polymorph Form 6 can be produced by cooling from 80 °C to 5 °C in a variety of solvents including

esters, ketones, alcohols, alkanes and amines, preferably using a rapid cooling rate (e.g., 300 °C/min) and a short aging time (e.g., 1 hour). Attempts to produce polymorph Form 6 resulted in mixtures with forms 2 or 5. Figure 6A shows a typical PXRD pattern, and Figure 6B shows the pattern deconvoluted to show a calculated pure polymorph Form 6 pattern.

- 5 Polymorph Form 7 can be produced by cooling from 80 °C to 5 °C in propan-1,2-diol. Polymorph form 7 may be a solvate; however, this was not confirmed.

Polymorph forms 3-7 are not stable, and convert over time to polymorph Form 2.

- Pharmaceutical compositions of the invention may, for example, be in a form suitable for oral administration as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulations, solution, suspension, for parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical
10 administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages. The pharmaceutical composition will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound according to the invention as an active ingredient. In addition,
15 it may include other medicinal or pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms can be suitably buffered, if desired.

- Suitable pharmaceutical carriers include inert diluents or fillers, water and various organic
20 solvents. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus for oral administration, tablets containing various excipients, such as citric acid may be employed together with various disintegrants such as starch, alginic acid and certain complex silicates and with binding agents such as sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and
25 talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials, therefor, include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or emulsions are desired for oral administration the active compound therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matters or dyes and, if desired, emulsifying agents or
30 suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin, or combinations thereof.

Preferred methods of formulating pharmaceutical compositions of the invention are described in U.S. provisional patent application no. 60/421,133, filed September 10, 2002, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

- 35 Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

28

Examples

The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify particular aspects of embodiments of the invention. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples.

5 Methods and Materials

Differential Scanning Calorimetry (DSC): DSC measurements were performed with a TA Instruments model 2920 differential scanning calorimeter with a Thermal Analyst 5000 controller. Samples ranged in weight from 0.4 to 2 mg. The samples were placed in crimped aluminum pans and heated at a rate of 10 °C/min up to 320 °C. Dry nitrogen was used as a purge gas.

10 Powder X-ray Diffraction (PXRD): PXRD data for Figures 1 and 2, and in the following examples, were collected using either a Scintag X2 or X1 Advanced Diffraction System. The system used a copper X-ray source maintained at 45 kV and 40 mA to provide CuK α 1 emission at 1.5406 Å (0.15406 nm), and a solid state peltier cooled detector. Beam aperture was controlled using tube divergence and antiscatter slits of 2 and 4 mm, and detector antiscatter and receiving
15 slits of 0.5 and 0.3 mm width. Data were normally collected from 2 ° to 40 ° two-theta (2 θ) using a step scan of 0.03 °/point and a 1 s/point count time. Scintag, round top loading stainless steel sample cups with a 12 mm or 9 mm aluminum tray insert or a quartz plate were used to contain samples. As necessary, samples were hand ground with a mortar and pestle before analysis. The intensity data in Tables 1 and 2 were roughly corrected for background by subtracting the
20 approximate background counts per second from each point.

PXRD data for Figures 3-9 were collected using a high-throughput PXRD screening apparatus. Plates were mounted on a Bruker GADDS diffractometer equipped with a Hi-Star area detector. The data collection was carried out at room temperature using monochromated CuK α radiation in the region of 2 θ from 3 to 42°. The diffraction pattern of each well was collected in two
25 theta ranges (3 ≤ 2 θ ≤ 21° for the first frame and 19 ≤ 2 θ ≤ 42° for the second frame) with an exposure time of 75 s for each frame. The carrier material used during PXRD analysis was transparent to X-rays and contributed only slightly to the background.

TGA measurements were performed using a TA Instruments model 2950 HI-Res analyzer with a Thermal Analyst 5000 controller. Samples were placed onto a tared platinum hanging pan and heated to at least 165 °C at a rate of 10 °C/min. Dry nitrogen was used as a purge gas.
30

HPLC conditions are given in the individual examples.

Example 1

Several salts of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide were produced and
35 analyzed for hygroscopicity. Hygroscopicity was determined by dynamic moisture sorption gravimetry (DMSG) using a controlled atmosphere microbalance at a temperature of 25 °C. Samples were analyzed over a relative humidity range of from 0 to 90% in 3% steps, in a humidity profile of 36 → 0 → 90 → 0%, where the initial value of 36% reflects the approximate initial equilibrated relative humidity (not specifically measured). Each step was brought to

28
29

equilibrium before moving to the next step, with equilibrium assessed as a weight change of less than 0.001 mg (0.01%) or 0.002 mg (0.02%) for five consecutive points at 1 point per 120 seconds. The water uptake at 80% relative humidity (RH) was selected for comparison between the salts. The 80% RH values for each salt are shown in Table 5, and the right column of the table identifies the corresponding Figure showing the complete DMSG scan. A range of values given for the water uptake at 80% reflects hysteresis in the 0 → 90% and 90 → 0% scans.

Table 5

Salt	Water Uptake at 80% RH (wt. %)	Figure No.
HCl, form 1	3 – 20	10A
HCl, form 2	1.2	10B
L-maleate	12 – 13	11
Maleate	0.8	12
L-tartrate	9	13
Tosylate	7	14
Mandelate	5 – 6	15
Malonate	12	16

For the hydrochloride salt, the initial measurement exhibited sorption with an apparent stepwise gain/loss of water; the sorption profile exhibited significant hysteresis (see Fig. 10A). This salt is designated "form 1" in Table 5. The final product (HCl "form 2") was not the same crystal form as the starting material, as evaluated by PXRD (not shown). DSC and TGA measurements on the HCl form 2 salt indicated a monohydrate with a melting point of about 284 °C. TGA found 3.8% weight loss. The HCl form 2 salt was also evaluated by DMSG, but using a 0 → 81 → 0% relative humidity profile (Figure 10B). The form 2 salt was relatively non-hygroscopic and showed no significant hysteresis.

The L-maleate salt was of poor crystallinity (PXRD not shown). The sample melted at about 182 °C; however, additional thermal events occurred at about 95 °C.

Initial data collected using a maleate salt are omitted. The initial maleate salt was only of fair crystallinity, exhibiting a unique PXRD pattern and having a melting point of about 181 °C. This material was hygroscopic, having a moisture uptake of about 9% at 80% relative humidity. This salt is believed to be polymorph Form 5 or a mixture of Form 5 with one or more other polymorphs, but this was not verified. A second maleate salt sample having good crystallinity and characterized as polymorph Form 2 was subsequently tested, and the results from this polymorph Form 2 sample are shown in Table 5.

The L-tartrate salt was of poor crystallinity (PXRD not shown). The sample melted at about 191 °C.

The tosylate salt was of fair crystallinity (PXRD not shown). The sample melted at about 190 °C. Uptake of about 2.5% water was observed at about 65% relative humidity, with subsequent loss at about 30% relative humidity. This weight change was approximately equal to 1 mole of water.

5 The mandelate salt was of poor crystallinity (PXRD not shown). The sample melted at about 224 °C.

The malonate salt was of poor crystallinity (PXRD not shown). The sample desolvated (DSC) at about 133 °C and melted at about 261 °C. Solvent content of about 15% was determined by TGA.

10

Example 2

Chemical stability was assessed for two different samples of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide maleate salt, polymorph Form 1. Samples were maintained in a
15 temperature and humidity-controlled chamber at 25 °C and 60% relative humidity (Tables 7 and 8) or at 40 °C and 75% relative humidity (Tables 9 and 10). At various time intervals, material was removed and tested for maleate counterion assay, impurities, water content and enantiomeric purity.

The maleate counterion assay was determined by ion exchange chromatography (IEC).
20 Typical conditions were as follows:

Ionic Chromatograph: Dionex DX 800 with conductivity detector

Analytical Column: Anionic AS14, 250 x 4.0 mm, Dionex

Guard Column: Anionic AS14, 100 x 4.0 mm, Dionex

Column Temperature: 30 °C

25 Mobile Phase: 3.5 mM sodium carbonate plus 1 mM sodium hydrogen carbonate

Elution Mode: isocratic

Flow Rate: 1.2 mL/min

Injection Volume: 25 µL

A suitable amount of the maleate salt is dissolved in water (Milli Q grade) and analyzed by IEC,
30 and compared to calibration samples. Under these conditions, the peak due to maleic acid has a retention time of about 11 minutes. The amount of maleic acid in the sample is calculated as:

$$\% \text{ Assay} = (C_s/W) \times 100$$

where C_s is the concentration of maleic acid found in the sample, and W is the theoretical sample concentration in the aqueous solution.

35 The amounts of impurities and degradation products were determined by HPLC, using a Perkin Elmer LC 200 system with a diode array detector. The analytical column was a Waters Xterra RP18, 5 µm, 250 x 4.6 mm, and the guard column was a Waters Xterra RP18, 5 µm, 20 x 3.9 mm. Mobile phase A was a mixture of 90% 0.05 M ammonium acetate buffer at pH 5.5

31

and 10% acetonitrile. Mobile phase B was a mixture of 10% 0.05 M ammonium acetate buffer at pH 5.5 and 90% acetonitrile. The solvent gradient is shown in Table 6.

Table 6

time (min)	% A	% B
0	80	20
15	80	20
40	50	50
41	20	80
46	20	80
47	80	20
60	80	20

- 5 Flow rate was 1 mL/min, injection volume 30 μ L, room temperature, 435 nm detection. Under these conditions, the peak due to the maleate salt has a retention time of about 24 minutes. Impurities are characterized by their relative retention time (RRT). The impurity at RRT = 0.26 is the E isomer. The other impurities were not characterized.

- Enantiomeric purity was determined by HPLC, using a Chiralpak AD analytical column, 10 μ m, 250 x 4.8 mm (Daicel Chiralpak AD) using an oven temperature of 30 $^{\circ}$ C, a mobile phase of 2-propanol/heptane (50/50) in an isocratic elution mode, a flow rate of 0.5 mL/min, injection volume of 50 μ L, detector wavelength of 265 nm, dilution solvent 2-propanol/heptane (50/50) and a sample concentration of 0.3 mg/mL. Under these conditions, the S isomer has a retention time of about 15.5 minutes, and the R isomer has a retention time of about 22 minutes.

Water content was determined according to USP 25, <921>, Method 1c.

The results are shown in Tables 7-10.

32

Table 7: Sample A, at 25 °C and 60% Relative Humidity

	Initial	1 mo.	3 mo.	6 mo.	9 mo.	12 mo.
Appearance		U ^a	U ^a	U ^a	U ^a	U ^a
Assay (% free base equivalent)	98.7	97.5	98.4	98.4	98.4	98.2
Impurities (%)						
RRT 0.26	0.09	0.28	0.05	0.07	0.15	0.08
RRT 0.51	0.40	0.41	0.40	0.42	0.38	0.33
RRT 0.71	0.05	0.06	nd ^b	nd ^b	nd ^b	nd ^b
RRT 1.53	0.10	0.11	0.12	0.12	0.12	0.13
RRT 1.74	0.09	0.10	0.09	0.09	0.07	0.07
RRT 1.84	0.10	0.13	0.12	0.12	0.10	0.11
Total Impurities (%)	0.83	1.09	0.78	0.82	0.77	0.70
Enantiomeric Purity (%)	> 99.9	> 99.9	> 99.9	> 99.9	> 99.9	> 99.9
Water Content (%)	0.55	0.53	0.68	0.46	0.42	0.74

^a unchanged^b not detected

5

Table 8: Sample A, at 40 °C and 75% Relative Humidity

	Initial	1 mo.	3 mo.	6 mo.
Appearance		U ^a	U ^a	U ^a
Assay (% free base equivalent)	98.7	97.9	98.5	98.0
Impurities (%)				
RRT 0.26	0.09	0.29	0.05	0.07
RRT 0.51	0.40	0.39	0.40	0.40
RRT 0.71	0.05	nd ^b	nd ^b	nd ^b
RRT 1.53	0.10	0.11	0.14	0.15
RRT 1.74	0.09	0.08	0.08	0.07
RRT 1.84	0.10	0.13	0.12	0.12
Total Impurities (%)	0.83	1.00	0.80	0.81
Enantiomeric Purity (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Water Content (%)	0.55	0.57	0.69	0.42

^a unchanged^b not detected

32
33

Table 9: Sample B, at 25 °C and 60% Relative Humidity

	Initial	1 mo.	3 mo.	6 mo.
Appearance		U ^a	U ^a	U ^a
Assay (% free base equivalent)	97.8	98.2	98.2	97.7
Impurities (%)				
RRT 0.26	0.21	0.06	0.18	0.05
RRT 0.51	0.68	0.62	0.61	0.58
RRT 0.71	0.07	0.09	0.09	0.06
RRT 1.53	0.11	0.09	0.08	0.08
RRT 1.74	0.07	0.06	0.05	0.06
RRT 1.84	0.10	0.08	0.09	0.09
Total Impurities (%)	1.24	1.00	1.10	0.90
Enantiomeric Purity (%)	> 99.9	nm ^b	nm ^b	nm ^b
Water Content (%)	0.46	0.50	0.54	0.47

^a unchanged
^b not measured

5

Table 10: Sample B, at 40 °C and 75% Relative Humidity

	Initial	1 mo.	3 mo.	6 mo.
Appearance		U ^a	U ^a	U ^a
Assay (% free base equivalent)	97.8	98.2	97.2	97.5
Impurities (%)				
RRT 0.26	0.21	0.13	0.18	0.05
RRT 0.51	0.68	0.61	0.58	0.54
RRT 0.71	0.07	0.08	0.08	nd ^b
RRT 1.53	0.11	0.10	0.09	0.10
RRT 1.74	0.07	0.06	0.06	0.05
RRT 1.84	0.10	0.08	0.09	0.09
Total Impurities (%)	1.24	1.06	1.06	0.83
Enantiomeric Purity (%)	> 99.95	nm ^c	nm ^c	> 99.9
Water Content (%)	0.45	0.49	0.49	0.47

^a unchanged
^b not detected
^c not measured

10

Example 3

Crystal form stability was assessed for samples of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-

34

carboxamide maleate salt, polymorph Form 1, polymorph Form 2, and a mixture of polymorph Form 1 and Form 2. In each case, a sample of the substance was placed into a controlled temperature and humidity stability chamber at 40 °C and 75% relative humidity. Samples were taken several times during the duration of the test and analyzed for qualitative changes in the PXRD patterns. For Form 1, the duration of the test was 183 days, and no crystal form changes were observed in the PXRD pattern. For Form 2, the duration of the test was 134 days, and no crystal form changes were observed in the PXRD pattern. For the mixed Form 1/Form 2, the duration of the test was 6 weeks, and no crystal form changes were observed in the PXRD pattern.

10

Example 4

A six-week stability study was carried out on samples of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide maleate salt, polymorph Form 1. The compound was exposed for 6 weeks, closed vial, at three stability test conditions: 5 °C, 25 °C/60% relative humidity and 40 °C/75% relative humidity, and analyzed for chemical and enantiomeric stability as described in Example 2, except that the HPLC instrument was an Agilent 1100 series. The HPLC results are shown in Table 11.

15

Table 11

Conditions	Recovery (%)	Total Impurity (%)
5 °C ± 3 °C	98.00	1.87
25 °C ± 2 °C, 60% RH ^a	97.62	1.85
40 °C ± 2 °C, 78% RH ^a	97.63	1.86

^a relative humidity

20

The percent recovery was calculated based on the average response factor obtained from a reference standard throughout the HPLC run, and considering the E isomer as the compound and not as an impurity. Compounds in this class exhibit reversible E-Z isomerization, with the Z-isomer generally favored. The isomerization is often an artifact of sample preparation and analysis. Thermogravimetric analysis (TGA) showed minimal water content, and it was not considered in the percent recovery calculation. The values shown in the table are averages of several injections.

25

To determine the thermal stability and residual solvent content, the same samples were analyzed by DSC and TGA. The results are shown in Table 12.

34
35

Table 12

Sample	Conditions	TGA		DSC	
		Wt. Loss (%), 25 °C-125 °C	Wt. Loss (%), 25 °C-275 °C	Peak 1 (°C)	Enthalpy (J/g)
maleate salt	5 °C	1.44	23.15	208.5	224.0
maleate salt	25 °C/80% RH ^a	1.38	24.38	209.1	253.7
maleate salt	40 °C/75% RH ^a	1.68	20.81	208.3	243.3

^a relative humidity

The 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide maleate salt was stable under all stability conditions investigated. The assay of the 8-week stability samples was 97.1 – 98.5% with a total impurity content of 1.67 – 1.85%. the assay and impurity profiles did not show significant change compared to the initial profiles under all conditions studied. HPLC quantitative analysis for maleic acid was consistent with the stoichiometric ratio of free base to acid of 1 : 1 (data not shown). Also, there was no chiral transformation observed in any samples. Enantiomeric stability was also confirmed in samples held at 80 °C for 2 weeks, with no increase in the amount of R isomer observed.

DSC analysis of the 8-week samples showed a single sharp endothermic melt/decomposition peak at 207-208 °C. TGA analysis showed a minimal weight loss (less than 2%) between 25-125 °C. Significant weight loss (about 21-23%) occurred at 207 °C, corresponding to the endothermic peak at 218 °C observed by DSC.

PXRD analysis of the 8-week samples maintained at 40 °C/75% RH showed no crystalline changes compared to a control sample.

Example 6

In preclinical species (in vivo and in vitro) and in human hepatocytes and microsomes, 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide metabolism proceeds primarily through an oxidative pathway mediated by hepatic cytochrome P450. The primary site of metabolism is the morpholinyl group. Three metabolites have been identified in vivo following single oral administration (100 mg/kg) to cynomolgus monkeys (Fig. 8). These 3 metabolites, which were detected at <16% relative abundance to parent in monkey plasma, were also the major products observed in human microsomes and hepatocytes. Relative abundance was determined from monkey plasma following a single dose of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (100 mg/kg) and based on (AUC₀₋₁₂ metabolite/AUC₀₋₁₂ parent) × 100, estimated from the characteristic indole UV absorption at 440 nM. The N,O-dealkylation metabolite has been confirmed via nuclear magnetic resonance (NMR). This metabolite has biochemical, but not cellular, activity, suggesting that it lacks adequate permeability to enter cells. The

35
36

morpholinyl lactam metabolite is the product of oxygenation-dehydrogenation and has also been confirmed via NMR. The morpholinyl hemi-aminal metabolite is an unstable metabolite identified via an iminium-ion trapping experiment. Metabolites were also determined in human urine, following a single 12.5 mg dose; these metabolites are shown in Figure 9. Relative abundance was determined by UV response at 428 nm.

While the invention has been illustrated by reference to specific and preferred embodiments, those skilled in the art will recognize that variations and modifications may be made through routine experimentation and practice of the invention. Thus, the invention is intended not to be limited by the foregoing description, but to be defined by the appended claims and their equivalents.

We Claim:

1. A non-hygroscopic salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.
5
2. The salt of claim 1, wherein the salt is a crystalline anhydrous maleate salt of Form 1, Form 2, or a mixture of Form 1 and Form 2.
3. The salt of claim 2, wherein the salt has a powder X-ray diffraction pattern
10 comprising peaks at diffraction angles (2 θ) of 12.7 and 15.4.
4. The salt of claim 2, wherein the salt has a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks at diffraction angles (2 θ) of 13.1 and 15.9.
- 15 5. A crystalline anhydrous maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide.
6. The maleate salt of claim 5, wherein the salt is a polymorph of Form 1, Form 2,
20 or a mixture of Form 1 and Form 2.
7. A crystalline anhydrous maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks at diffraction angles
25 (2 θ) essentially the same as shown in Figure 1.
8. A crystalline anhydrous maleate salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks at diffraction angles
30 (2 θ) essentially the same as shown in Figure 2.
9. A pharmaceutical composition comprising the salt of any of claims 1-8.
10. A capsule comprising the pharmaceutical composition of claim 9.
35
11. The capsule of claim 10 comprising from 5 to 75 mg free base equivalent of the 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide salt.

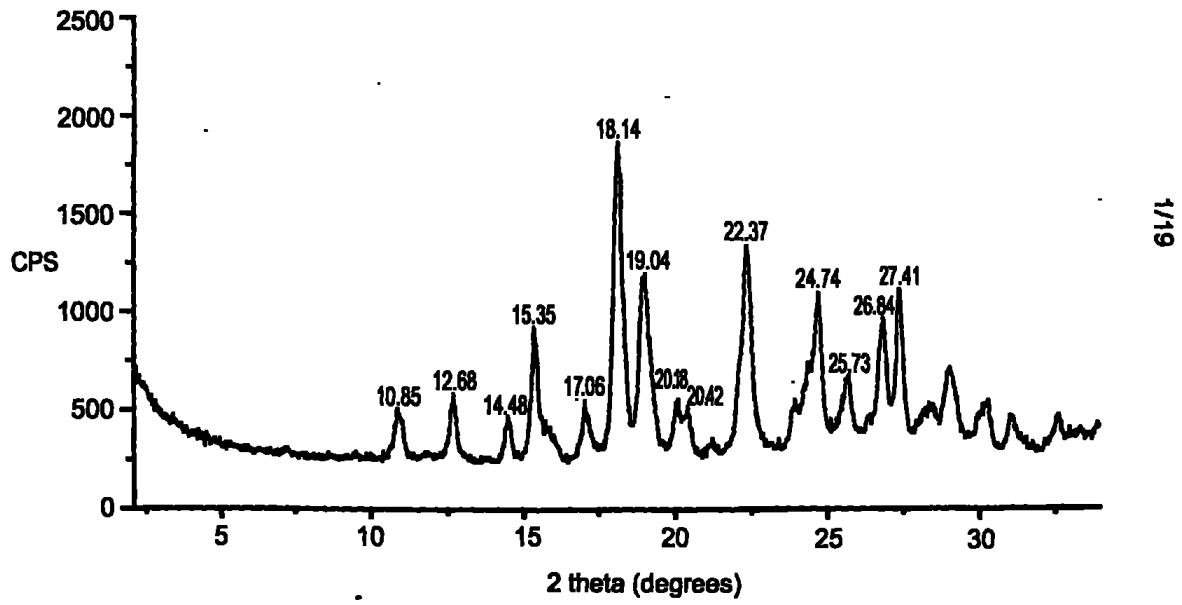
12. The capsule of claim 11 comprising from 10 to 25 mg free base equivalent of the 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide salt.

5 13. A method of treating cancer in a mammal, the method comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of claim 9.

10 14. A method of treating cancer in a mammal, the method comprising administering to the mammal the capsule of claim 10.

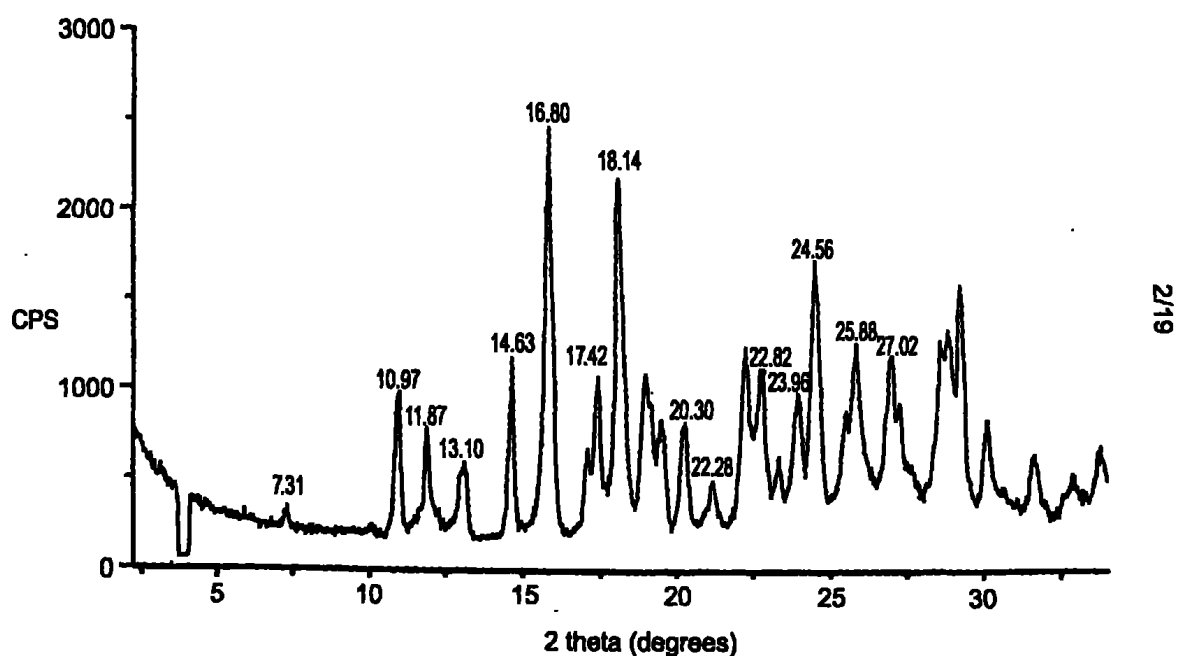
28

FIG. 1



04

FIG. 2



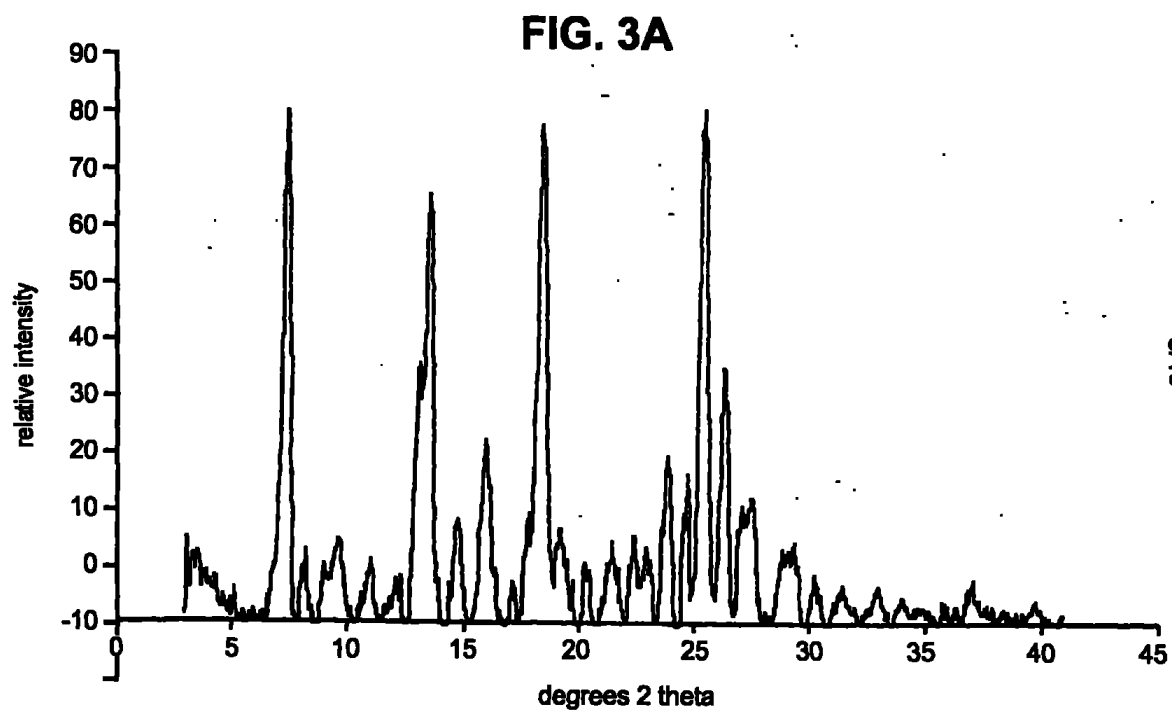
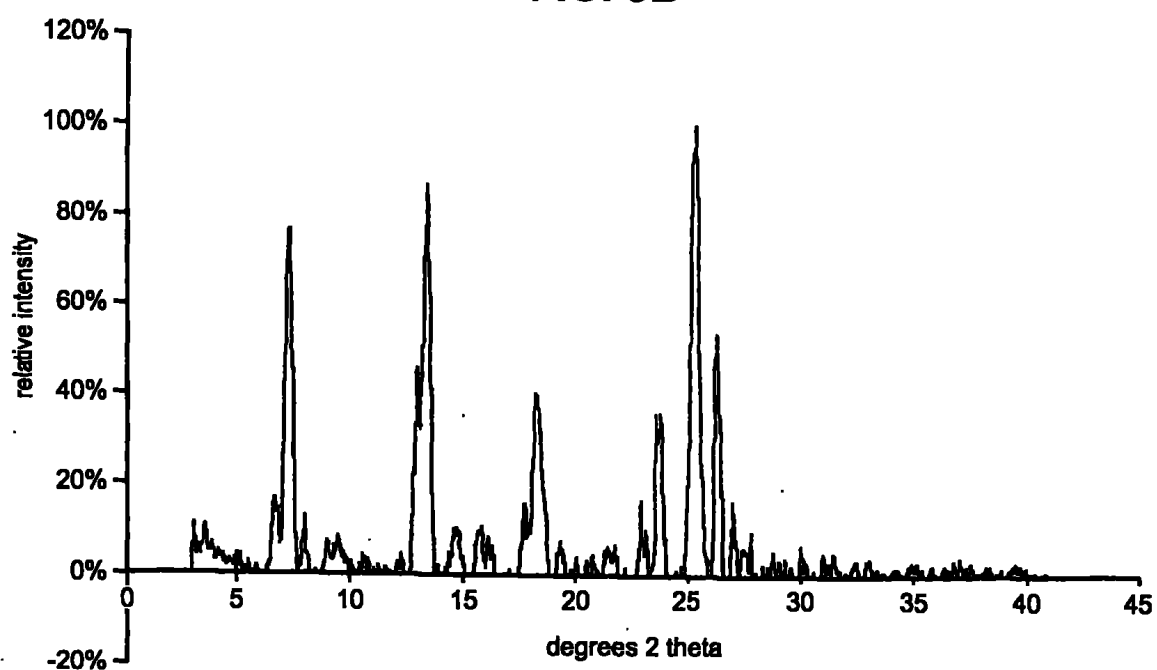


FIG. 3B



4/19

✗

FIG. 4

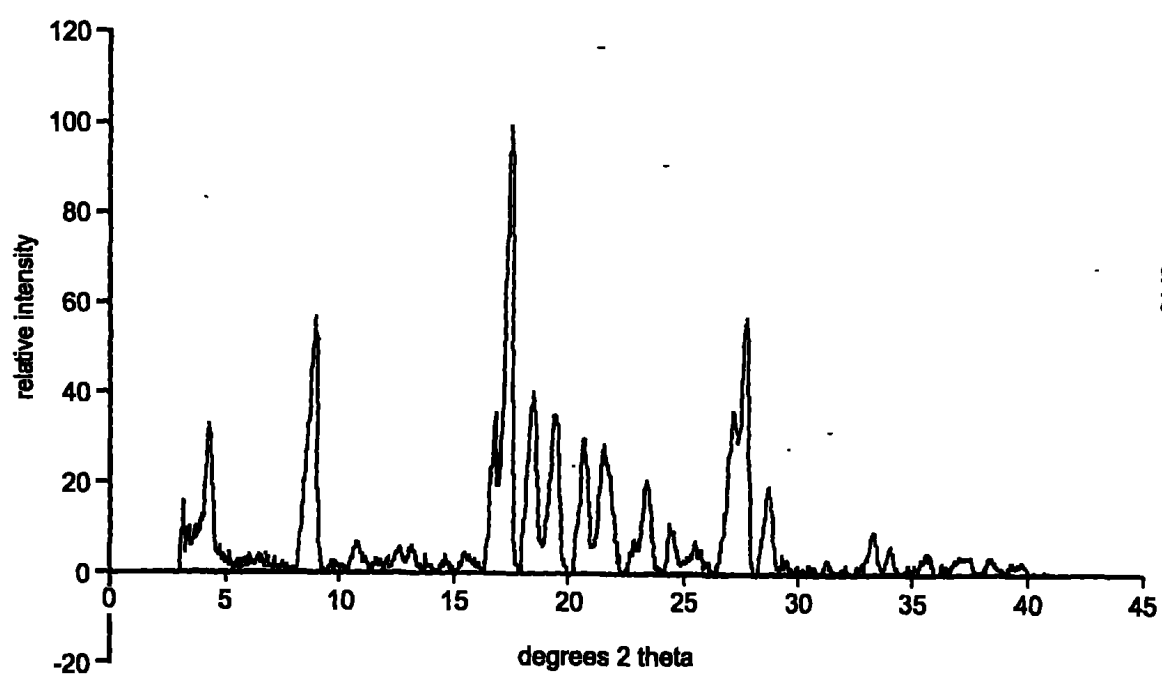
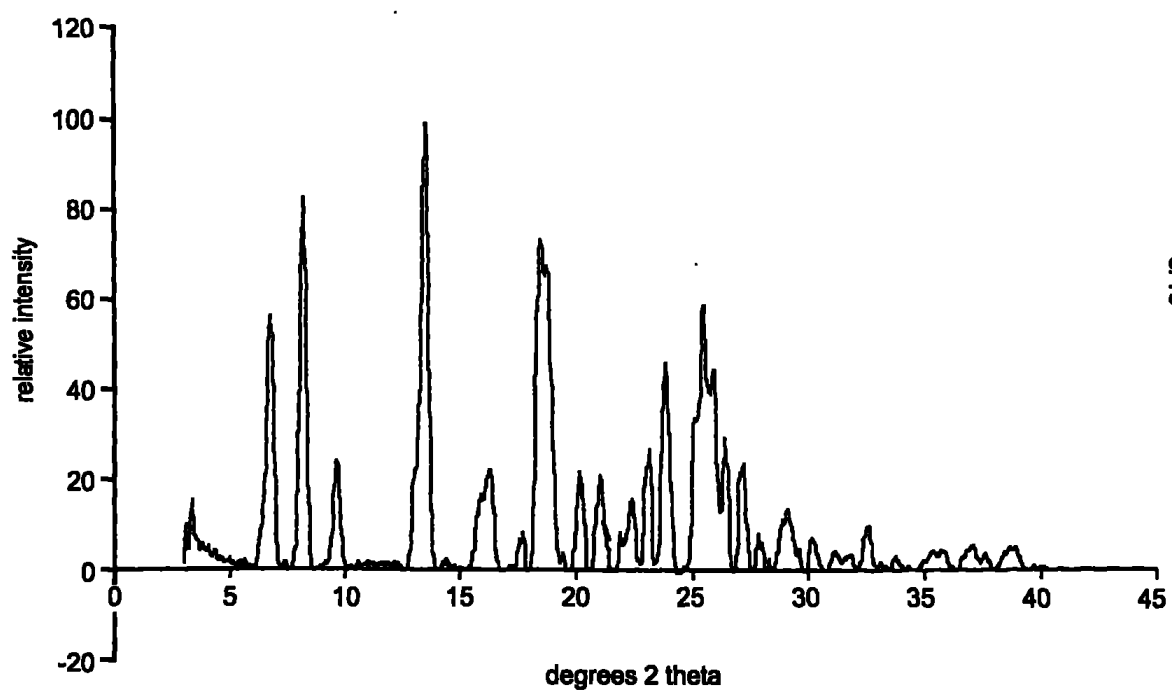


FIG. 5



AK

FIG. 6A

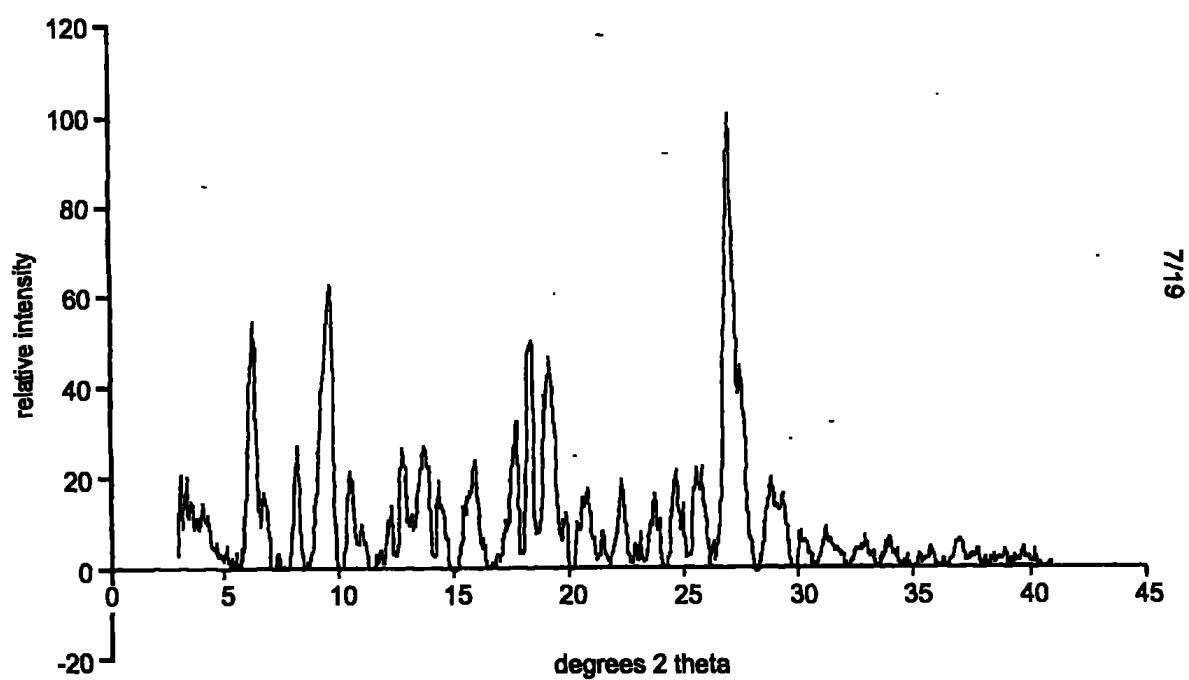


FIG. 6B

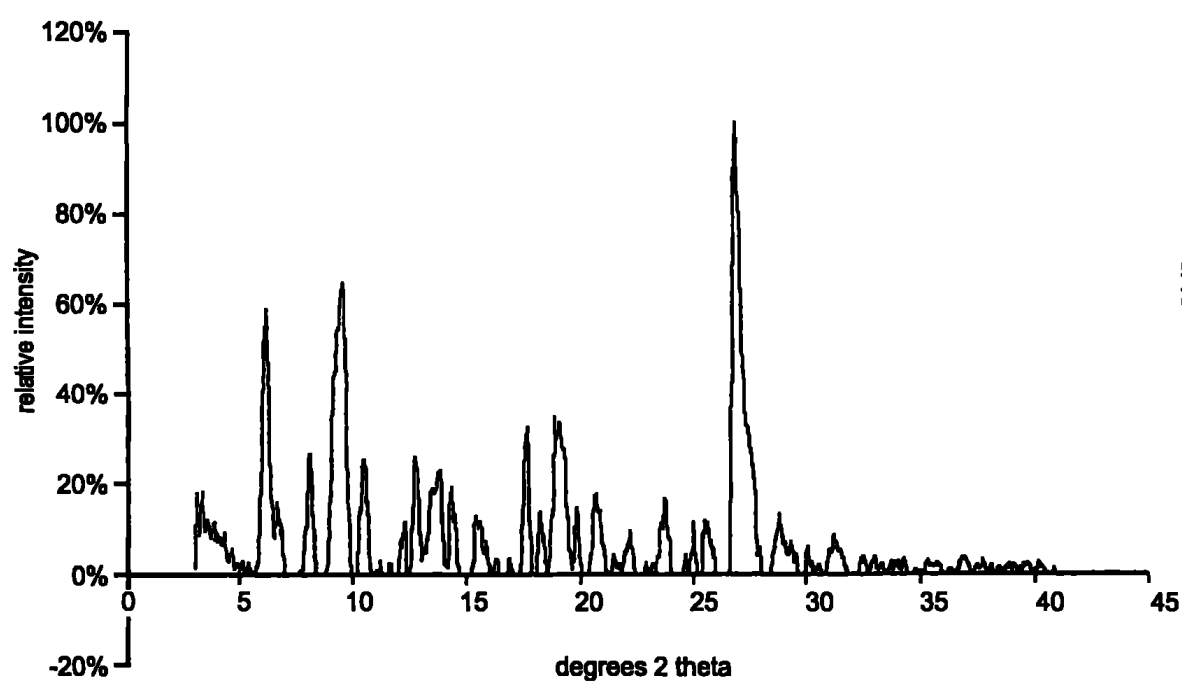
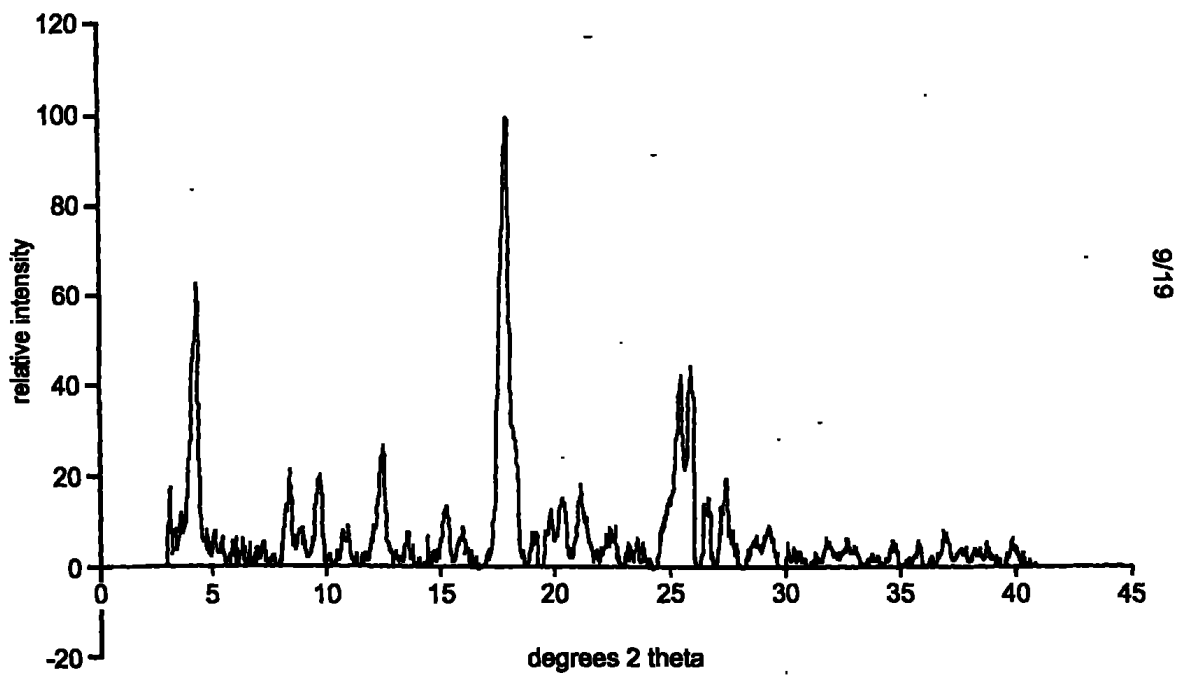
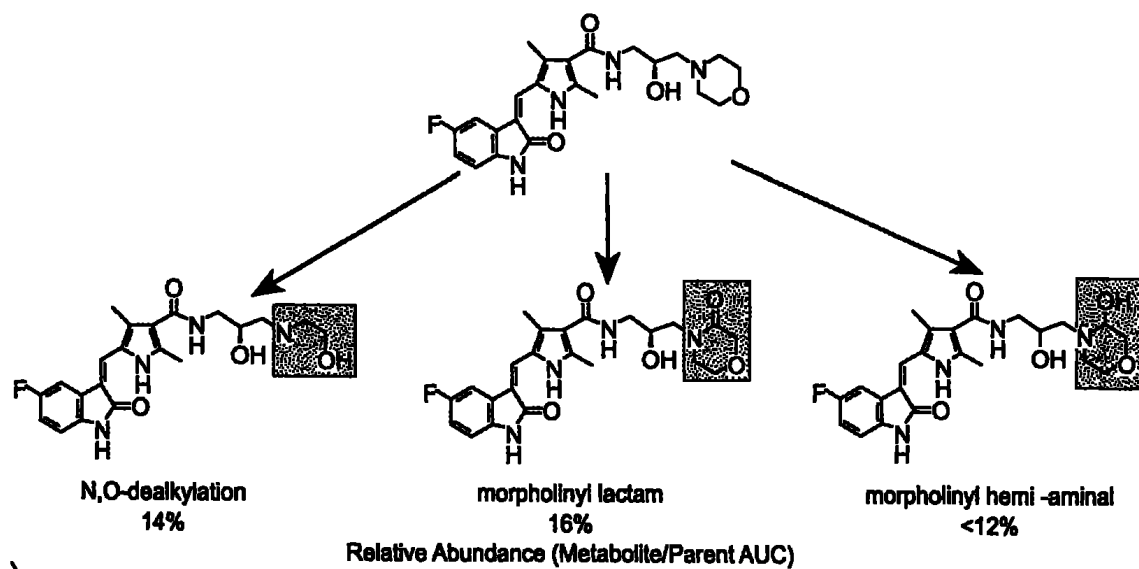


FIG. 7



9/19

FIG. 8



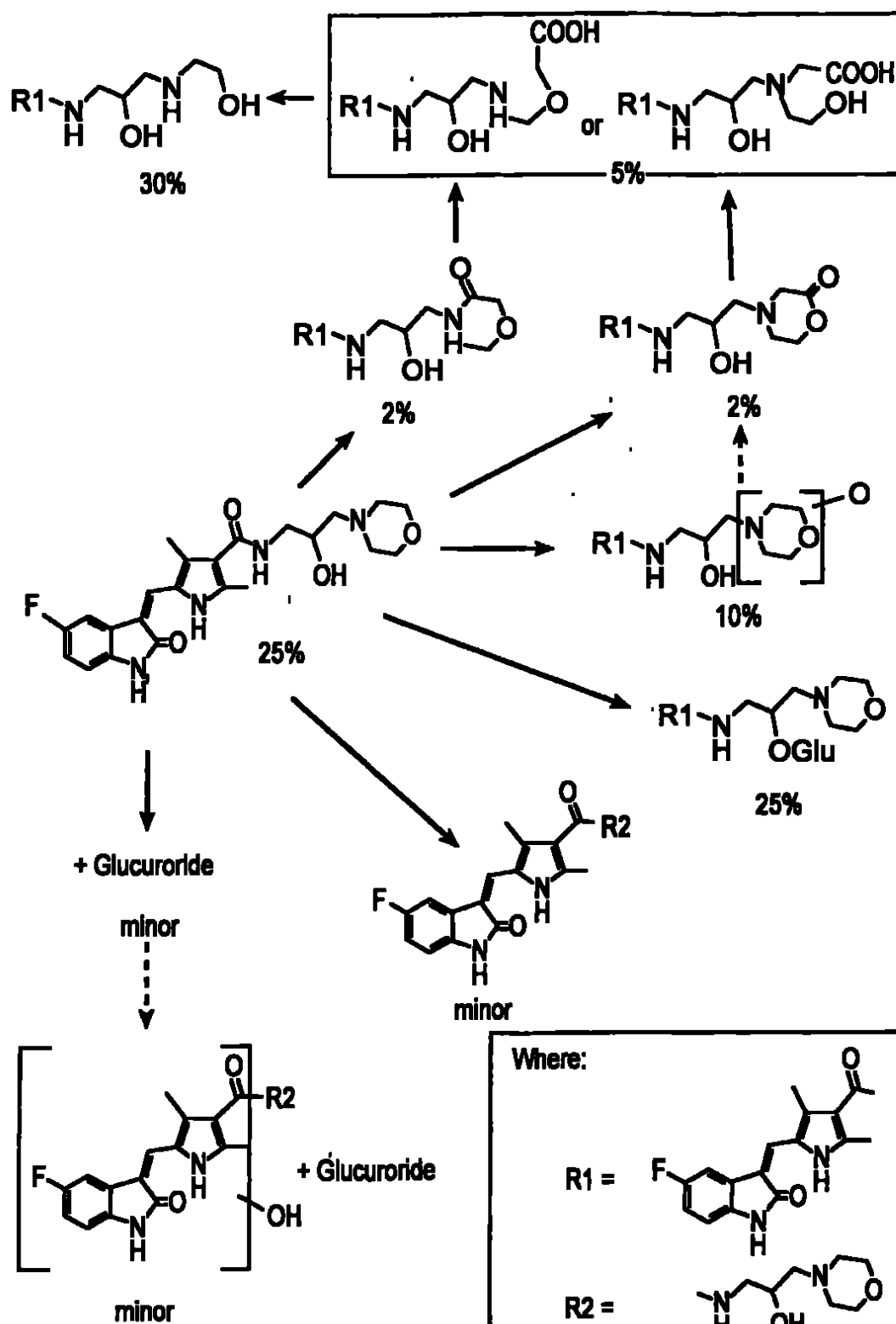
10/19

AB

49

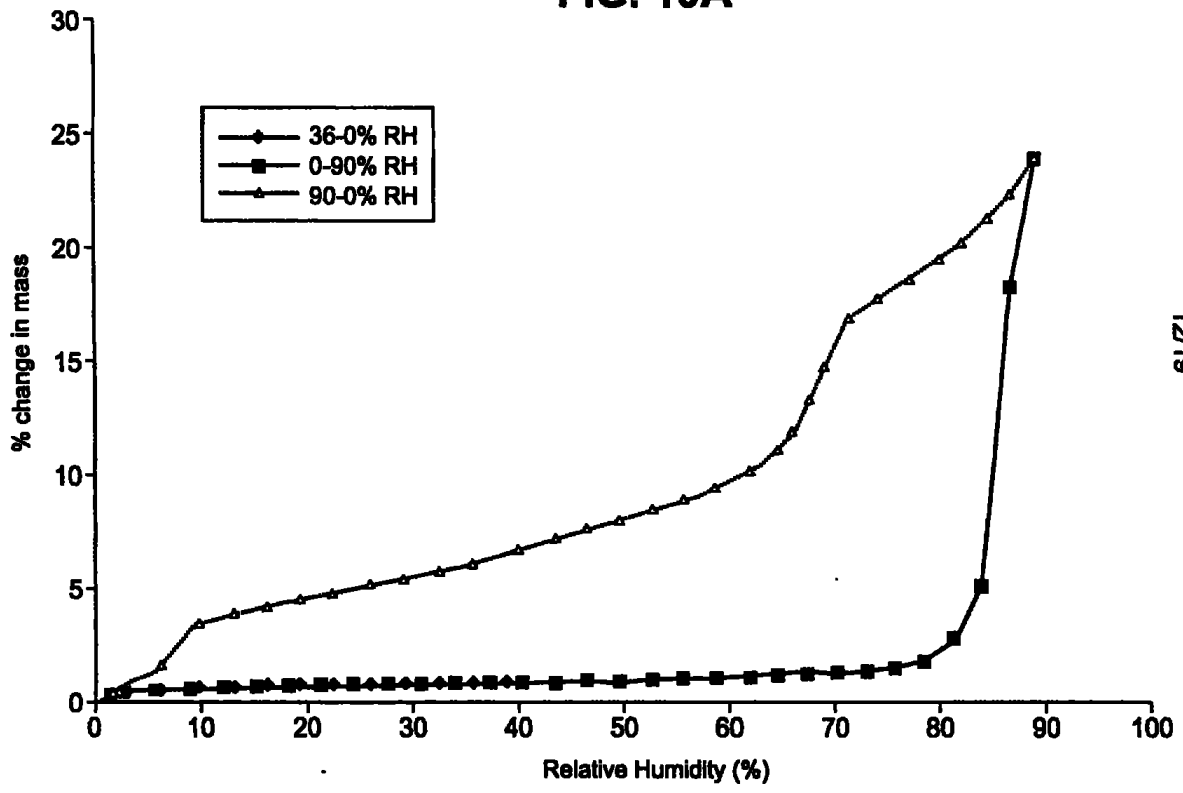
11/19

FIG. 9



12/19

FIG. 10A



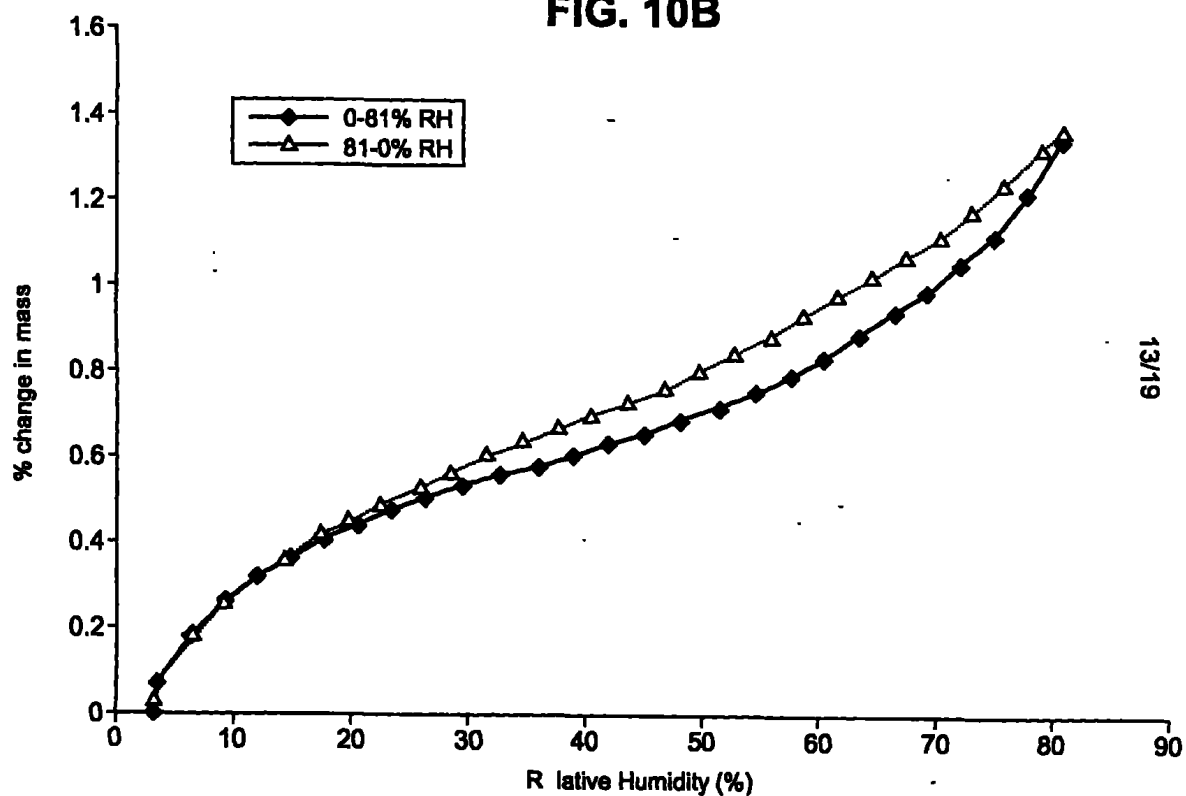
5

W/O 2005/033098

PCT/JP2004/003970

50

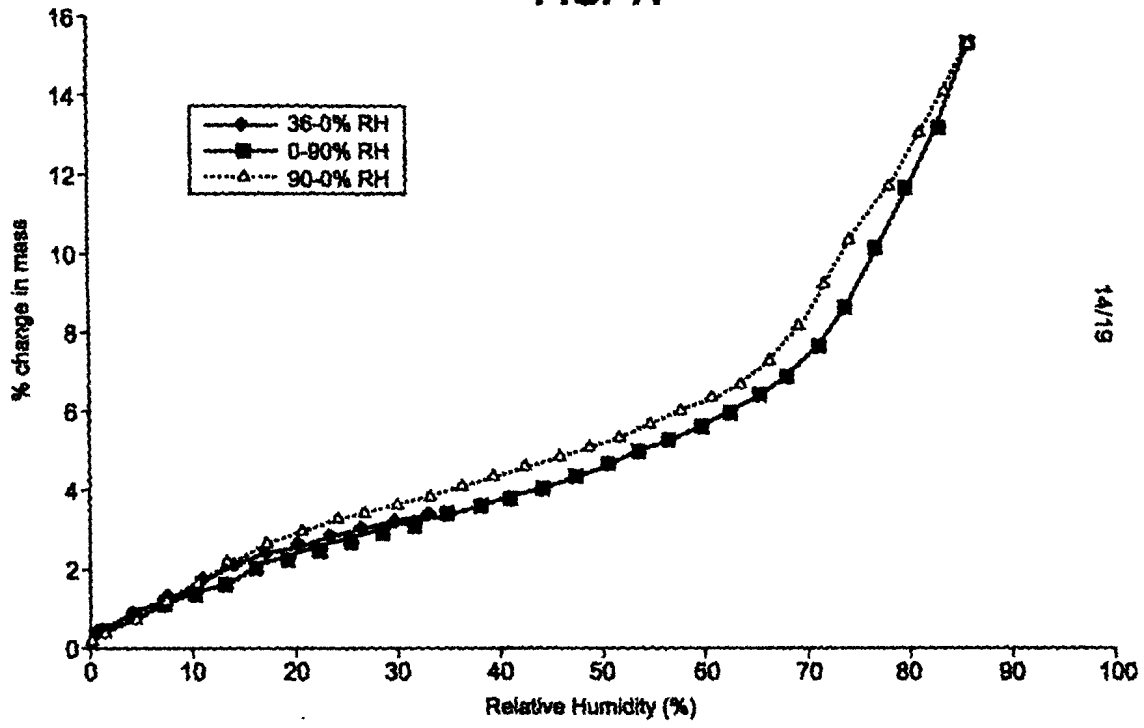
FIG. 10B



14/19

4x

FIG. 11



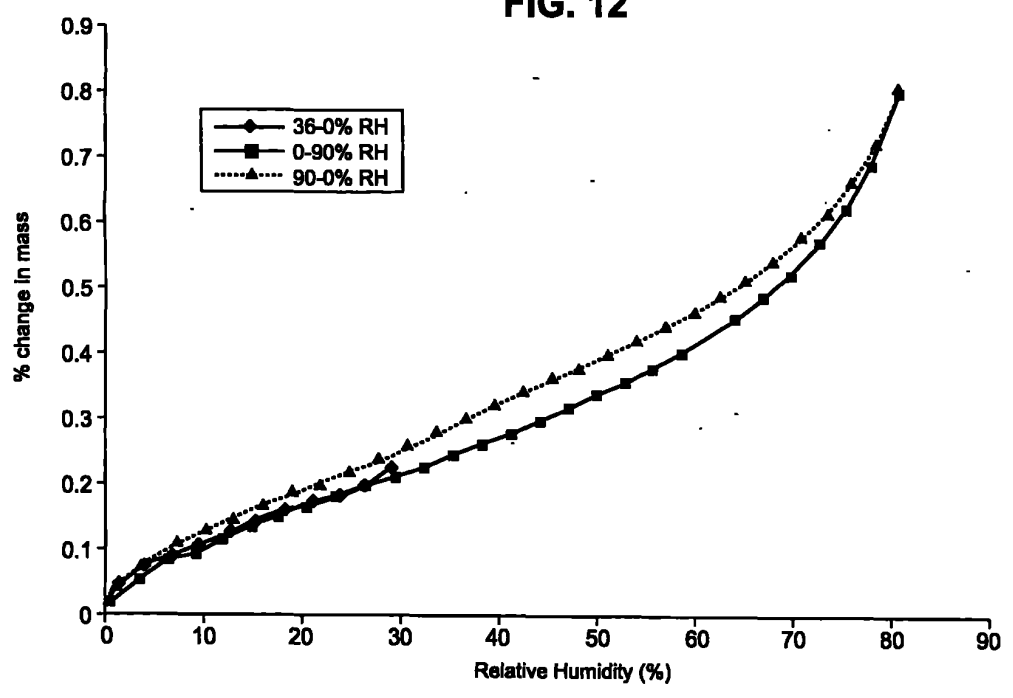
53

W/O 2005/033098

PCT/IB2004/003070

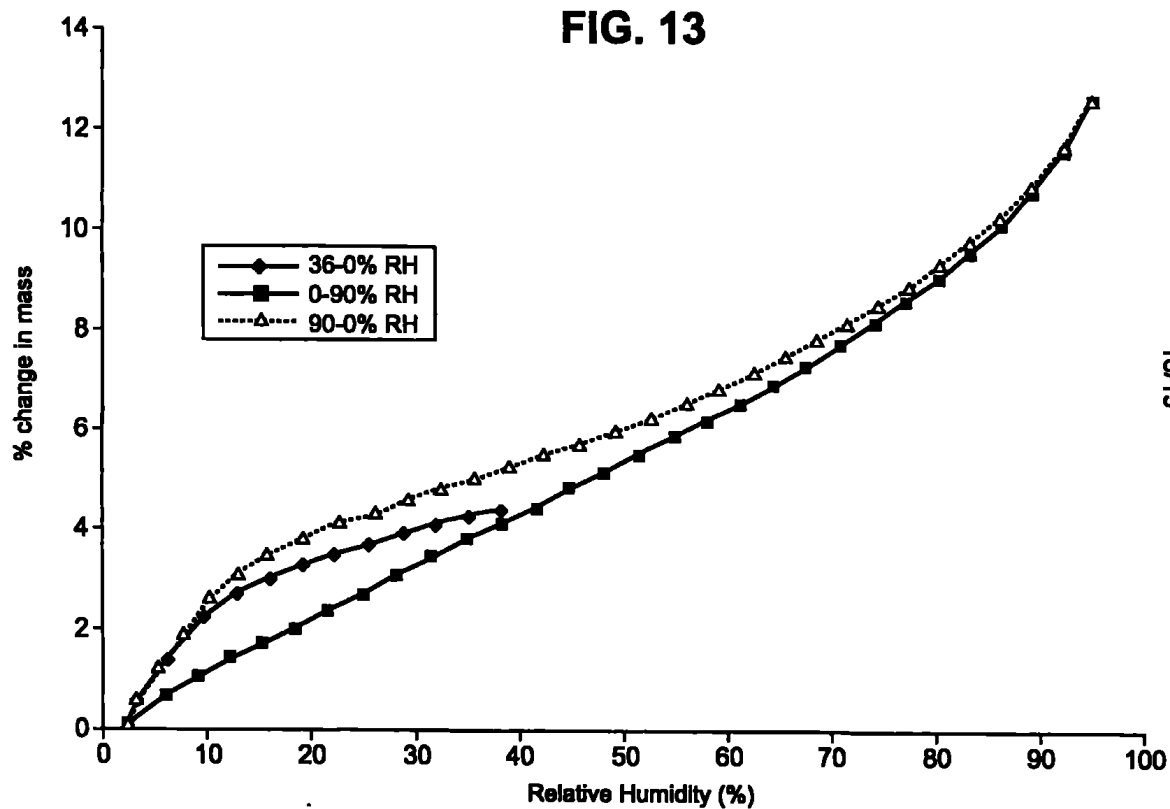
42

FIG. 12



15/19

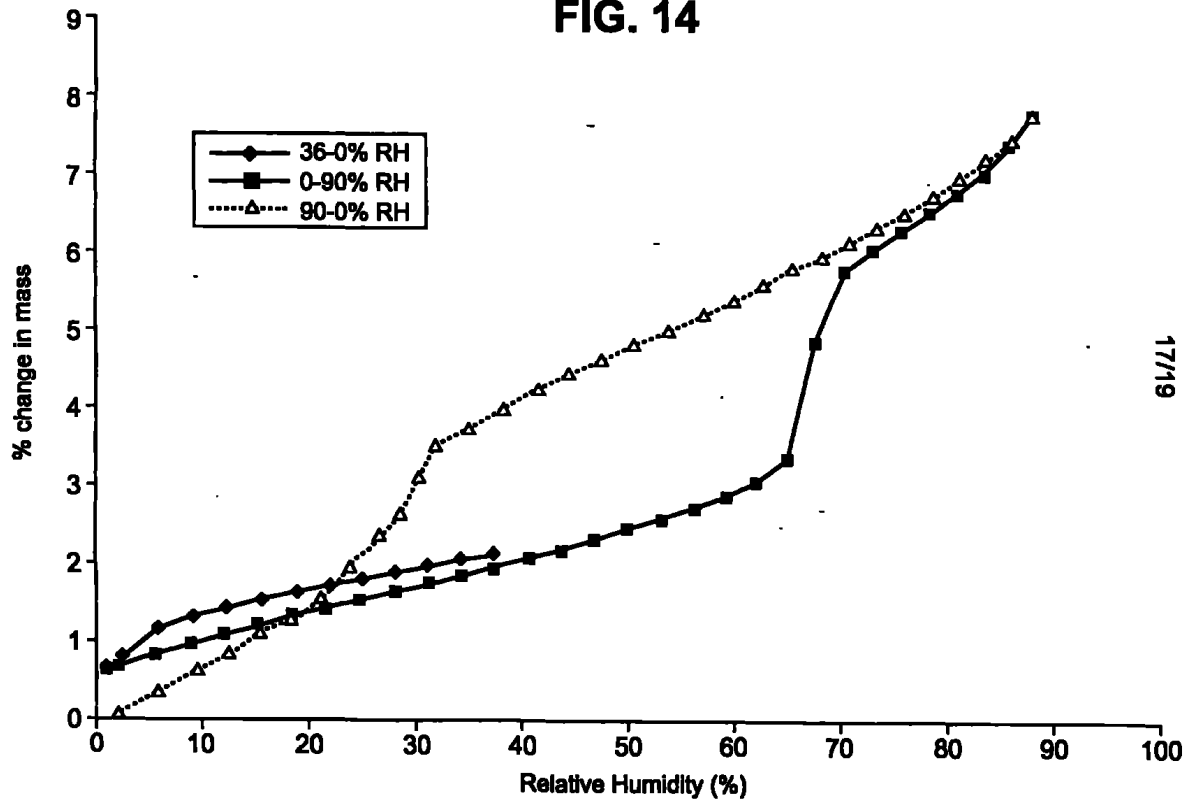
FIG. 13



16/19

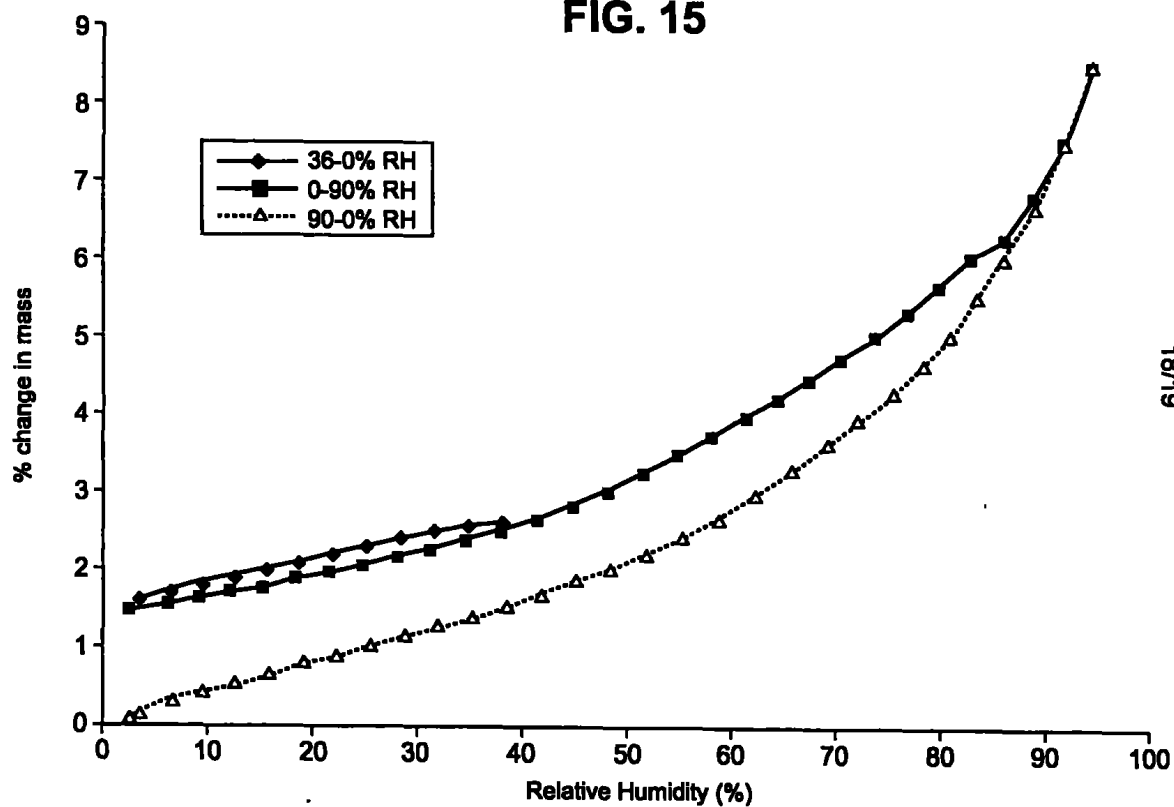
53

FIG. 14



17/19

FIG. 15

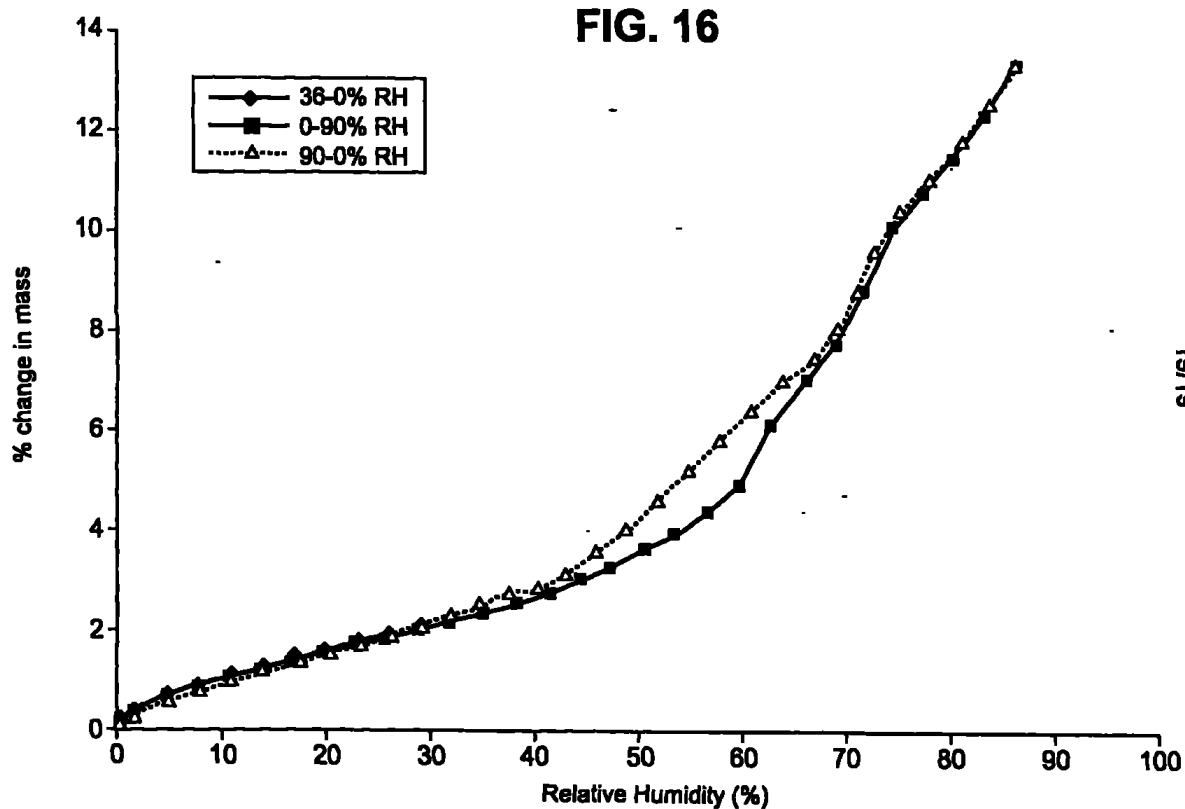


18/19

55

19/19

FIG. 16



[Handwritten signature]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/06 A61K31/404 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/066463 A (LIANG CONGXIN ; TANG PENG CHO (US); GUAN HUIPING (US); JIN QINGWU (US)) 29 August 2002 (2002-08-29) claims 4,15; example 3 page 22, line 12 - line 30 page 63, line 10 - line 25	1-14
P,X	WO 2004/024127 A (GATTI PAOLO ; PHARMACIA ITALIA SPA (IT)) 25 March 2004 (2004-03-25) page 67, paragraph 62; claims 1,15 page 75, line 4 - line 6 page 94, last paragraph	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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

7 December 2004

Date of mailing of the international search report

30/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/003070

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 13 and 14 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

6039

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

PCT/IB2004/003070

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02066463	A	29-08-2002	BR	0207494 A	27-04-2004
			CA	2438314 A1	29-08-2002
			CZ	20032414 A3	14-04-2004
			EE	200300385 A	16-02-2004
			EP	1370554 A1	17-12-2003
			HU	0303146 A2	29-12-2003
			JP	2004522776 T	29-07-2004
			NO	20033608 A	14-10-2003
			SK	11332003 A3	06-04-2004
			WO	02066463 A1	29-08-2002
			US	2003092917 A1	15-05-2003
			US	2004102510 A1	27-05-2004
WO 2004024127	A	25-03-2004	WO	2004024127 A2	25-03-2004
			NL	1024261 A1	11-03-2004
			US	2004229930 A1	18-11-2004

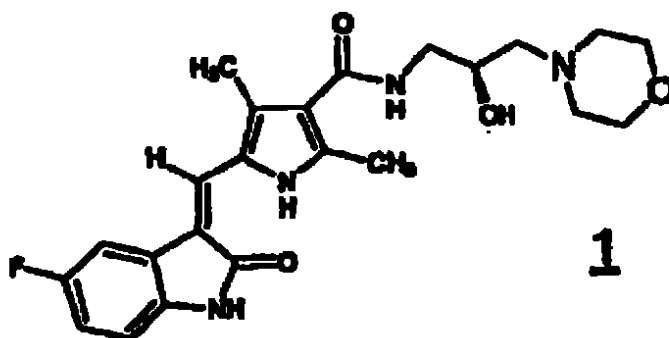
**SALES Y POLIMORFOS DE UN COMPUESTO DE INDOLINONA SUSTITUIDO CON
PIRROL**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. n° 60/508.104, presentada el 2 de Octubre de 2003, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Fundamento de la invención

Esta invención se refiere a formas de sales y polimorfos de la 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que son útiles en el tratamiento de crecimientos celulares anormales, tal como el cáncer, en mamíferos. Esta invención también se refiere a composiciones que incluyen dichas sales, y a métodos de usar dichas composiciones en el tratamiento de crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente seres humanos.

El compuesto 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, mostrado en la fórmula estructural 1



es un potente inhibidor selectivo por vía oral de las tirosina-quinasa receptoras (abreviadamente RTK, por su expresión en inglés receptor tyrosine kinases) implicadas en las cascadas de señalización que desencadenan el crecimiento tumoral, la progresión y la supervivencia. En estudios *in vivo* se ha demostrado que este compuesto tiene actividad anti-tumoral en diversos modelos de xenoinjerto de cáncer sólido y hematopoyético preclínicos. Este compuesto, su preparación y su uso se describen adicionalmente en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n° US 2003/0092917, publicada el 15 de Mayo del 2003, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En su forma de base libre, la 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida es un producto bastante cristalino, química y enantioméricamente estable, y relativamente no higroscópico. Sin embargo, sería ventajoso obtener formas salinas que tuvieran propiedades mejoradas, tal como cristalinidad mejorada y/o higroscopicidad disminuida, al mismo tiempo que mantuvieran sus propiedades químicas y de estabilidad de enantiómeros.

Sumario de la Invención

En una realización, la invención proporciona una sal no higroscópica de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. La higroscopicidad se determina por gravimetría dinámica de sorción de humedad (abreviadamente DMSG por su expresión en inglés Dynamic Moisture Sorption Gravimetry) empleando una microbalanza de atmósfera controlada a una temperatura de 25°C. Las muestras se analizan en un intervalo de humedad relativo de 0 a 90% en etapas del 3%. Cada etapa se lleva a equilibrio antes de pasar a la etapa siguiente, determinando ese equilibrio como un cambio de peso de menos de 0,002 mg (0,02%) durante cinco puntos consecutivos a 1 punto por cada 120 segundos. Empleando esta medida de higroscopicidad, las sales no higroscópicas de la invención exhiben una absorción de agua de menos de 5%, preferiblemente menos de 4%, más preferiblemente menos de 3%, más preferiblemente menos de 2%, más preferiblemente menos de 1% en peso, a 80% de humedad relativa.

En aspectos particulares de esta realización, la sal es anhidra, cristalina, o ambas cosas a la vez es decir anhidra y cristalina.

En un aspecto particular de esta realización, la sal es una sal maleato, preferiblemente una sal maleato anhidra o una sal maleato cristalina, más preferiblemente una sal maleato cristalina y anhidra.

En aspectos particulares de esta realización, la sal es un maleato cristalino y anhidro de la Forma polimórfica 1 o la Forma polimórfica 2.

La Forma polimórfica 1 es un polimorfo cristalino y anhidro que tiene picos de difracción de rayos X por polvo (PXRD) en ángulos de difracción (2θ) de 12,7 y 15,4°. Más particularmente la Forma polimórfica 1 tiene un espectro PXRD que incluye tipos como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: PXRD de la Forma polimórfica 1

2θ (°)	I/I _{max} (%)	2θ (°)	I/I _{max} (%)
10,85	15	20,18	14
12,68	20	20,42	16
14,48	13	22,37	68
15,35	41	24,74	52
17,06	17	25,73	25
18,14	100	26,84	44
19,04	58	27,41	53

Un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2θ) mostrarán alguna variabilidad entre aparatos, típicamente tanto como 0,1°. Además, un experto en la técnica apreciará

que las intensidades relativas de los picos mostrarán variabilidad entre aparatos, así como variabilidad debida al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica y que solamente deben de ser tomados como medidas cualitativas. Aún más particularmente, la Forma polimórfica 1 tiene un espectro PXRD esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 1, en donde “esencialmente el mismo” abarca variabilidad de la posición típica de los picos y de la intensidad, como se ha señalado anteriormente.

La Forma polimórfica 2 es un polimorfo cristalino y anhidro que tiene picos en el espectro de difracción de rayos X por polvo (PXRD) en ángulos de difracción (2θ) de 13,1 y 15,9°. Más particularmente, la Forma polimórfica 2 tiene un espectro PXRD que incluye los picos que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: PXRD de la Forma polimórfica 2

2θ (°)	I/I _{max} (%)	2θ (°)	I/I _{max} (%)
7,31	6	19,52	28
10,97	35	20,30	28
11,87	26	22,28	46
13,10	17	22,82	41
14,63	43	23,96	34
15,89	100	24,56	67
17,42	39	25,88	47
18,14	87	27,02	44
18,98	39		

Aún más particularmente, la Forma polimórfica 2 tiene un espectro de PXRD esencialmente el mismo que el mostrado en la Figura 2, en donde “esencialmente el mismo” abarca variabilidad de la posición de los picos típicos y de la intensidad, como se ha señalado anteriormente.

En otro aspecto de esta realización, la sal es una sal maleato anhidra y cristalina de la Forma polimórfica 1 o la Forma polimórfica 2, en el que la Forma polimórfica es sustancialmente pura. Una sal “sustancialmente pura” de la Forma polimórfica 1 incluye menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos de 3%, y más preferiblemente menos de 1% en peso de la Forma polimórfica 2 o cualquier otra Forma polimórfica. Similarmente, una sal “sustancialmente pura” de la Forma polimórfica 2 incluye menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos de 3%, más preferiblemente menos de 1% en peso de la Forma polimórfica 1 o de cualquier otra Forma polimórfica.

En otro aspecto de esta realización, la sal es un maleato cristalino y anhidro que es una mezcla de la Forma polimórfica 1 y la Forma polimórfica 2. Preferiblemente, la mezcla es una mezcla sustancialmente pura, en donde la mezcla sustancialmente pura de las Formas polimórficas 1 y 2 incluyen menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, preferiblemente menos de 3%, preferible-

mente menos de 1% en peso de cualquier otra Forma polimórfica.

Las mezclas de las Formas polimórficas 1 y 2 tendrán picos de difracción característicos de ambas Formas, particularmente picos en los ángulos de difracción (2θ) de 12,7, 13,1, 15,4 y 15,9, más particularmente picos en las posiciones mostradas en las Tablas 1 y 2, aún más particularmente un espectro de difracción de PXRD que es una convolución de las Figuras 1 y 2.

En otra realización, la invención proporciona una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

En aspectos particulares de esta realización, la sal maleato es cristalina, anhidra o ambas es decir cristalina y anhidra.

En aspectos particulares de esta realización la sal maleato es una sal cristalina y anhidra de la Forma polimórfica 1, preferiblemente la Forma polimórfica 1 sustancialmente pura o la Forma polimórfica 2, preferiblemente sustancialmente pura o una mezcla de las Formas polimórficas 1 y 2 preferiblemente una mezcla sustancialmente pura en donde las Formas polimórficas 1 y 2 son como se han descrito anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. En aspectos particulares de esta realización, la sal maleato cristalina y anhidra es una sal de la Forma polimórfica 1, preferiblemente la Forma polimórfica 1 sustancialmente pura o la Forma polimórfica 2, preferiblemente la Forma polimórfica 2 sustancialmente pura o una mezcla de las Formas polimórficas 1 y 2, preferiblemente una mezcla sustancialmente pura, en donde las Formas polimórficas 1 y 2 son como se han descrito anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) esencialmente los mismos que los mostrados en la Figura 1, en donde "esencialmente los mismos" es como se ha definido anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) esencialmente los mismos que los mostrados en la Figura 2, en donde, "esencialmente los mismos" es como se ha definido anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida que tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que es una convolución de los espectros de difracción que comprenden picos a ángulos de difracción (2θ) esencialmente los mismos que los mostrados en las Figuras 1 y 2, en donde "esencialmente los mismos" es como se ha definido anteriormente.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que compren-

de la sal de cualquiera de las realizaciones precedentes.

En otra realización la invención proporciona una cápsula que comprende cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención. En aspectos particulares de esta realización, la cápsula comprende de 5 a 75 mg, preferiblemente de 10 a 25 mg, el equivalente de la base libre de la sal de

5 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

En otra realización, la invención proporciona un método de tratar el cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención.

10 En otra realización, la invención proporciona un método de tratar cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero, incluyendo un ser humano, cualquiera de las cápsulas de la invención.

En un aspecto particular de cualquiera de las realizaciones del método precedentes, el método comprende además administrar uno o más agentes antitumorales, agentes anti-angiogénesis,

15 inhibidores de la transducción de señales o agentes antiproliferantes.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula 1, como se ha definido anteriormente, o una de sus sales, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en tratar el crecimiento celular

20 anormal. En una realización de este método, el crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo, pero sin estar limitado a los siguientes tipos: cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer de útero, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello de la matriz, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad

25 de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfomas primarios

30 del SNC, tumores del eje espinal, gliomas de células madres del cerebro, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicho método, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo aunque sin estar limitada a ella, la psoriasis, la hipertrofia prostática benigna o la restenosis.

35 Esta invención también se refiere a un método para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en tratar el crecimiento celular anormal en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibi-

óticos intercalantes, inhibidores de factores del crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, agentes citotóxicos, agentes antihormonas y agentes antiandrógenos.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula 1, como se ha definido anteriormente, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, que es efectiva en tratar el crecimiento celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anormal es cáncer incluyendo, pero sin estar limitado a los siguientes: cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer de útero, carcinoma de los tubos de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello de la matriz, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcomas de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfomas primarios del SNC, tumores del eje espinal, gliomas de células madres del cerebro, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo aunque sin estar limitada a ella, la psoriasis, la hipertrofia prostática benigna o la restenosis.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se ha definido anteriormente, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, que es eficaz en tratar el crecimiento celular anormal en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores del crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, agentes citotóxicos, agentes antihormonas y agentes antiandrógenos.

Esta invención también se refiere a un método para tratar un trastorno asociado a la angiogénesis en un mamífero, que incluye un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula 1, como se ha definido anteriormente o una de sus sales, solvatos o profármacos, que es efectivo en tratar dicho trastorno. Dichos trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, síndrome de histoplasmosis ocular supuesto, y neovascularización retinal procedente de retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como osteopo-

rosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de la malignidad, hipercalcemia a consecuencia de tumores metastásicos para los huesos, y osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides; restenosis coronaria; y ciertas infecciones microbianas incluyendo las asociadas con patógenos microbianos seleccionados de adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersenia spp.*, *Bordetella pertussis* y *Streptococcus* del grupo A.

La invención también se refiere a un método de (y a una composición farmacéutica para) tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señal, y agentes antiproliferantes, las cuales cantidades juntas son eficaces en tratar dicho crecimiento celular anormal.

En los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria pueden usarse, junto con un compuesto de fórmula 1, agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteínasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteínasa de matriz 9), y inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II). Ejemplos de inhibidores útiles de COX-II incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores útiles de la matriz de metaloproteínasa se describen en las solicitudes de patentes y patentes concedidas siguientes: WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea n° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea n° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto de 1998), WO 9800566 (publicada el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT n° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea n° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente del Reino Unido número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de patente de EE.UU. n° 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de EE.UU. 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), Patente de EE.UU. n° 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999), y publicación de patente europea 780386 (publicada el 25 de junio de 1997), todas las cuales en su totalidad se incorporan en la presente memoria como referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con relación a las

otras metaloproteinasas de matriz (*i.e.* MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP- 5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles junto con los compuestos de la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los compuestos incluidos en la siguiente lista:

- ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]- propiónico;
- hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-[4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico;
- 10 hidroxiamida de ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico;
- hidroxiamida de ácido 4-[(4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino-tetrahidro-piran-4-carboxílico;
- ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;
- 15 hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;
- hidroxiamida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;
- 20 hidroxiamida de ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico;
- ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico;
- ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propiónico;
- 25 hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico;
- hidroxiamida de ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico; y
- 30 hidroxiamida de ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico;

y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los compuestos de fórmula 1, y sus sales, solvatos y profármacos también pueden usarse en combinación con inhibidores de la transducción de señales, tales como agentes que pueden inhibir las respuestas a los EGFR (receptores del factor de crecimiento epidérmico), tales como anti-

cuerpos EGFR, anticuerpos EGF, y moléculas que son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial); e inhibidores de los receptores erbB2, tales como moléculas orgánicas o anticuerpos que se unen a los receptores erbB2, por ejemplo, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.).

5 Los inhibidores de EGFR se describen en, por ejemplo las solicitudes de patentes y patentes concedidas siguientes: WO 95/19970 (publicada el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicada el 9 de abril de 1998), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero de 1998), y Patente de EE.UU. n° 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998). Los agentes que inhiben EGFR incluyen, pero sin estar limitados a ellos, los anticuerpos monoclonales C225 y anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated de New York, New York, EE.UU.), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, New Jersey, EE.UU.), y OLX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.), VRCTC-310 (Ventech Research) y la toxina de fusión EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Massachusetts).

15 Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.), también pueden combinarse con un compuesto de fórmula 1. Los inhibidores de VEGF 35 se describen, por ejemplo en las siguientes solicitudes de patentes y patentes concedidas siguientes: WO 99/24440 (publicada el 20 de mayo, 1999), Solicitud de patente internacional PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), WO 95/21613 (publicada el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicada el 2 de diciembre de 1999), Patente de EE.UU. n° 20 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicada el 12 de noviembre de 1998), Patente de EE.UU. n° 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), Patente de EE.UU. n° 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), Patente de EE.UU. n° 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicada el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicada el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicada el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicada el 3 de diciembre 3 de 1998), WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicada el 8 de abril de 1999), y WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998), todas las cuales en su totalidad se incorporan en la presente memoria como referencia. Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, USA); el anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, California; y angiozima, 25 una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

30 Los inhibidores de los receptores erbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Welcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, USA) y 2B-1 (Chiron), pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula 1. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en las solicitudes de patentes y patentes concedidas 35 siguientes: WO 98/02434 (publicada 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicada el 15 de julio

de 1999), WO 99/35132 (publicada el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicada el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicada el 27 de julio de 1995), Patente de EE.UU. 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 24, 1996), y la Patente de EE.UU. n° 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999), cada una de las cuales en su totalidad se
5 incorpora en la presente memoria como referencia. Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la solicitud provisional de patente de EE.UU. 60/117,341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la solicitud provisional de patente de EE.UU. n° 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999, incorporándose ambas en su totalidad en la presente memoria como referencia.

10 Otros agentes antiproliferantes que pueden usarse con los compuestos de presente invención incluyen inhibidores de la enzima farnesil-proteína-transferasa e inhibidores del receptor de la tirosina-quinasa PDGFr, incluyendo los compuestos descritos y reivindicados en las solicitudes de patentes de EE.UU. 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31
15 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes provisionales de patentes de EE.UU.: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999), y
20 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000). Cada una de las solicitudes de patentes y solicitudes provisionales de patentes anteriores se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Un compuesto de fórmula 1 también puede usarse con agentes útiles en tratar crecimiento celular anormal o cáncer, incluyendo, pero sin estar limitado los siguientes: agentes capaces de
25 mejorar respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos para CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes anti-proliferantes, tales como inhibidores de farnesil-proteína-transferasa, por ejemplo los inhibidores de farnesil-proteína-transferasa descritos en la referencias citadas en el apartado denominado "Fundamento de la invención", *supra*. Los anticuerpos específicos CTLA4 que pueden usarse en la presente invención inclu-
30 yen los descritos en la solicitud provisional de patente de EE.UU. (60/113,647 presentada el 23 de diciembre de 1998) que en su totalidad se incorpora como referencia en la presente memoria.

El término "tratar", as como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa, significa, invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o impedir el trastorno o estado al cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o estado. El término "tratamiento", tal como
35 se usa en la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere a la acción de tratar como

se define inmediatamente antes "tratar".

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo de una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 1.

La Figura 2 muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo de una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 2.

La Figura 3A muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo de una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, incluyendo la Forma polimórfica 3 en una mezcla polimórfica.

La Figura 3B muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo desconvolucionado de una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 3.

La Figura 4 muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo de una sal maleato, de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 4

La Figura 5 muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo de una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 5.

La Figura 6A muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo de una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 6 en una mezcla polimórfica.

La Figura 6B muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo desconvolucionado de la sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 6.

La Figura 7 muestra un espectro de difracción de rayos X por polvo de una sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 7.

La Figura 8 muestra las fórmulas estructurales de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y la abundancia relativa de los tres metabolitos en plasma de mono.

La Figura 9 muestra las fórmulas estructurales de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida y

la abundancia relativa de diversos metabolitos en orina humana.

La Figura 10A muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) para una primera sal hidrocloreto de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

5 La Figura 10B muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) para una segunda sal hidrocloreto de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

La Figura 11 muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) de la sal L-malato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-
10 2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

La Figura 12 muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) de la sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

La Figura 13 muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) de la sal L-tartrato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-
15 2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

La Figura 14 muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) de la sal tosilato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

20 La Figura 15 muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) de la sal mandelato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

La Figura 16 muestra una exploración por gravimetría dinámica de sorción de humedad (DMSG) de la sal malonato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-
25 [(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Descripción detallada de la invención

El compuesto 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la patente de EE.UU. n° 6.573.293 y la publicación de la solicitud de
30 patente de EE.UU. n° 2003/0092917, publicada el 15 de mayo de 2003, cuya descripciones completas se incorporan en la presente memoria como referencia.

Las sales de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida se preparan fácilmente tratando el compuesto en forma de base libre con una cantidad sustancialmente equivalente de un ácido mi-
35 neral u orgánico en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tales como

metanol o etanol . Por evaporación cuidadosa del disolvente se obtiene fácilmente la sal sólida. La sal ácida desecada también puede precipitarse de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

La sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida puede producirse con una buena cristalinidad usando por ejemplo, evaporación a temperatura ambiente en etanol o acetonitrilo/agua (1:1), evaporación por calor en metanol/acetato de etilo, anegación en etanol/hexano, evaporación lenta a temperatura ambiente en isopropanol, o suspensión a temperatura ambiente en acetonitrilo o isopropanol, por citar solo unos cuantos métodos y sistemas disolventes aceptables. Se observó que se produjeron muestras de regular o mala cristalinidad usando evaporación a temperatura ambiente en agua, acetonitrilo, isopropanol, isopropanol/agua (1:1) y metanol; suspensión a temperatura ambiente en acetonitrilo e isopropanol; y anegación en etanol/hexano.

La sal hidrocloreuro de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida puede producirse con buena cristalinidad por destilación en acetonitrilo/etanol/agua.

Se han identificado y caracterizado siete polimorfos de la sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. Los espectros PXRD para estas Formas, denominadas Formas 1 a 7, se muestran en las Figuras 1 a 7.

La Forma polimórfica 1 puede producirse por enfriamiento desde 80°C a 5°C en ciclopentanona o nitrobenzeno. El espectro infrarrojo (600 cm⁻¹ a 4000 cm⁻¹) de la Forma polimórfica 1 (tabla de picos) se muestra en la Tabla 3, y el espectro PXRD en la Figura 1. Los análisis DSC y TGA muestran que esta Forma funde con un punto de fusión máximo de 220°C y un punto de fusión inicial de 215°C; a medida que funde la muestra, ocurre una pérdida de peso simultánea por TGA. La descomposición completa comienza a 315°C.

Tabla 3: Picos infrarrojos de la Forma 1

λ (cm ⁻¹)	Transmitancia (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitancia (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitancia (%)
3314,7	31	1479,4	6	1021,3	70
3158,1	42	1465,9	14	1002,0	79
3119,9	49	1454,3	10	979,8	57
3099,6	50	1445,6	8	956,7	83
3056,2	54	1412,9	54	935,5	76
3024,4	54	1387,8	43	922,9	69

73
74

2954,0	4	1377,2	37	917,1	70
2924,1	1	1359,8	25	902,7	83
2869,1	10	1323,2	6	887,3	74
2854,6	5	1302,9	36	878,6	73
2768,8	71	1294,2	47	866,0	23
2725,4	72	1280,7	27	808,2	35
2706,1	71	1261,4	18	800,5	42
2641,5	73	1235,4	30	780,2	53
2415,8	72	1213,2	43	773,5	53
1996,3	76	1196,8	11	759,0	70
1835,3	79	1169,8	38	731,0	67
1724,4	80	1154,4	20	725,2	72
1684,8	63	1135,1	31	698,2	76
1657,8	10	1112,9	53	668,3	23
1630,8	9	1099,4	39	650,0	62
1602,8	34	1077,2	51	626,9	61
1570,1	11	1065,7	52	605,6	57
1556,6	4	1058,0	38		
1498,7	19	1037,7	37		

5 La Forma polimórfica 2 puede producirse por enfriamiento desde 80°C a 5°C, preferiblemente en un disolvente polar, preferiblemente enfriado lentamente (por ejemplo, 0,6°C/min), y preferiblemente empleando un largo tiempo de envejecimiento (por ejemplo, 48 horas). El espectro infrarrojo (600 cm⁻¹ a 4000 cm⁻¹) de la Forma polimórfica 2 (tabla con picos) se muestra en la Tabla 4, y el espectro PXRD en la Figura 2. El análisis por DSC y TGA muestran que esta Forma funde con un punto de fusión máximo de 224°C y un punto de fusión inicial de 221°C.

Tabla 4: Picos infrarrojos de la Forma 2

10

λ (cm ⁻¹)	Transmitancia (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitancia (%)	λ (cm ⁻¹)	Transmitancia (%)
3313,7	34	1445,6	16	1021,3	63
3171,0	41	1428,3	40	979,8	54
3119,9	48	1412,9	52	955,7	79
3053,3	51	1386,8	43	935,5	72
3023,4	51	1377,2	40	925,8	71
2954,9	11	1359,8	32	921,0	70
2925,0	5	1322,2	14	913,3	65

7A
75

2869,1	18	1302,9	39	902,7	80
2854,6	13	1294,2	46	887,3	72
2806,4	62	1278,8	33	877,8	71
2704,2	68	1260,5	24	865,1	28
2641,5	69	1234,4	35	813,0	43
2416,8	69	1213,2	45	807,2	43
1835,3	78	1196,8	20	780,2	55
1824,7	80	1168,9	40	773,5	55
1685,8	62	1157,3	31	749,3	70
1657,8	20	1135,1	34	731,0	64
1630,8	18	1112,0	51	724,3	68
1574,9	21	1098,5	40	698,2	74
1556,6	11	1095,6	41	668,3	31
1497,7	25	1077,2	48	651,0	62
1480,4	15	1065,7	51	629,6	63
1464,0	19	1058,0	40	606,6	62
1454,3	16	1037,0	39		

Las mezclas de las Formas polimórficas 1 y 2 pueden producirse en disolventes constituidos por etanol y THF/agua.

5 La Forma polimórfica 3 puede producirse por enfriamiento desde 80°C a 5°C en agua. Los intentos para producir la Forma polimórfica 3 dieron como resultado mezclas con las Formas 2 ó 5. La Figura 3A muestra un espectro PXRD típico, y la Figura 3B muestra el espectro desconvolucionado para mostrar un espectro de Forma polimórfica 3 pura calculado. La Forma polimórfica 3 puede ser un hidrato; sin embargo, esto no se confirmó.

10 La Forma polimórfica 4 puede producirse por enfriamiento desde 80°C a 5°C en 4-metil-morfolina o trietilamina.

15 La Forma polimórfica 5 puede producirse por enfriamiento desde 80°C a 5°C, preferiblemente en un disolvente polar, preferiblemente a una rápida velocidad de enfriamiento (por ejemplo, 300°C/min) y un corto tiempo de envejecimiento (por ejemplo, 1 hora). La Forma polimórfica 6 puede producirse por enfriamiento desde 80°C a 5°C en una variedad de disolventes incluyendo ésteres, cetonas, alcoholes, alcanos y aminas, usando preferiblemente una velocidad de enfriamiento rápido (por ejemplo, 300°C/min) y un corto tiempo de envejecimiento (por ejemplo, 1 hora). Los intentos de producir la Forma polimórfica 6 dieron como resultado mezclas con las Formas 2 ó 5. La Figura 6A muestra un espectro PXRD típico, y la Figura 6B muestra el espectro desconvolucionado para mostrar un espectro de la Forma polimórfica 6 pura calculado.

20 La Forma polimórfica 7 puede producirse por enfriamiento desde 80°C a 5°C en propan-1,2-diol. La Forma polimórfica 7 puede ser un solvato; sin embargo, esto no se confirmó.

Las Formas polimórficas 3-7 no son estables y con el tiempo se convierten en la Forma polimórfica 2.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden, por ejemplo, estar en forma adecuada para administración oral como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, formulaciones de liberación prolongada, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en una forma de dosificación unitaria adecuada para administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá vehículos o excipientes farmacéuticos convencionales y un compuesto de acuerdo con la invención en calidad de ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etc.

Ejemplos de forma de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden estar adecuadamente tamponadas, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico pueden emplearse junto con diversos agentes desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma acacia. Adicionalmente, son frecuentemente útiles para los fines de formación de comprimido agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato sódico y talco. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden también emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, para ello, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean para administración oral suspensiones o elixires acuosos el compuesto activo contenido en ellos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o agentes colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de puesta en suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o sus combinaciones.

Los métodos preferidos de formular composiciones farmacéuticas de la invención se describen en la solicitud de patente provisional de EE.UU. n° 60/421.133, presentada el 10 de Septiembre de 2002, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Los métodos de preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o bien serán evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

Ejemplos

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran adicionalmente y ejemplifican aspectos particulares de realizaciones de la invención. Ha de entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado en ningún modo por el alcance de los ejemplos siguientes.

Métodos y Materiales

La calorimetría de exploración diferencial (DSC): las medidas por DSC se realizaron con un instrumento TA modelo 2920 de calorímetro de exploración diferencial con un controlador Thermal Analyst 5000. Las muestras variaban en peso desde 0,4 hasta 2 mg. Las muestras se colocaron en bandejas de aluminio onduladas y se calentaron a una velocidad de 10°C/min hasta 320°C. Se empleó nitrógeno seco como gas de purga.

Difracción de rayos X por polvo (PXRD): los datos de PXRD para las Figuras 1 y 2, y para los ejemplos siguientes, se recogieron empleando un aparato Scintag X2 o X1 Advanced Diffraction System. El sistema usaba una fuente de rayos X de cobre mantenida a 45 kV y 40 mA para proporcionar una emisión de CuK α 1 a 1,5406 Å (0,15406 nm) y un detector de estado sólido enfriado por efecto Peltier. La abertura del haz se controló empleando divergencia de tubo y ranuras antidisipación de 2 y 4 mm, y un antidisipador en el detector y ranuras receptoras de una anchura de 0,5 y 0,3 mm. Los datos fueron normalmente recogidos desde 2° a 40° dos-theta (2 θ) empleando una exploración por etapas de 0,03°/punto y un tiempo de recuento de 1 s/punto. Se usaron copas Scintag, de muestra de acero inoxidable de carga por arriba redondas con una inserción de bandeja de aluminio de 12 mm o 9 mm o una placa de cuarzo para contener las muestras. Según era necesario, las muestras se molieron a mano con un mortero y su mano antes del análisis. Los datos de intensidad de las Tablas 1 y 2 se corrigieron aproximadamente para el fondo sustrayendo los recuentos de fondo aproximados por segundo para cada punto.

Los datos de PXRD para las Figuras 3-9 se recogieron empleando un aparato de exploración PXRD de alto rendimiento. Las placas estaban montadas en un difractómetro Bruker GADDS equipado con un detector de zona Hi-Star. La recogida de datos se realizó a temperatura ambiente empleando una radiación monocromática de CuK α en la región de 2 θ de 3 a 42°. El espectro de difracción de cada pocillo se recogió en dos intervalos de ángulo theta (3 ≤ 2 θ ≤ 21° para el primer marco y 19 ≤ 2 θ ≤ 42 para el segundo marco) con un tiempo de exposición de 75 s para cada marco. El material vehículo usado durante el análisis de PXRD fue transparente a los rayos X y contribuyó sólo ligeramente al fondo.

Las medidas de TGA se realizaron empleando un analizador modelo 2950 HI-Res de TA Instruments con un controlador Thermal Analyst 5000. Las muestras se colocaron sobre una bandeja colgante de platino tarada y se calentaron a al menos 165°C a una velocidad de 10°C/min. Se usó nitrógeno como gas de purga.

Las condiciones de HPLC se dan en los ejemplos individuales.

Ejemplo 1

Se produjeron y analizaron en cuanto a higroscopicidad varias sales de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. La higroscopicidad se determinó por gravimetría de sorción de humedad dinámica (DMSG) usando una microbalanza de atmósfera controlada a una temperatura de 25°C. Se analizaron muestras en un intervalo de humedad relativa de 0 a 90% en etapas del 3% en un perfil de

77
78

humedad de 36 → 0 → 90 → 0%, en donde el valor inicial del 36% refleja la humedad relativa equilibrada inicial aproximada (no medida específicamente). Cada etapa se llevó al equilibrio antes de pasar a la etapa siguiente, con el equilibrio determinado como el cambio de peso de menos de 0,001 mg (0,01%) o 0,002 mg (0,02%) para cinco puntos consecutivos a 1 punto por 120 segundos. La absorción de agua a 80% de humedad relativa (HR) se seleccionó para comparación entre las sales. Los valores de HR al 80% para cada sal se muestran en la Tabla 5 y la columna de la derecha de la tabla identifica la cifra correspondiente que muestra la exploración de DMSG completa. Un intervalo de valores dado para la absorción de agua a 80% refleja la histéresis en las exploraciones 0 → 90% y 90 → 0%.

10

Tabla 5

Sal	Absorción de agua a 80% de HR (% en peso)	Figura Nº.
Forma 1. HCl	3-20	10 ^a
Forma 2. HCl	1,2	10B
L-malato	12-13	11
Maleato	0,8	12
L-tartrato	9	13
Tosilato	7	14
Mandalato	5-6	15
Malonato	12	16

Para la sal hidrocloreuro, la medida inicial exhibió sorción con una ganancia/pérdida escalonada aparente de agua; el perfil de sorción exhibió una histéresis significativa (véase la Figura 10^a). Esta sal se denomina "Forma 1" en la Tabla 5. El producto final ("Forma 2". HCl) no era la misma forma cristalina que el material de partida, según se evaluó por PXRD (no mostrado). Las medidas de DSC y TGA de la Forma 2. HCl indicaron un monohidrato con un punto de fusión de aproximadamente 284°C. La TGA encontró pérdidas de peso de 3,8%. La Forma 2 HCl también se evaluó por DMSG, pero empleando un perfil de humedad relativa de 0 → 81 → 0% (Figura 10B). La sal de la Forma 2 era relativamente no higroscópica y no mostró histéresis significativa.

La sal L-malato de deficiente cristalinidad (no se muestra el PXRD). La muestra fundía aproximadamente a 182°C; sin embargo, ocurrían a aproximadamente 95°C efectos térmicos adicionales.

Los datos iniciales recogidos empleando una sal maleato se han omitido. La sal maleato inicial era solamente de cristalinidad regular, exhibiendo un espectro PXRD único y teniendo un punto de fusión de aproximadamente 181°C. Este material era higroscópico, teniendo una absorción de humedad de aproximadamente 9% a 80% de humedad relativa. La sal se cree que era la Forma 5 polimorfa o una mezcla de la Forma 5 con uno o más de otras Formas polimórficas, pero esto no se verificó. Una segunda muestra de sal maleato que tenía buena cristalinidad y caracterizada como

Forma polimórfica 2 se ensayó subsiguientemente, y los resultados de esta muestra de Forma polimórfica 2 se muestran en la Tabla 5.

La sal L-tartrato era de deficiente cristalinidad (no se muestra el PXRD). La muestra fundía a aproximadamente 191°C.

5 La sal tosilato era de cristalinidad regular (no se muestra el PXRD). La muestra fundía a aproximadamente 190°C. La absorción de aproximadamente 2,5% de agua se observó a una humedad relativa de aproximadamente 65%, con pérdida subsiguiente a aproximadamente 30% de humedad relativa. Este cambio de peso fue aproximadamente igual a 1 mol de agua.

10 La sal mandelato era de deficiente cristalinidad (no se muestra el PXRD). La muestra fundía a aproximadamente 224°C.

La sal malonato era de deficiente cristalinidad (no se muestra el PXRD). La muestra se desolvataba (DSC) a aproximadamente 133°C y fundía a aproximadamente 261°C. El contenido de disolvente de aproximadamente 15% se determinó por TGA.

15

Ejemplo 2

Se determinó la estabilidad química de dos muestras diferentes de la sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 1. Las muestras se mantuvieron en una cámara de temperatura y humedad controladas a 25°C y 80% de humedad relativa (Tablas 7 y 8) o a 40°C y 75% de humedad relativa (Tablas 9 y 10). En diversos intervalos de tiempo, el material se retiró y se ensayó para determinar el contraíón maleato, las impurezas, el contenido de agua y la pureza enantiomérica.

La valoración del contraíón maleato se determinó por cromatografía de intercambio iónico (IEC). Las condiciones típicas fueron como sigue:

25 Cromatografía iónica: Dionex DX 600 con detector de conductividad

Columna analítica: Anionic AS 14, 250 x 4,0 mm, Dionex

Columna de protección: Anionic AS14, 100 x 4,0 mm, Dionex

Temperatura de la columna: 30°C

Fase móvil: Carbonato sódico 3,5 mM más hidrogenocarbonato sódico 1 mM

30 Modo de elución: isocrático

Caudal: 1,2 ml/min

Volumen de inyección: 25 µl.

Una cantidad adecuada de sal maleato se disuelve en agua (calidad Milli Q) y se analizó por IEC, y se comparó con las muestras de calibrado. En estas condiciones, el pico debido al ácido maleico tenía un tiempo de retención de aproximadamente 11 minutos. La cantidad de ácido maleico en la muestra se calcula como:

$$\% \text{ de Valoración} = (C_p/W) \times 100$$

en donde C_p es la concentración de ácido maleico encontrado en la muestra, y W es la concentración teórica de la muestra en la solución acuosa.

27
80

Las cantidades de impurezas y productos de degradación se determinaron por HPLC, empleando un sistema Perkin Elmer LC 200 con un detector con un conjunto de diodos. La columna analítica era Waters Xterra RP18, 5 µm, 250 x 4,6 mm, y la columna de protección era una Waters Xterra RP 18, 5 µm, 20 x 3,9 mm. La fase móvil A era una mezcla de 90% de tampón de acetato amónico 0,05 M a pH 5,5 y 10% de acetonitrilo. El gradiente de disolvente se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Tiempo (min)	% A	% B
0	80	20
15	80	20
40	50	50
41	20	80
46	20	80
47	80	20
60	80	20

El caudal fue 1 ml/min, el volumen de inyección 30 µl, temperatura ambiente, y detección a 435 nm. En estas condiciones, el pico debido a la sal maleato tiene un tiempo de retención de aproximadamente 24 minutos. Las impurezas se caracterizan por su tiempo de retención relativo (RRT). La impureza con un RRT = 0,26 es el isómero E. Las otras impurezas no se caracterizaron.

La pureza enantiomérica se determinó por HPLC, empleando una columna analítica Chiralpak AD, 10 µm, 250 x 4,6 mm (Daicel Chemical Industries, Ltd.) empleando una temperatura del horno de 30°C, una fase móvil de 2-propanol/heptano/dietilamina (50/50/0,1), un modo de elución isocrático, un caudal de 0,5 ml/min, un volumen de inyección de 50 µl, una longitud de onda del detector de 265 nm, un disolvente de dilución a base de 2-propanol/heptano (50/50) y una concentración de muestra de 0,3 mg/ml. En estas condiciones, el isómero S tiene un tiempo de retención de aproximadamente 15,5 minutos, y el isómero R tiene un tiempo de retención de aproximadamente 22 minutos.

El contenido de agua se determinó de acuerdo con la USP 25 <921>, Método Ic.
Los resultados se muestran en las Tablas 7-10.

80
81

Tabla 7: Muestra A, a 25°C y 60% de humedad relativa

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Aspecto		U ^a	U ^a	U ^a	U ^a	U ^a
Valoración (% de equivalente de base libre)	98,7	97,5	98,4	98,4	98,4	98,2
Impurezas (%)						
RRT 0,26	0,09	0,28	0,05	0,07	0,15	0,06
RRT 0,51	0,40	0,41	0,40	0,42	0,36	0,33
RRT 0,71	0,05	0,06	nd ^b	nd ^b	nd ^b	nd ^b
RRT 1,53	0,10	0,11	0,12	0,12	0,12	0,13
RRT 1,74	0,09	0,10	0,09	0,09	0,07	0,07
RRT 1,84	0,10	0,13	0,12	0,12	0,10	0,11
Impurezas totales (%)	0,83	1,09	0,78	0,82	0,77	0,70
Pureza enantiomérica (%)	>99,9	>99,9	>99,9	>99,9	>99,9	>99,9
Contenido de agua (%)	0,55	0,53	0,68	0,46	0,42	0,74

^a sin cambio
^b no detectado

5

Tabla 8: Muestra A, a 40°C y 75% de humedad relativa

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto		U ^a	U ^a	U ^a
Valoración (% de equivalente de base libre)	98,7	97,9	98,5	98,0
Impurezas (%)				
RRT 0,26	0,09	0,29	0,05	0,07
RRT 0,51	0,40	0,39	0,40	0,40
RRT 0,71	0,05	nd ^b	nd ^b	nd ^b
RRT 1,53	0,10	0,11	0,14	0,15
RRT 1,74	0,09	0,08	0,08	0,07
RRT 1,84	0,10	0,13	0,12	0,12
Impurezas totales (%)	0,83	1,00	0,80	0,81
Pureza enantiomérica (%)	100,0	100,0	100,0	100,0
Contenido de agua (%)	0,55	0,57	0,69	0,42

^a sin cambio
^b no detectado

10

81
82

Tabla 9: Muestra B, a 25°C y 60% de humedad relativa

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto		U ^a	U ^a	U ^a
Valoración (% de equivalente de base libre)	97,8	98,2	98,2	97,7
Impurezas (%)				
RRT 0,26	0,21	0,06	0,18	0,05
RRT 0,51	0,68	0,62	0,61	0,56
RRT 0,71	0,07	0,09	0,09	0,05
RRT 1,53	0,11	0,09	0,08	0,08
RRT 1,74	0,07	0,06	0,05	0,06
RRT 1,84	0,10	0,08	0,09	0,09
Impurezas totales (%)	1,24	1,00	1,10	0,90
Pureza enantiomérica (%)	>99,9	nm ^b	nm ^b	nm ^b
Contenido de agua (%)	0,45	0,50	0,54	0,47

^a sin cambio

^b no medido

5

Tabla 10: Muestra B, a 40°C y 75% de humedad relativa

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Aspecto		U ^a	U ^a	U ^a
Valoración (% de equivalente de base libre)	97,8	98,2	97,2	97,5
Impurezas (%)				
RRT 0,26	0,21	0,13	0,18	0,05
RRT 0,51	0,68	0,61	0,58	0,54
RRT 0,71	0,07	0,08	0,08	nd ^b
RRT 1,53	0,11	0,10	0,09	0,10
RRT 1,74	0,07	0,06	0,05	0,05
RRT 1,84	0,10	0,08	0,09	0,09
Impurezas totales (%)	1,24	1,06	1,06	0,83
Pureza enantiomérica (%)	>99,95	nm ^c	nm ^c	>99,9
Contenido de agua (%)	0,45	0,49	0,49	0,47

^a sin cambio

^b no detectado

^c no medido

10

23

Ejemplo 3

La estabilidad de la Forma cristalina se determinó para muestras de sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida. Forma polimórfica 1, Forma polimórfica 2 y una mezcla de las Formas polimórficas 1 y 2. En cada caso, se colocó una muestra de la sustancia en una cámara de estabilidad de temperatura y humedad controladas a 40°C y 75% de humedad relativa. Las muestras se tomaron varias veces durante la duración del ensayo y se analizaron para detectar cambios cualitativos en los espectros de PXRD. Para la Forma 1, la duración del ensayo fue 163 días, y no se observaron cambios en la Forma cristalina en el espectro PXRD. Para la Forma 2, la duración del ensayo fue 134 días, y no se observaron cambios en la Forma cristalina en el espectro PXRD. Para la Forma 1/Forma 2 mixta, la duración del ensayo fue 6 semanas, y no se observaron cambios en las Formas cristalinas en el espectro PXRD.

Ejemplo 4

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad de seis semanas en muestras de sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, Forma polimórfica 1. El compuesto se expuso durante 6 semanas, en un vial cerrado, a tres condiciones de ensayo de estabilidad: 5°C, 25°C/80% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa, y se analizó en cuanto a estabilidad química y enantiomérica como se describe en el Ejemplo 2, excepto que el instrumento de HPLC era uno de la serie Agilent 1100. Los resultados de la HPLC se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Condiciones	Recuperación (%)	Impureza total (%)
5°C ± 3°C	98,00	1,67
25°C ± 2°C, 60% HR ^a	97,52	1,85
40°C ± 2°C, 76% HR ^a	97,63	1,86

^a humedad relativa

25

La recuperación porcentual se calculó basándose en el factor de respuesta medio obtenido a partir de un patrón de referencia a lo largo de todo el experimento de HPLC, y considerando el isómero E como compuesto y no como impureza. Los compuestos de esta clase exhiben una isomerización reversible del tipo E-Z, estando generalmente favorecido el isómero Z. La isomerización es frecuentemente un recurso de preparación de la muestra y análisis. El análisis termogravimétrico (TGA) mostró un contenido mínimo de agua, y no se consideró en el cálculo de la recuperación porcentual. Los valores mostrados en la tabla son valores medios de varias inyecciones.

30

Para determinar la estabilidad térmica y el contenido de disolvente residual, las mismas muestras fueron analizadas por DSC y TGA. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

35

Tabla 12

Muestra	Condiciones	TGA		DSC	
		Pérdidas de peso (%), 25°C-275°C	Pérdidas de peso (%), 25°C-275°C	Pico 1 (°C)	Entalpía (J/g)
sal maleato	5°C	1,44	23,15	206,5	224,0
sal maleato	25°C/60% HR ^a	1,36	24,36	209,1	253,7
sal maleato	40°C/75% HR ^a	1,66	20,61	206,3	243,3

^a humedad relativa

5 La sal maleato de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida era estable en todas las condiciones de estabilidad investigadas. La valoración de la estabilidad de las muestras durante 6 semanas fue 97,1-98,5% con un contenido total de impurezas de 1,67-1,85%. La valoración y los perfiles de impurezas no mostraron cambios significativos en comparación con los perfiles iniciales en todas las condiciones estudiadas. El análisis cuantitativo por HPLC para el ácido maleico fue consistente con la relación estequiométrica de la base libre al ácido de 1:1 (datos no mostrados). También, no se observó transformación quiral en ninguna de las muestras. La estabilidad enantiomérica también se confirmó en las muestras mantenidas a 80°C durante 2 semanas, sin incremento en la cantidad de isómero R observada.

15 Los análisis por DSC de las muestras de 6 semanas mostraron un único pico endotérmico agudo de fusión/descomposición a 207-208°C. El análisis por TGA mostró una pérdida de peso mínima (menos de 2%) entre 25-125°C. Pérdidas de peso significativas (aproximadamente 21-23%) ocurrían a 207°C, correspondiente al pico endotérmico a 218°C observado por DSC.

20 El análisis por PXRD de muestras de 6 semanas mantenidas a 40°C/75% de HR no mostró cambios cristalinos comparados con la muestra de control.

Ejemplo 5

25 En especies preclínicas (*in vivo* e *in vitro*) y en hepatocitos y microsomas humanos, el metabolismo de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida transcurre principalmente a través de una ruta oxidante mediada por el citocromo hepático P450. El sitio primario del metabolismo es el grupo morfolinilo. Se han identificado tres en metabolitos *in vivo* tras la administración oral única (100 mg/kg) a monos cinomolgos (Fig. 8). Estos 3 metabolitos, que se detectaron a <16% de abundancia relativa para el compuesto precursor en plasma de monos, fueron también los productos principales observados en microsomas y hepatocitos humanos. La abundancia relativa se determinó en plasma de monos tras una única dosis de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (100 mg/kg) y basada en (metabolito por AUC₀₋₁₂/compuesto precursor por AUC₀₋₁₂) x 100, estimado para la absorción UV

característica del indol a 440 nm. [AUC es la abreviatura inglesa de área bajo la curva]. El metabolito de desalquilación en N,O ha sido confirmado por resonancia magnética nuclear (NMR). Este metabolito tiene actividad bioquímica pero no celular, actividad, que sugiere que carece de la permeabilidad adecuada para entrar en las células. El metabolito morfolinil-lactama es el producto de oxidación-dehidrogenación y también se ha confirmado por NMR. El metabolito hemi-aminal de morfolinilo es un metabolito inestable identificado mediante un experimento de atrapamiento del ion iminio. Los metabolitos también se determinaron en orina humana, tras una dosis única de 12,5 mg. Estos metabolitos se muestran en la Figura 9. La abundancia relativa se determinó por la respuesta UV a 428 nm.

10 Aunque la invención se ha ilustrado con referencia a realizaciones específicas y preferidas, los expertos en la técnica reconocerán que pueden hacerse variaciones y modificaciones a través de experimentación habitual y práctica de la invención. Por consiguiente, la invención se pretende que no esté limitada por la descripción anterior, sino que esté definida por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

15

REIVINDICACIONES

- 1.- Una sal no higroscópica de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 5 2.- La sal de la reivindicación 1, en donde la sal es la sal maleato cristalina y anhidra de la Forma 1, la Forma 2, o una mezcla de la forma 1 y la Forma 2.
- 3.- La sal de la reivindicación 2, en donde la sal tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de 12,7 y 15,4.
- 4.- La sal de la reivindicación 2, en donde la sal tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de 13,1 y 15,9.
- 10 5.- Una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 6.- La sal maleato de la reivindicación 5, en donde la sal es un polimorfo de la Forma 1, la Forma 2, o una mezcla de la Forma 1 y la Forma 2.
- 15 7.- Una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, que tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) esencialmente los mismos que los mostrados en la Figura 1.
- 8.- Una sal maleato anhidra y cristalina de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, que tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) esencialmente los mismos que los mostrados en la Figura 2.
- 20 9.- Una composición farmacéutica que comprende la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 25 10.- Una cápsula que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 9.
- 11.- La cápsula de la reivindicación 10, que comprende de 5 a 75 mg de equivalente de base libre de la sal de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 12.- La cápsula de la reivindicación 11, que comprende de 10 a 25 mg de equivalente de base libre de la sal de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 30 13.- Un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 9.
- 35 14.- Un método de tratar cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero la cápsula de la reivindicación 10.

RESUMEN

La invención se refiere a sales no higroscópicas de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, tales como sales maleato, y a polimorfos cristalinos de estas sales. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas de sales de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, y métodos de tratar trastornos tales como el cáncer empleando dichas composiciones.

88

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido de fecha 21 de febrero de 2006, MOPS IP GLBL SRVS.

Fecha de expedición: 17.02.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC23590A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003070
Fecha de presentación internacional: 20.09.2004
Fecha de prioridad: 02.10.2003
Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Krage, D
Tel: + 49 89 2399-7530

99
90

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC23590A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003070

Fecha de presentación internacional: 20.09.2004

Fecha de prioridad: 02.10.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 209/00.

Solicitante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

40
91

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☒	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 19.10.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 17.02.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Seymour, L
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 - 24 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 14 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, hojas

1/19- 19/19 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 1 y reivindicaciones 9-14 (parte, en cuanto ellas dependen de la reivindicación 1): reivindicación 13 y 14 con respecto a la aplicación industrial

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 13 y 14 con respecto a la aplicación industrial, en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☒ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. 1 y reivindicaciones 9-14 (parte en cuanto ellas dependen de la reivindicación 1) en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó
☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador
☐ no se presentó
☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 2-8; 9-14 (parte)
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 8
	No:	Reivindicaciones 2-7; 9-14 (parte)
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 2-8; 9-12 (parte)
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

9A
75

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Recuadro No. VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional.
--------------------------	--

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

SECCIÓN III

Las reivindicaciones 13 y 14 se relacionan con materia, considerada por esta Autoridad, estar cubierta por la Regla 67.1 (iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de los temas encontrados en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) del PCT).

La presente reivindicación 1 se relaciona con una sal de la 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida (SU-14813) definido haciendo referencia a una propiedad deseable, a saber, su no higroscopicidad. Esta reivindicación no cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 6 del PCT en cuanto a que la materia que busca protección no está claramente definida: la materia es definida en términos del resultado a lograrse, lo cual solamente abarca una declaración del problema subyacente, sin proporcionar las características técnicas necesarias para lograr dicho resultado. Como puede observarse en la Tabla 5, la mayoría de las sales de SU-14813 son de hecho higroscópicas. De manera consecuente, la evaluación a continuación ha sido limitada a las reivindicaciones en donde dicha característica técnica se define, es decir, las reivindicaciones 2-8 y 9-14 en cuanto a que son dependientes de la misma.

SECCIÓN V

1. Se ha referencia al siguiente documento:

D1: WO-A-02 066463

2. La materia de las reivindicaciones 2-8 y 9-14, en cuanto a que son dependientes, es novedosa con respecto a D1 (Artículo 33(2) del PCT): D1 divulga SU-14813 y sales del mismo (ver el ejemplo 3 y la reivindicación 4, compuesto 41S). Las posibles sales contempladas se divulgan en la página 22, líneas 12-30 y la página 63, líneas 10-25, incluyendo la sal obtenida del ácido maléico. Sin embargo, una sal cristalina de anhídrido maléico de SU-14813 no se divulga en D1.

3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

El documento D1 divulga SU-14813 y sales del mismo (ver el anterior párrafo), como también su uso como compuestos moduladores de la PK útiles en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, la reivindicación 15).

Ab
97

El problema que se enfrenta la presente solicitud puede estar entonces en proporcionar sales alternativas de SU-14813 útiles en el tratamiento del cáncer (ver las reivindicaciones 13 y 14).

En las presentes reivindicaciones 2-8, este problema se resuelve por medio de la sal cristalina de anhídrido maléico. Puesto que se divulgan varias sales en D1 para dicha actividad, incluyendo las sales de maleato, la solución propuesta al problema arriba mencionado no puede considerarse en tener nivel inventivo.

El solicitante ha suministrado pruebas comparativas (ver el presente ejemplo 1) mostrando que la forma presente 2 es menos higroscópica que muchas sales de SU-14813. Un nivel inventivo para la forma 2 tal como se reivindica en la reivindicación 8 puede reconocerse con base en esta ventaja. Sin embargo, es claro a partir del presente ejemplo 1 que la forma polimórfica precisa es importante para determinar la higroscopicidad (ver por ejemplo la forma higroscópica 5). Por lo tanto, presentemente es inverosímil que dicho efecto esté presente para la totalidad del alcance de las reivindicaciones restantes (ver también la sección VIII.1).

4. Aplicación Industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Para la evaluación de las reivindicaciones 13 y 14 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

SECCIÓN VI

Solicitud No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
D2: WO-A-2004 024127	10.09.2002	10.09.2003	25.03.2004

D2 divulga SU-14813 y sales del mismo (reivindicaciones 1 y 15; página 67, párrafo (0062)). Se prefiere de manera particular la sal de malato y de manera más particular la sal L-malato (página 75, líneas 4-6). La sal de maleato de SU-14813 también se divulga de manera específica (página 94, último párrafo). Sin embargo, una sal cristalina de anhídrido maléico de SU-14813 no se divulga en D2.

SECCIÓN VIII

1. Los términos "Forma 1" y "Forma 2" usados en varias de las reivindicaciones son amplios y poco claros y no definen de manera no ambigua una estructura cristalina particular, por lo tanto haciendo que la definición de la materia de las reivindicaciones correspondientes no sean claras (Artículo 6 del PCT). De manera similar, dos picos tal como se definen en las reivindicaciones 3 y 4 también parecen no distinguir de manera no ambigua una forma en particular (ver las Figuras 1-7). Se observa que existe una discrepancia entre un pico en la Figura 2 (16.80) y la Tabla 2 (15.89).

2. Las reivindicaciones 7 y 8 no son claras (Artículo 6 del PCT) debido al uso del término amplio "esencialmente el mismo". Adicionalmente, según la Regla 6.2(a) del PCT, las reivindicaciones no deben contener referencias a la descripción excepto en partes absolutamente necesarias, lo cual no es el caso aquí (es decir, las figuras o los picos a partir de las tablas correspondientes podrían incorporarse dentro de las reivindicaciones).

3. Aunque varias de las reivindicaciones han sido redactadas como reivindicaciones independientes por separado, parecen relacionarse efectivamente a la misma materia. Las reivindicaciones anteriores por lo tanto no son concisas y por lo tanto no cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 6 del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
FEB 21 2006
OPS IP GLBL SRVS

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17.02.2006

Applicant's or agent's file reference
PC23590A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/003070

International filing date (day/month/year)
20.09.2004

Priority date (day/month/year)
02.10.2003

Applicant
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Krage, D

Tel. +49 89 2399-7530



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

AA.
100

Applicant's or agent's file reference PC23590A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/IB2004/003070		International filing date (day/month/year) 20.09.2004	Priority date (day/month/year) 02.10.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D209/00				
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 19.10.2004		Date of completion of this report 17.02.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Seymour, L Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **PCT/IB2004/003070**

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-24 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

Drawings, Sheets

1/19-19/19 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

Box No. 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. 1 and claims 9-14 (part, insofar as they depend on claim 1); claims 13 and 14 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 and 14 with respect to industrial applicability 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. 1 and claims 9-14 (part, insofar as they depend on claim 1) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

see separate sheet

- ☐ 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.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/003070

Box No. 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	2-8; 9-14(part)
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	8
	No: Claims	2-7; 9-14(part)
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	2-8; 9-12(part)
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/003070

Re Item III

Claims 13 and 14 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).

Present claim 1 relates to a salt of 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-N-[(2S)-2-hydroxy-3-morpholin-4-ylpropyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (SU-14813) defined by reference to a desirable property, namely, its non-hygroscopicity. This claim does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined: the subject-matter is defined in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. As can be seen from Table 5, most salts of SU-14813 are in fact hygroscopic. Consequently the assessment below has been limited to claims wherein said technical feature is defined i.e. claims 2-8 and 9-14 insofar as they are dependent thereon.

Re Item V

1. Reference is made to the following document:
D1: WO-A-02 066463
2. The subject-matter of claims 2-8 and 9-14, insofar as they are dependent thereon, is new with respect to D1 (Article 33(2) PCT): D1 discloses SU-14813 and salts thereof (see example 3 and claim 4, compound 41S). The possible salts envisaged are disclosed on page 22, lines 12-30 and page 63, lines 10-25, including the salt obtained from maleic acid. However, a crystalline anhydrous maleate salt of SU-14813 is not disclosed in D1.
3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

Document D1 discloses SU-14813 and salts thereof (see previous paragraph), as

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

105 104
International application No.

PCT/IB2004/003070

well as their use as PK modulating compounds useful in the treatment of cancer (e.g. claim 15).

The problem underlying the present application is therefore seen in the provision of alternative salts of SU-14813 useful in the treatment of cancer (cf. claims 13 and 14).

In present claims 2-8 this problem is solved by means of the crystalline anhydrous maleate salt. Since various salts are taught in D1 for said activity, including maleate salts, the solution proposed to the above-mentioned problem cannot be considered as involving an inventive step.

The applicant has provided comparative tests (see present example 1) showing that present form 2 is less hygroscopic than a number of salts of SU-14813. An inventive step for form 2 as claimed in claim 8 can be acknowledged based on this advantage. However, it is clear from present example 1 that the precise polymorphic form is important in determining hygroscopicity (cf. e.g. hygroscopic form 5). It is therefore not at present plausible that said effect is present for the whole scope of the remaining claims (see also Item VIII.1).

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 13 and 14 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.

Re Item VI

<u>Publication no.</u>	<u>Priority date</u>	<u>Filing date</u>	<u>Publication date</u>
D2: WO-A-2004 024127	10.09.2002	10.09.2003	25.03.2004

106 105

D2 discloses SU-14813 and salts thereof (claims 1 and 15; p. 67, paragraph [0062]). Particularly preferred is the malate salt and more particularly the L-malate salt (p. 75, lines 4-6). The maleate salt of SU-14813 is also specifically disclosed (p. 94, last paragraph). However, a crystalline anhydrous maleate salt of SU-14813 is not disclosed in D2.

Re Item VIII

1. The terms "Form 1" and "Form 2" used in several of the claims are vague and unclear and do not unambiguously define a particular crystal structure, thereby rendering the definition of the subject-matter of the corresponding claims unclear (Article 6 PCT). Similarly, two peaks as defined in claims 3 and 4 also would not appear to unambiguously distinguish a particular form (cf. Figures 1-7). It is noted that there is a discrepancy between a peak in Figure 2 (16.80) and Table 2 (15.89).
2. Claims 7 and 8 are unclear (Article 6 PCT) owing to the use of the vague term "essentially the same". In addition, according to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain references to the description except where absolutely necessary, which is not the case here (i.e. the figures or the peaks from the corresponding tables could be incorporated into the claims).
3. Although several of the claims have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

106
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06020473 00000000
Fecha (MM): 2006-03-22 17:27:16
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 105

107

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(X)
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

OLARTE RAISBECK

06747



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 0648473 0000000 Folios: 105
Fecha (MM): 2004-03-22 17:27:16
Trámite: 011 PCT-PATENT 376 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL : 02-05-2006

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI
49001, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747 Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (VER PAGINA ADJUNTA)

Dirección: (VER PAGINA ADJUNTA)

Nacionalidad o Domicilio: (VER PAGINA ADJUNTA)



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003070

Fecha Septiembre 20, 200

Publicación Internacional No. WO 2005/033098

Fecha Abril 14, 2005



Título (54) SALES Y POLIMORFOS DE UN COMPUESTO DE INDOLINONA
SUSTITUIDO CON PIRROL

Clasificación Internacional (51) C07D 403/06, A61K 31/404, A61P 35/00.

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 2, 2003

(31) Número de Soli

60/508,104

LISTA DE INVENTORES PCT/TB2004/003070

ANDREI BLASKO

111 Allen Drive, San Bruno,
California 94066,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

QINGWU JIN

1135 Trevino Terrace, San Jose,
California 95120,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Chino

QUN LU

3424 Hampstead Court, Portage,
Michigan 49024,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MICHAEL ANTHONY MAURAGIS

7000 Portage Road, Kalamazoo,
Michigan 49001,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DIAN SONG

3800 Parkview Lane, Apartment 3B, Irvine,
California 92612,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BRENDA SUE VONDERWELL

2800 Plymouth Road, Ann Arbor,
Michigan 48105,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

REIVINDICACIONES

- 1.- Una sal no higroscópica de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 5 2.- La sal de la reivindicación 1, en donde la sal es la sal maleato cristalina y anhidra de la Forma 1, la Forma 2, o una mezcla de la forma 1 y la Forma 2.
- 3.- La sal de la reivindicación 2, en donde la sal tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de 12,7 y 15,4.
- 4.- La sal de la reivindicación 2, en donde la sal tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) de 13,1 y 15,9.
- 10 5.- Una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 6.- La sal maleato de la reivindicación 5, en donde la sal es un polimorfo de la Forma 1, la Forma 2, o una mezcla de la Forma 1 y la Forma 2.
- 15 7.- Una sal maleato cristalina y anhidra de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, que tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) esencialmente los mismos que los mostrados en la Figura 1.
- 8.- Una sal maleato anhidra y cristalina de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, que tiene un espectro de difracción de rayos X por polvo que comprende picos a ángulos de difracción (2θ) esencialmente los mismos que los mostrados en la Figura 2.
- 20 9.- Una composición farmacéutica que comprende la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 10.- Una cápsula que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 9.
- 11.- La cápsula de la reivindicación 10, que comprende de 5 a 75 mg de equivalente de base libre de la sal de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 12.- La cápsula de la reivindicación 11, que comprende de 10 a 25 mg de equivalente de base libre de la sal de 5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida.
- 30 13.- Un método para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 9.
- 35 14.- Un método de tratar cáncer en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero la cápsula de la reivindicación 10.

107
111

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI**

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

REFERENCIA	Radicación No.	06 28473
	Solicitud internacional	IB2004/003070
	Fecha inicio fase nacional	02/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

07153

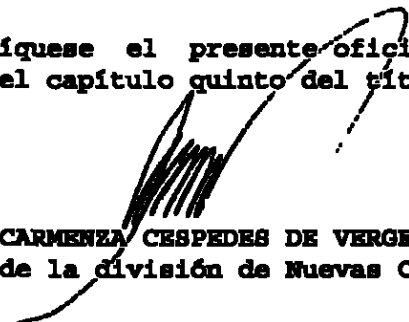
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar el nombre del inventor SONG, Dong, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

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 Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 7 JUL 2006
jramos