

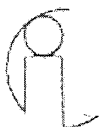
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090555-00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:07:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-DICLOROPIRIDIN-4-IL)ETOXI)-1H-INDAZOL-3-IL)VINIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)ETANOL CRISTALINO.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Abril de 2013

P2013/000037

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090555- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:07:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

PETITORIO - FORMULARIO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000037

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: 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: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: Benjamín Alan DISEROAD

Dirección: Eli Lilly and Company P.O. BOX 6288 Indianapolis, Indiana
46206-6288 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2011/053798 Fecha Septiembre 29, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/047699 A1 Fecha Abril 12, 2012

6

Título (54) ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-DICLOROPIRIDIN-4-IL)ETOXI)-1H-INDAZOL-3-IL)VINIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)ETANOL CRISTALINO.

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14; A61K 31/4439; A61P 35/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 10, 2010

(31) Número de Solicitud

61/389,911



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-110.817



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



Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



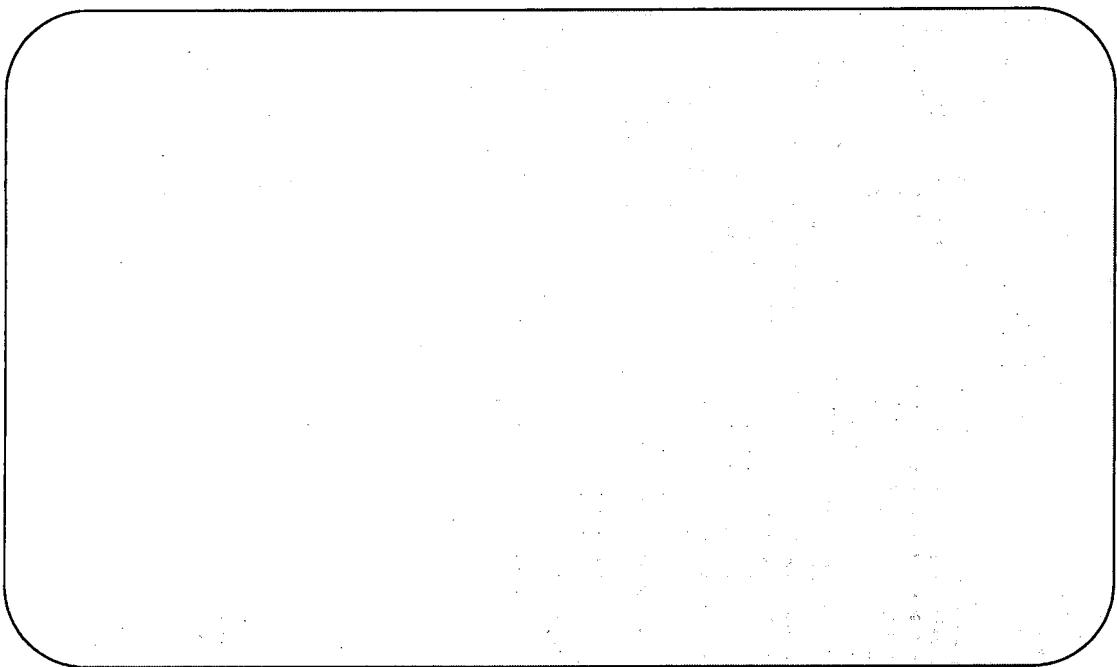
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0032225
		Bogotá D.C., Abril 08 de 2013 - 11:50:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181981796	05/04/2013	9.515.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____





No. 13-090555- -00000-0000

Fecha: 2013-04-08 12:07:07

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 3

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

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

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

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2	13-90555-0		
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

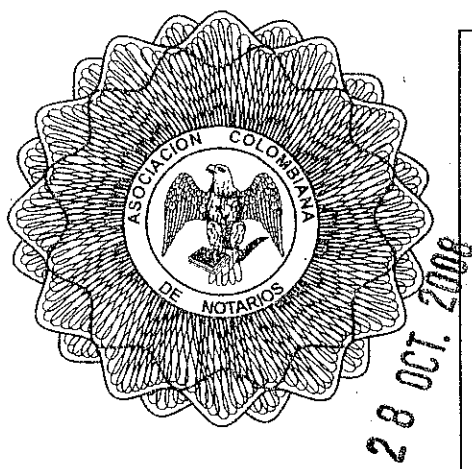
Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexo CD.

Pathy

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traduccion oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

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

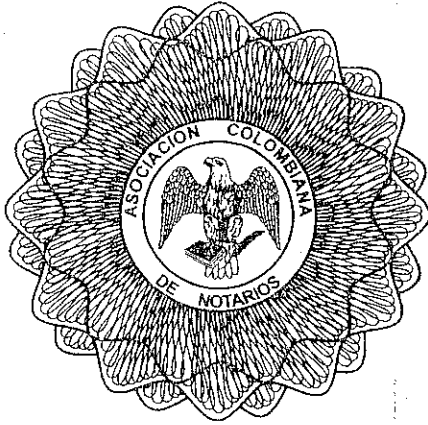
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



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

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

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

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

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

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.------

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY

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

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

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

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

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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


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

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

Firma del notario público Catherine Michel certifica

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

Sello de notario público de Indiana

--

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

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & 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

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

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

Signature/Firma

Date/Fecha: / 7 July 2003

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck 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, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA VERIFICADA
BOGOTÁ - República de Colombia



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

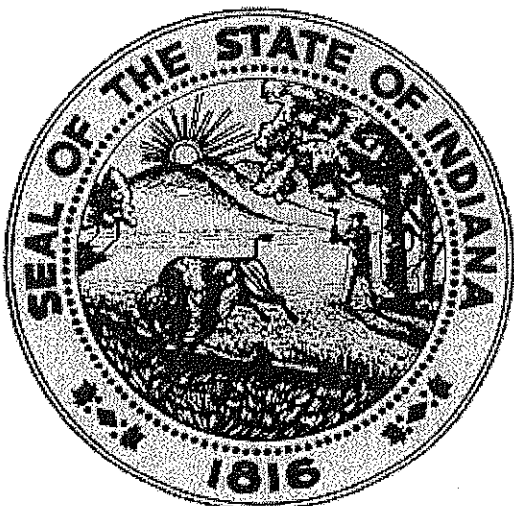
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

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

Certified

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

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

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

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

OLARTERAISBECK

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,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

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

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

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

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

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

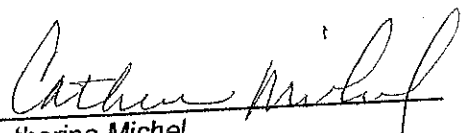
de

4. Que
con sede principal ubicada en

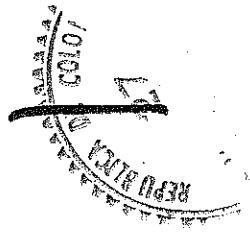
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

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

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


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

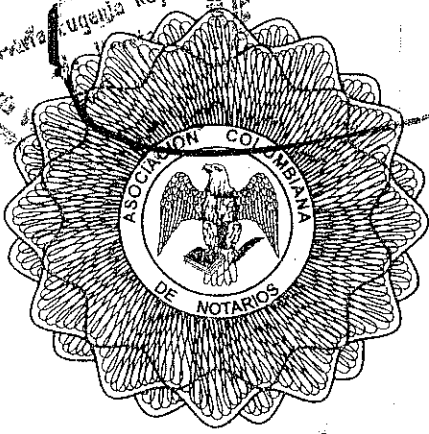
NOTARIO PUBLICO
Catherine Michel
Notario Eugenio Rojas de Hueta



ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANC

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTA

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte Garcia

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

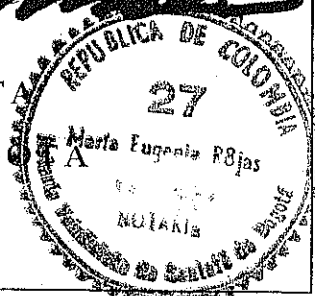
C.C.No. 79.782.747 BOGOTA.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda ^(2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO



(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/053798

(22) International Filing Date:
29 September 2011 (29.09.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/389,911 5 October 2010 (05.10.2010) US

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **DISEROAD, Benjamin Alan** [US/US]; c/o Eli Lilly and Company, P.O.Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

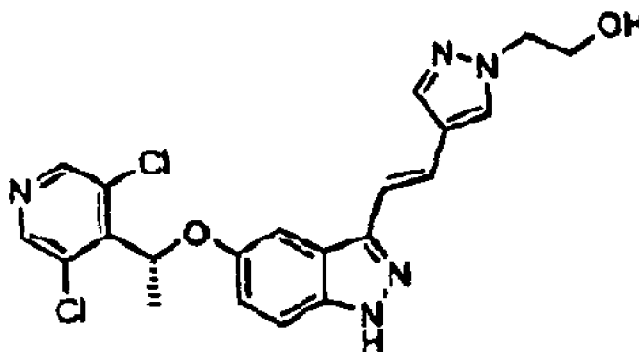
Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

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

(54) Title: CRYSTALLINE (R) - (E) -2- (4- (2- (5- (1- (3, 5 -DICHLOROPYRIDIN-4 -YL) ETHOXY) - 1H - INDAZOL - 3 - YL) VINYL) - 1H - PYRAZOL- 1 -YL) ETHANOL AND ITS USE AS FGFR INHIBITOR



(57) Abstract: The present invention provides crystalline (R) - (E) -2- (4- (2- (5- (1- (3,5-dichloropyridin-4-yl) ethoxy) - 1H-indazol-3-yl) vinyl) - 1H-pyrazol-1-yl) ethanol useful in the treatment of cancer.

-1-

CRYSTALLINE (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-DICHLOROPYRIDIN-4-YL)ETHOXY)-
1H-INDAZOL-3-YL)VINYL)-1H-PYRAZOL-1-YL)ETHANOL

Fibroblast growth factor (FGF) has been recognized as an important mediator
5 of many physiological processes, such as morphogenesis during development and
angiogenesis. The fibroblast growth factor receptor (FGFR) family consists of four
members (FGFR1-FGFR4), which are glycoproteins composed of extracellular
immunoglobulin (Ig)-like domains, a hydrophobic transmembrane region and a
cytoplasmic part containing a tyrosine kinase domain. FGF binding leads to FGFR
10 dimerization, followed by receptor autophosphorylation and activation of downstream
signaling pathways. Receptor activation is sufficient for the recruitment and
activation of specific downstream signaling partners that participate in the regulation
of diverse processes such as cell growth, cell metabolism and cell survival. Thus, the
FGF/FGFR signaling pathway has pleiotropic effects on many biological processes
15 critical to tumor cell proliferation, migration, invasion, and angiogenesis.

Vinyl indazoles are known in the art for the treatment of cancer. See for
example, WO200210137 and WO2003101968. FGFR inhibitors are also known in
the art. See for example, WO2002022598.

PCT/US2010/033487 discloses an amorphous form of (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-
20 (3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)viny)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol
that is poorly crystalline and is useful as an inhibitor of FGFR.

The present invention provides a crystalline ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-
dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)viny)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol that is a
potent inhibitor of FGFR and may offer the advantageous properties relative to the
25 prior form of superior solid handling properties on a large scale, ease of purification
by crystallization, and thermodynamic stability under conditions of pharmaceutical
processing and storage. In one embodiment, the crystalline ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-
(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)viny)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol is
the monohydrate form.

30 The present invention also provides crystalline (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-
dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)viny)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol

-2-

characterized by the X-ray powder diffraction pattern (Cu radiation, $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$) comprising a peak at 14.65, and one or more peaks at 3.54, 12.51, or 19.16 ($2\theta \pm 0.1^\circ$).

The present invention provides a method of treating cancer wherein the cancer
5 is selected from the group consisting of breast cancer, non-small cell lung (NSCL) cancer, bladder cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon cancer, multiple myeloma, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a
10 compound or salt of the present invention.

This invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound or salt of the present invention in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. In a particular embodiment the composition further comprises one or more other therapeutic agents.

15 This invention also provides a compound or salt of the present invention for use in therapy. Additionally, this invention provides use of a compound or salt of the present invention in the manufacture of a medicament for treating cancer. Additionally, this invention provides for use of a compound or salt of the present invention for use in the treatment of cancer. In particular these cancers are selected
20 from the group consisting of breast cancer, lung cancer, bladder cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon cancer, multiple myeloma AML, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer. More particularly, the cancers are selected from the group consisting of breast cancer, non-small cell lung cancer, bladder cancer,
25 gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon cancer, multiple myeloma, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer. Most particularly the cancer is non-small cell lung cancer. Most particularly the cancer is gastric cancer. Most particularly the cancer is multiple myeloma. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical
30 composition for treating cancer selected from the group consisting of breast cancer,

-3-

non-small cell lung cancer, bladder cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, colon cancer, multiple myeloma, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer comprising a compound or salt of the present invention as an active ingredient.

5 It will be understood by the skilled reader that all of the compounds of the present invention are capable of forming salts. The compounds of the present invention are amines, and accordingly react with any of a number of inorganic and organic acids to form pharmaceutically acceptable acid addition salts. Such pharmaceutically acceptable acid addition salts and common methodology for
10 preparing them are well known in the art. See, e.g., P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, January 1977.

As used herein, the term "isolated" means crystalline (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-
15 (3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol that is 99% pure.

The compounds of the present invention can be prepared essentially as illustrated in the preparations and examples below. The naming of the following preparations and examples is done using the Struct=Name naming feature in
20 ChemDraw® Ultra 10.0.

Preparation 1

1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethanol

To a 3-neck 12 L round bottom flask add tetrahydrofuran (THF, 3 L) and
25 diisopropylamine (DIPA, 315 mL, 2.24 mol) and cool to -78 °C. Add slowly n-butyllithium (1.6 M in hexanes, 1400 mL, 2.24 mol). After the addition is complete and the temperature has settled at -78 °C slowly add a solution of 3,5-dichloropyridine (296.7 g, 2.00 mol) which immediately forms a yellow solution that changes to a rust colored suspension. After the addition is complete and the temperature has settled at
30 -78 °C slowly add acetaldehyde (230 mL, 4.05 mol) in THF (600 mL). Continue stirring at -78 °C. After 3 hours, remove the dry ice bath and begin quenching the

-4-

reaction by the dropwise addition of saturated aqueous ammonium chloride (1 L). Allow the reaction to warm to room temperature (RT) overnight with stirring. Dilute the mixture with methyl-tert-butylether (MTBE, 2 L), saturated aqueous ammonium chloride (1 L) and water (2 L). Partition and wash organics with saturated aqueous sodium chloride (brine). Extract the aqueous phase with MTBE (1.5 L). Combine the organic layers, dry over sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography [25% ethylacetate (EA) in hexanes] to give the title compound as a red oil. Yield: 352 g (90%). MS (ES) m/z 192 $[M+1]^+$.

10

Preparation 2

(S)-1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethanol

Separate the mixture of stereoisomers obtained in Preparation 1 on a CHIRALPAK® AD-H column eluting with 90% heptanes/10% ethanol. Peak 2 is the desired enantiomer. To establish the absolute configuration dissolve a sample of the product in $CDCl_3$ (final concentration 100 mg/mL). Obtain the vibrational circular dichroism (VCD) and infra red (IR) spectra with a resolution of 4 cm^{-1} using a ChiralIR FT VCD spectrometer (BioTools Inc ®) with an IR cell equipped with BaF_2 windows and a path length of 100 mm. Collect the VCD and IR for 6 hours with 150 μL of the sample. Present the data without smoothing or further data processing. Obtain vibrational frequencies and absorption and VCD intensities by optimizing the lowest energy conformer by Gaussian at the B3PW91/6-31G** level on a Linux cluster, and simulate the corresponding spectra using a Lorentzian bandwidth of 6 cm^{-1} vibrational circular dichroism. The above analysis shows the product to be the S-isomer. Yield: 84.37 g (27%). MS (ES) m/z 192 $[M+1]^+$.

20

25

Preparation 3

(S)-1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethyl methanesulfonate

Dissolve (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethanol (5.02 g, 26.14 mmol) in dichloromethane (DCM, 100 mL) and cool the flask in an ice bath. Add triethylamine (TEA, 3.5 mL, 25.11 mmol) followed by the dropwise addition of methanesulfonyl

30

-5-

chloride (2.2 mL, 28.42 mmol). Remove the ice bath and allow the reaction to warm to RT. After 4 hours, quench the reaction with water (100 mL) and separate layers. Extract the aqueous layer with DCM (50 mL) followed by 20% isopropyl alcohol (IPA)/chloroform (50 mL). Combine the organic extracts, dry over anhydrous sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Yield: 7.15 g, (100%). MS (ES) m/z 270 $[M+1]^+$.

Preparation 4

4-Iodo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazole

In a 1 L 3-neck flask equipped with magnetic stir bar, nitrogen blanket and internal temperature probe dissolve 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran (34 g, 156 mmol) in acetonitrile (ACN, 400 mL). Add 4-iodopyrazole (29.34 g, 149.74 mmol) followed by cesium carbonate (73.4 g, 223.02 mmol). Stir the mixture at RT for 18 hours. Filter the reaction mixture through CELITE®, wash the filter cake with ACN and concentrate the filtrate to a golden oil. Use without further purification. Yield: 47.819 g (99%). MS (ES) m/z 323 $[M+1]^+$.

Preparation 5

5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1H-indazole

Charge a 10 L reaction vessel with N,N-dimethylformamide (DMF, 2.50 L), 5-hydroxyindazole (150.20 g, 1.12 mol) and 1H-imidazole (114.35 g, 1.68 mol). Cool the mixture to 0 °C and add tert-butyldimethylchlorosilane (253.16 g, 1.68 mol) over 0.5 hours. Stir the mixture at 18 °C for 3 hours. Add water (2.5 L) to the reaction slowly with an ice bath at 5 °C to maintain an internal temperature at around 20 °C. Transfer the mixture to a separating funnel and extract with EA (2 x 2.5 L). Combine the extracts and wash with water (3 x 2.5 L) and brine. Dry the organic solutions over anhydrous sodium sulfate, filter, and evaporate to a red oil. Pass the oil through a silica gel pad and elute with eluent (0% to 30% EA in hexane) to afford the title compound as an orange oil which crystallizes. Yield: 300 g (100%). MS (ES) m/z 249 $[M+1]^+$.

-6-

Preparation 6

5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1H-indazole

Cool a solution of 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1H-indazole (300.00 g, 1.21 mol) in DCM (4.00 L) to 10 °C in a 10 L jacketed reactor vessel. To the
5 resulting solution add N-iodosuccinimide (298.89 g, 1.33 mol) in portions over 0.5 hours. Stir the mixture at RT for 3 hours to give complete conversion as indicated by liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) and thin layer chromatography (TLC). Cool the mixture to 10 °C and quench with water (2.5 L). Transfer the
10 mixture to a separatory funnel and extract the aqueous layer into DCM (2.5 L). Wash the combined organic extracts with a 10% aqueous sodium thiosulfate solution (5 L) and brine. Dry the organic solution over magnesium sulfate, filter and concentrate *in vacuo* to afford the title compound as an orange solid. Yield: 388 g (90%). MS (ES) m/z 375 $[M+1]^+$.

15 Preparation 7

5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole

Cool a solution of 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1H-indazole (387.00 g, 1.08 mol) in DCM (2.50 L) and THF (1.00 L) to 10 °C in a 10 L jacketed reactor vessel. To the resulting mixture add methanesulfonic acid (14.0 mL,
20 216.02 mmol), followed by 3,4-dihydro-2H-pyran (296 mL, 3.24 mol) over 0.5 hours, observing a slight exotherm. Stir the mixture at RT for 3 hours. Cool the reaction to 10 °C and quench with saturated aqueous sodium bicarbonate (2 L). Dilute the mixture with water (2 L) and extract the aqueous layer with DCM (2 L). Wash the combined organic extracts with water (2 L) and brine. Dry the organic mixture over
25 anhydrous sodium sulfate, filter and concentrate *in vacuo*. Elute the residue through a silica gel pad with eluent (0 to 10% EA/hexanes) to give the title compound. Yield: 150 g (31%). MS (ES) m/z 459 $[M+1]^+$.

-7-

Preparation 8

(E)-1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazol-5-ol

Sparge with nitrogen a mixture of 5-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-iodo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-indazole (14 g, 30.54 mmol) in DMF (150 mL) in a 500 mL 3-neck round bottom flask equipped with magnetic stirring, temperature probe, and condenser with septa for 10 minutes. To the resulting solution add tributylamine (TBA, 6.7 g, 36.1 mmol) and 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (7.0 g, 43.18 mmol) and continue sparging for 10 minutes. To the resulting mixture add bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride (0.45 g, 0.63 mmol) and continue to sparge for an additional 0.5 hours. Heat the mixture at 95-100 °C for 18 hours. Cool the reaction mixture to below 40 °C and charge with 4-iodo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazole (9.8 g, 30.42 mmol). To the resulting mixture add barium hydroxide octahydrate (19.3 g, 60.3 mmol) and water (13 mL) and continue sparging for 10 minutes. Add 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene palladium (II) chloride DCM complex (1.3 g, 1.56 mmol) to the reaction and continue sparging 0.5 hours. Heat the mixture at 95 °C under nitrogen for 3 hours. Dilute the mixture with EA and filter through a Celite® pad. Wash the pad with brine (400 mL) and separate the filtrate layers. Wash the organic layer with brine and extract the combined aqueous layers with EA. Combine the organic solutions and concentrate to a brown oil. Dissolve the oil in DCM (100 mL) and add to a silica gel pad. Elute the pad with eluent (50% EA in hexanes followed by 70% EA in hexanes) to afford a light brown oil. Triturate with MTBE (100 mL) to afford the title compound as a solid. Yield: 5 g (37%). MS (ES) m/z 439 $[M+1]^+$.

Preparation 9

5-((R)-1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazole

In a 3-neck 250 mL round bottom flask equipped with an internal temperature probe, reflux condenser, nitrogen blanket and magnetic stir bar, slurry (E)-1-

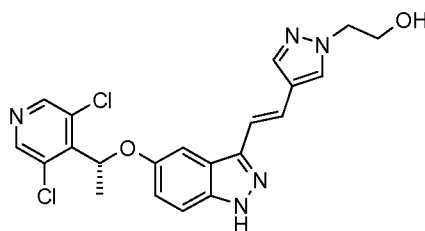
-8-

(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-(2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazol-5-ol (10.0 g, 22.83 mmol) and cesium carbonate (7.88 g, 23.94 mmol) in ACN (92 mL) and warm to 60 °C. To the suspension, add (S)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethyl methanesulfonate (7.03 g, 26.02 mmol) and stir overnight. Cool the reaction mixture to RT, filter and wash solids with ACN. Concentrate the filtrate and purify the residue by silica gel chromatography (2-4% (2 M ammonia in methanol) /DCM). Combine product fractions and concentrate *in vacuo* to a white foam. Yield: 12.5 g (86%). MS (ES) *m/z* 612 [M+1]⁺.

10

Preparation 10 (the amorphous form)

(R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol



Charge a 3-neck, 250 mL round bottom flask equipped with an addition funnel, nitrogen inlet, internal temperature probe and magnetic stirrer with methanol (57 mL) and cool in an ice bath. To the resulting solution, add acetyl chloride (20 mL, 281.03 mmol) slowly through an addition funnel. To the solution, add 5-((R)-1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)vinyl)-1H-indazole (7.1 g, 11.59 mmol) dissolved in methanol (40 mL) via addition funnel. After addition is complete, remove the ice bath, warm to RT and stir the mixture for 4 hours. Concentrate the reaction mixture *in vacuo* to a yellow foam. Dissolve the yellow foam in methanol (10 mL) and add slowly to a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (120 mL). Stir the mixture at RT for 30 minutes. Filter the mixture, wash the solid with water (100 mL), and dry under vacuum. Recrystallize the solid from

-9-

hot EA/methanol/hexanes to give the title compound as a white solid. Yield: 2.1 g (41%). MS (ES) m/z 444 $[M+1]^+$.

Example 1

5 (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol monohydrate Form 1:

A reaction vessel is purged with nitrogen and charged with (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol and a solvent mixture consisting of 11% water/acetonitrile. The resulting suspension
10 is heated to an internal temperature of 66- 68 °C producing a solution. The solution is cooled slowly to 56-58 °C, then seeded with a suspension of seed crystals in 11% water/acetonitrile mixture and stirred slowly. The reaction mixture is initially cooled down to 48-50 °C and then to 19-20 °C. The product is isolated by filtration in the presence of nitrogen stream with a relative humidity of at least 80 % passing through
15 the solid cake. The humidity level in the nitrogen stream is then subsequently changed to 40 % and the drying continued, resulting in the production of the title compound. Note that the seed crystal is similarly obtained as follows: A reaction vessel is purged with nitrogen and charged with (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol and a solvent mixture
20 consisting of 11% water/acetonitrile. The resulting suspension is heated to an internal temperature of 70 °C producing a solution. The solution is then cooled slowly, allowed to crystallize, filtered and dried. This compound is a potent inhibitor of FGFR and may have the advantageous properties relative to the prior form of superior solid handling properties on a large scale, ease of purification by crystallization, and
25 thermodynamic stability under conditions of pharmaceutical processing and storage.

The Compound of Example 1, XRPD

The XRPD pattern is collected using a PANalytical X'Pert™ Pro MPD PW3040 Pro diffractometer, equipped with a CuK α radiation ($\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$
30 (voltage: 45kV and amperage: 40 mW)) produced using an Optix long fine-focus source. The specimen is sandwiched between 3-micron thick films, analyzed in

-10-

transmission geometry, and rotated at 1 revolution per second to optimize orientation statistics. Prior to the analysis a silicon specimen (NIST standard reference material 640c) is analyzed to verify the position of the silicon 111 peak. One Panalytical pattern is analyzed for this material, and preferred orientation and particle statistic effects are assessed through comparison of the simulated XRPD pattern from single crystal analysis. An elliptically graded multilayer mirror is used to focus the Cu K α X-rays of the source through the specimen and onto the detector. Diffraction patterns are collected using a scanning position-sensitive detector (X'Celerator) located 240 mm from the specimen. Data are collected from 1.01 to 39.99 degree 2 θ with a step size of 0.017 degree 2 θ and a scan speed of 1.2 degree/min and with a 0.5 degree divergence slit and a 0.25 degree scattering slit. A beam-stop is used to minimize the background generated by air scattering. Soller slits are used for the incident and diffracted beams to minimize axial divergence. Observed peaks are shown in the Table 1. An intensity threshold of 5% is used.

Table 1. Observed peaks for the Compound of Example 1, XRPD .

2θ	d space (Å)	Intensity (%)
3.54 ± 0.10	24.975 ± 0.726	45
7.08 ± 0.10	12.485 ± 0.179	10
10.62 ± 0.10	8.328 ± 0.079	9
12.51 ± 0.10	7.075 ± 0.057	78
13.00 ± 0.10	6.812 ± 0.053	37
13.60 ± 0.10	6.512 ± 0.048	16
14.18 ± 0.10	6.245 ± 0.044	13
14.65 ± 0.10	6.046 ± 0.041	100
14.97 ± 0.10	5.919 ± 0.040	29
15.49 ± 0.10	5.722 ± 0.037	16
16.24 ± 0.10	5.459 ± 0.034	35
16.59 ± 0.10	5.344 ± 0.032	24
17.06 ± 0.10	5.198 ± 0.030	26
17.76 ± 0.10	4.995 ± 0.028	20
18.49 ± 0.10	4.798 ± 0.026	9
19.16 ± 0.10	4.632 ± 0.024	68
20.37 ± 0.10	4.361 ± 0.021	44
21.67 ± 0.10	4.101 ± 0.019	8
21.89 ± 0.10	4.061 ± 0.018	8
22.17 ± 0.10	4.010 ± 0.018	22
23.02 ± 0.10	3.863 ± 0.017	54

24.33 ± 0.10	3.659 ± 0.015	15
25.25 ± 0.10	3.528 ± 0.014	27
25.93 ± 0.10	3.436 ± 0.013	49
26.16 ± 0.10	3.406 ± 0.013	16
26.77 ± 0.10	3.331 ± 0.012	10
27.23 ± 0.10	3.275 ± 0.012	15
28.25 ± 0.10	3.159 ± 0.011	10
28.59 ± 0.10	3.123 ± 0.011	11
29.56 ± 0.10	3.022 ± 0.010	13

Thus, a properly prepared sample of Example 1 may be characterized by X-ray diffraction pattern using CuK α radiation as having diffraction peaks (2-theta values) as described in Table 1, and in particular having peaks at 14.65 in
5 combination with one or more of the peaks at 3.54, 12.51, and 19.16; and more particularly having a peak at 14.65; with a tolerance for the diffraction angles of 0.1 degrees, more preferably 0.01 degrees.

Aberrant regulation of the FGF/FGFR pathway has been implicated in many forms of human malignancies. FGFRs and FGFs are often over-expressed in
10 numerous cancers, and their expression often correlates with poor prognosis. The activating mutations in the FGFR kinase domain have been found in several types of tumors, including breast, NSCLC, bladder, gastric, prostate, colon, and multiple myeloma. Genomic amplification of FGFR locus was also detected in many breast, gastric, and lung cancer patients. Over-expression of FGFRs or FGFs has also been
15 found in many different types of tumors such as bladder, multiple myeloma, prostate, and lung cancers. Other cancers that might benefit from FGFR family pathway inhibitor therapy include AML, liver cancer, melanoma, head and neck cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, renal cell cancer, glioblastoma, and testicular cancer. In addition to their roles in tumor formation and progression, FGFs and
20 FGFRs are also key regulators of angiogenesis, especially during tumor growth. The FGF/FGFR axis also plays an important role in augmenting other tumor stromal cells such as cancer associated fibroblasts. Up-regulation of FGFs also leads to resistance to anti-angiogenic and other chemo-therapies. Finally, small molecule inhibitors of FGFRs have demonstrated anti-tumor activities in several preclinical tumor models
25 and are being explored in the clinic. Taken together, the FGF/FGFR pathway is

-12-

essential to several important cellular processes in cancer cells. For these reasons, therapies based on targeting FGFRs and/or FGF signaling may affect both the tumor cells directly and tumor angiogenesis.

Preparation 10 is tested essentially as described below in the following assays:

- 5 FGFR1 Enzyme Assay (Filter Binding), the FGFR3 Enzyme Assay (Filter Binding), FGF9 induced p-ERK in RT-112 cell based assay (in the presence of BSA), and the AlphaScreen SureFire Detection of ERK phosphorylation (Thr202/Tyr204) in Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) cell based assays. These assays demonstrate that Preparation 10 is an FGFR family pathway inhibitor and has anti-
- 10 cancer activity. Thus, results with the amorphous form of (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-Dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol are indicative of results with the compound of the present invention. Crystal forms of the compound are still advantageous because they may offer the properties relative to the prior form of superior solid handling properties on a large scale, ease of purification
- 15 by crystallization, and thermodynamic stability under conditions of pharmaceutical processing and storage.

FGFR1 and FGFR3 Enzyme Assay (Filter Binding)

- FGFR1 or FGFR3 kinase (0.15 ng/ μ L human FGFR1 or 0.32 ng/ μ L human
- 20 FGFR3) is incubated in 50 μ L of a buffer containing 10 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethane-sulfonic acid (HEPES) pH 7.5, 8 mM tris(hydroxymethyl)aminomethane (Tris-HCl), pH 7.5, 5.0 mM dithiothreitol (DTT), 10.0 μ M adenosine triphosphate (ATP), 10 mM MnCl_2 , 150 mM NaCl, 0.01% TRITON® X-100, 0.5 μ Ci ^{33}P -ATP, and 0.05 μ g/ μ L Poly(Glu-Tyr). The reaction is
- 25 carried out in a volume of 50 μ L at RT for 30 minutes and then quenched by adding 130 μ L of 10% H_3PO_4 . The reaction (120 μ L) is transferred to a 96 well 1.0 μ m glass fiber filter plate, incubated at RT for 20-30 minutes and then washed 3x on a TITERTEK® Zoom with 0.5% H_3PO_4 . Wells are air dried before addition of 40 μ L of MicroScintTM 20 (Packard) and then counted on a Wallac Micobeta counter. For
- 30 compound inhibition, the compound is provided as 10 mM stocks in dimethyl

-13-

sulfoxide (DMSO). The compound is serially diluted 1:3 in 20% DMSO to create a 10 point concentration-response curve and diluted 1:5 (20 μ M to 0.001 μ M final in 4% final DMSO concentration) into the reaction plate prior to addition of the reaction mixture in the filter plate to determine compound activity. Control wells contain 4% DMSO only while the baseline is established by control wells containing 0.1 M ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The percent inhibition values for each of the 10 concentrations are calculated from control wells on each plate and the 10-point concentration response data are subsequently analyzed using ActivityBase software (IDBS) using a 4-parameter logistic equation and absolute IC_{50} values estimated from the resulting curve fit. The FGFR1 and FGFR3 enzyme assays have Minimum Significant Ratios (MSR) for the estimated IC_{50} of 1.38 and 1.47, respectively. The IC_{50} results for Preparation 10 for FGFR1 and FGFR3 in these assays are estimated to be 0.0077 and 0.0064 μ M, respectively. This data demonstrates that Preparation 10 is a potent FGFR1 and FGFR3 enzyme inhibitor.

15

FGF9 induced p-ERK with BSA

Human RT112 bladder carcinoma cells are seeded at a density of 5,000 cells per well in 100 μ L RPMI 1640 (Gibco 11875-085) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS, Gibco 10082-147) and 1% of a penicillin/streptomycin solution (Gibco 15140-122) in CELLBIND® 96 well plates (Corning 3340) and incubated overnight at 37 °C. The next morning the growth medium is removed and replaced with 100 μ L RPMI 1640 supplemented with 20 mg/mL bovine serum albumin (BSA). After 3 hours of incubation at 37 °C, 20 μ L of 3x serially diluted compounds in RPMI 1640 with 20 mg/mL BSA in 6% DMSO are added to each well. This yielded a 10 point dose-response curve ranging from 10 – 0.005 μ M in 1% DMSO. The incubation is continued for 1 hour at 37 °C. The cells are stimulated with 50 μ L of a 50 μ g/mL FGF9 (R&D Systems 273-F9) solution in serum free RPMI to give a final concentration of 500 ng/mL FGF9. Cells are fixed by the addition of 30 μ L of a 25% formaldehyde solution in phosphate buffered saline (PBS) (3.7% formaldehyde final concentration), and incubated 30 minutes at RT. Cells are washed 3x with PBS,

30

-14-

followed by the addition of 100 μ L of cold methanol and incubated for 30 minutes at -20 °C. The methanol is removed and the cells are treated with PBS containing 0.1% TRITON® X-100 (PBST), washed 3x with PBS, and incubated 15 minutes at RT. Cells are then incubated overnight at 4 °C with gentle shaking in 50 μ L of a 1:400

5 dilution of the p-p44/42 MAPK primary antibody (Cell Signaling 9101S) in PBS supplemented with 2% BSA, 0.01% Phosphatase Inhibitor Cocktail 1 (Sigma P2850), 0.01% Phosphatase Inhibitor Cocktail 2 (Sigma P5726), and 0.01% Protease Inhibitor Cocktail (Sigma P8340). The next morning, plates are washed 2x with PBST and 2x with PBS, followed by a 1 hour RT incubation in the dark in 80 μ L of a 1:1000

10 dilution of the Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit IgG H+L secondary antibody (Invitrogen A11034) in PBS with 1% BSA and 0.1% of Phosphatase Inhibitor Cocktail 1, 0.01% Phosphatase Inhibitor Cocktail 2, and 0.01% Protease Inhibitor Cocktail. Cells are washed 3x with PBS, followed by the addition of 100 μ L of a 1:200 dilution of propidium iodide (PI) (Molecular Probe P-3566) in PBS and then

15 incubated in the dark for 1 hour. The p-ERK positive cells and total cells per well are identified with the ACUMEN EXPLORER™ (TTP LabTech Ltd) using optical filter 500-530 nm and 575-640 nm for Alexa 488 and PI, respectively. The total mean intensity for pERK/well using the Alexa 488 values is subsequently converted to percent inhibition using values obtained from MIN (10 μ M positive control

20 compound in DMSO) and MAX (DMSO alone) controls run on the same plate. The percentage inhibition values and the 10-point concentration response data are subsequently analyzed using a 4-parameter sigmoidal dose response equation and relative IC₅₀ values are estimated from the resulting curve. The FGF9 induced p-ERK with BSA assay has a Minimum Significant Ratio (MSR) for the estimated IC₅₀ of

25 2.7. The IC₅₀ for Preparation 10 in this assay is estimated to be 0.0004 μ M. This data demonstrates that Preparation 10 is a potent inhibitor of FGF9 induced ERK phosphorylation in human cancer cells.

-15-

AlphaScreen SureFire Detection of ERK phosphorylation (Thr202/Tyr204) in Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC)

The effect of compound on the inhibition of FGF receptor 1 is measured by monitoring the phosphorylation of ERK (pERK) in response to basic-Fibroblast growth factor (b-FGF) stimulation in Human Umbilical Endothelial cells (HUVEC). The levels of pERK formed are measured using the ALPHASCREEN® SUREFIRE® system (TGR Biosciences, TGRES50K). This is a homogeneous assay format utilizing the immuno-sandwich capture of the phosphorylated analyte followed by detection using antibody-coated ALPHASCREEN® beads (Perkin Elmer) to generate an amplified signal.

HUVEC cells are recovered and maintained in growth medium consisting of endothelial cell basal medium (Clonetics, CC-3132) supplemented with 10% FBS 0.4% bovine brain extract 0.1% hydrocortisone, 0.1% gentamicin sulfate amphotericin-B, and 0.1% epidermal growth factor, human recombination until passage 7. For the assay, cells are harvested by standard procedures and then counted. Cells (20,000/well) are plated in 100 µL of growth medium into 96 well Poly-D-Lysine coated plates (BD, 354640). Plates are incubated overnight at 37 °C, 5% CO₂.

On the day of the assay, cells are serum starved in 100 µL EBM (endothelial cell basal) medium containing 1.5% FBS and 20 mg/mL BSA for 3 hours at 37 °C, 5% CO₂, then treated with 20 µM of 3x serially diluted compound in starvation medium for 1 hour at 37 °C. This yielded a 10 point concentration-response curve ranging from 10-0.005 µM in 1% DMSO. After 1 hour compound treatment, cells are stimulated with 50 µL b-FGF (Sigma, F0291, final b-FGF concentration 50 ng/mL) at 37 °C for 15 minutes. In the wells containing cells and 50 µL stimulator b-FGF yields MAX signal, and cells with 10 µM positive control compound and 50 ul stimulator b-FGF as MIN. The medium then is removed and 50 µL of 1x SUREFIRE® Lysis Buffer (TGR Biosciences SUREFIRE® Kit component) is added/well and incubation continued at RT for 10 minutes with gentle shaking. For pERK detection, 6 µL lysate and 10 µL reaction mixture (60 parts reaction buffer/10 parts activation buffer/0.6 part each of donor and acceptor beads, Perkin Elmer, 6760617R) are transferred to a 384

-16-

well proxiplate (Perkin Elmer, 6006280). The plate is sealed and incubated at RT for 2 hours with gentle shaking and then read on Perkin Elmer EnVision plate reader equipped with a TurboModule using standard ALPHASCREEN® settings (Ex_{680nm} and Em_{520-620nm}). The emission data is converted to percent inhibition determined from MAX (DMSO alone) and MIN (10 μ M positive control compound in DMSO) controls on each plate and ten-point compound concentration data are then fit to a four-parameter logistic equation using ACTIVITYBASE® 4.0 and the IC₅₀ is estimated. The ALPHASCREEN® SUREFIRE® Detection of ERK phosphorylation ((Thr202/Tyr204) assay has a Minimum Significant Ratio (MSR) for the IC₅₀ of 2.1.

10 The IC₅₀ of Preparation 10 in this assay is estimated to be 0.0006 μ M. This data demonstrates that Preparation 10 is a potent inhibitor of bFGF induced ERK phosphorylation in Human Umbilical Endothelial cells.

The compound of the present invention is preferably formulated as a pharmaceutical composition administered by a variety of routes. Most preferably,

15 such compositions are for oral or intravenous administration. Such pharmaceutical compositions and processes for preparing same are well known in the art. *See, e.g.*, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (D. Troy, *et al.*, eds., 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

20 The compound of the present invention is generally effective over a wide dosage range. For example, dosages per day normally fall within the range of about 0.5 to about 100 mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, and

25 therefore the above dosage range is not intended to limit the scope of the invention in any way. It will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and

30 response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms.

-17-

We Claim:

1. A compound which is crystalline ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol.
- 5 2. The compound according to claim 1 which is crystalline ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol monohydrate.
3. The compound according to claim 1 or claim 2, which is isolated.
- 10 4. The compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the compound is characterized by the X-ray powder diffraction pattern (Cu radiation, $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$) comprising a peak at 14.65.
- 15 5. The compound according to claim 4, further comprising a peak at 3.54 ($2\theta \pm 0.1^\circ$).
6. The compound according to claim 4 or claim 5, further comprising a peak at 12.51 ($2\theta \pm 0.1^\circ$).
- 20 7. The compound according to any one of claims 4 to 6, further comprising a peak at 19.16 ($2\theta \pm 0.1^\circ$).
8. A pharmaceutical composition comprising the compound as in any one of
- 25 the preceding claims in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/053798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/4439 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARM INC [US]; BHAGWAT SHRIPAD S [US]; SATOH YOSHITAKA [US]; S) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1,22,31,50	1-8
X,P	WO 2010/129509 A1 (LILLY CO ELI [US]; CHEN DAOHONG [US]; LI HONG-YU [US]; ZHAO GENSHI [US]) 11 November 2010 (2010-11-11) cited in the application the whole document	1-8

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2011

Date of mailing of the international search report

20/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/053798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210137	A2	07-02-2002	AU 7908901 A 13-02-2002
		AU 2001279089 B2	02-02-2006
		CA 2417650 A1	07-02-2002
		EP 1313711 A2	28-05-2003
		JP 2004513882 A	13-05-2004
		NZ 524045 A	30-07-2004
		WO 0210137 A2	07-02-2002
		ZA 200300886 A	09-03-2005

WO 2010129509	A1	11-11-2010	TW 201105652 A 16-02-2011
		US 2010286209 A1	11-11-2010
		WO 2010129509 A1	11-11-2010

((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-DICLOROPIRIDIN-4-IL)ETOXI)-1H-INDAZOL-3-IL)VINIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)ETANOL CRISTALINO

CAMPO DE LA INVENCION

5 El factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) ha sido reconocido como un mediador importante de muchos procesos fisiológicos, tales como morfogénesis durante el desarrollo y angiogénesis. La familia del receptor del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR) consiste de
10 cuatro miembros (FGFR1-FGFR4), los cuales son glicoproteínas compuestas de dominios similares a inmunoglobulina extracelular (Ig), una región hidrofóbica de la transmembrana y una parte citoplásmica que contiene un dominio de tirosina cinasa. El enlace de FGF conduce a
15 dimerización de FGFR, seguido por autofosforilación del receptor y activación de trayectorias de señalización corriente abajo. La activación del receptor es suficiente para el reclutamiento y activación de patrones de señalización corriente abajo específicos que participan en
20 la regulación de diversos procesos tales como crecimiento celular, metabolismo celular y supervivencia celular. De este modo, la trayectoria de señalización FGF/FGFR tiene efectos pleyotrópicos en muchos procesos biológicos críticos a la proliferación de células tumorales,
25 migración, invasión y angiogénesis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los vinyl indazoles se conocen en la técnica para el tratamiento de cáncer. Véase por ejemplo, los documentos WO200210137 y WO2003101968. Los inhibidores de FGFR también
5 se conocen en la técnica. Véase por ejemplo, el documento WO2002022598.

El documento PCT/US2010/033487 describe una forma amorfa de (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol que
10 es pobremente cristalina y es útil como un inhibidor de FGFR.

15

20

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol cristalino que es un potente
5 inhibidor de FGFR y puede ofrecer las propiedades ventajosas con relación a la forma previa de propiedades superiores de manejo de sólidos a gran escala, facilidad de purificación por cristalización, y estabilidad termodinámica bajo condiciones de procesamiento farmacéutico y almacenaje. En
10 una modalidad, el ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol cristalino es la forma de monohidrato.

La presente invención también proporciona (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol cristalino caracterizado por
15 el patrón de difracción en polvo de rayos-X (radiación Cu, $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$) que comprende un pico a 14.65, y uno o más picos a 3.54, 12.51, o 19.16 ($2\theta \pm 0.1^\circ$).

La presente invención proporciona un método para
20 tratar cáncer en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer hepático, melanoma, cáncer de cabeza y
25 cuello, cáncer de tiroides, cáncer de células renales,

glioblastoma, y cáncer testicular en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto o sal de la presente invención.

5 Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o sal de la presente invención en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad particular la composición además comprende uno o
10 más de otros agentes terapéuticos.

 Esta invención también proporciona un compuesto o sal de la presente invención para uso en terapia. Adicionalmente, esta invención proporciona el uso de un compuesto o sal de la presente invención en la manufactura de
15 un medicamento para tratar cáncer. Adicionalmente, esta invención proporciona el uso de un compuesto o sal de la presente invención para uso en el tratamiento de cáncer. En particular, estos cánceres se seleccionan del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de
20 vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple AML, cáncer hepático, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de células renales, glioblastoma, y cáncer testicular. Más particularmente, los cánceres se
25 seleccionan del grupo que consiste de cáncer de mama,

cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer hepático, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, 5 cáncer de células renales, glioblastoma, y cáncer testicular. Más particularmente el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. Más particularmente el cáncer es cáncer gástrico. Más particularmente el cáncer es mieloma múltiple. Además, esta invención proporciona una 10 composición farmacéutica para tratar cáncer seleccionado a partir del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer hepático, melanoma, cáncer de 15 cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de células renales, glioblastoma, y cáncer testicular que comprende un compuesto o sal de la presente invención como un ingrediente activo.

Se entenderá por el lector experto que todos los 20 compuestos de la presente invención son capaces de formar sales. Los compuestos de la presente invención son aminas, y por consiguiente reaccionan con cualquiera de un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales sales de adición 25 de ácido farmacéuticamente aceptable y metodología común para

prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, Enero 1977.

Como se usa en la presente, el término "aislado" significa (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5dicloropiridin4il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol cristalino que es 99% puro.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados esencialmente como se ilustra en las preparaciones y ejemplos siguientes. El nombramiento de las siguientes preparaciones y ejemplos se hace usando la característica de nombramiento Estruct=Nombre en ChemDraw® Ultra 10.0.

15

Preparación 1

1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etanol

A un matraz de fondo redondo de 12L de 3 cuellos se agregó tetrahidrofurano (THF, 3 L) y diisopropilamina (DIPA, 315 mL, 2.24 mol) y se enfrió a -78 °C. Se agregó lentamente n-butilitio (1.6 M en hexanos, 1400 mL, 2.24 mol). Después que la adición se completó y la temperatura se ha ajustado a -78 °C se agregó lentamente una solución de 3,5-dicloropiridina (296.7 g, 2.00 mol) la cual inmediatamente forma una solución amarilla que cambia a una suspensión de

25

color óxido. Después que la adición se completó y la temperatura se ha ajustado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó lentamente acetaldehído (230 mL, 4.05 mol) en THF (600 mL). Se continuó agitando a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 3 horas, se removi6 el ba6o de
5 hiel6 seco y comenz6 a apagarse la reacci6n por la adici6n por goteo de cloruro de amonio acuoso saturado (1 L). La reacci6n se dej6 calentar a temperatura ambiente (RT) durante la noche con agitaci6n. Se diluy6 la mezcla con metil-terc-butil6ter (MTBE, 2 L), cloruro de amonio acuoso saturado (1
10 L) y agua (2 L). Se dividi6 y lav6 lo org6nico con cloruro de sodio acuoso saturado (salmuera). Se extrajo la fase acuosa con MTBE (1.5 L). Se combinaron las capas org6nicas, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron *in vacuo*. Se purific6 el residuo por cromatograf6a en gel de s6lice [25%
15 de acetato de etilo (EA) en hexanos] para dar el compuesto del t6tulo como un aceite rojo. Rendimiento: 352 g (90%). MS (ES) m/z 192 $[M+1]^+$.

Preparaci6n 2

(S)-1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etanol

20 Se separ6 la mezcla de estereois6meros obtenida en la Preparaci6n 1 en una columna CHIRALPAK® AD-H eluyendo con 90% de heptanos/10% de etanol. El pico 2 es el enanti6mero deseado. Para establecer la configuraci6n absoluta se disolvi6 una muestra del producto en CDCl_3 (concentraci6n
25 final 100 mg/mL). Se obtiene el dicro6ismo circular

vibracional (VCD) y espectro infrarrojo (IR) con una resolución de 4 cm⁻¹ usando un espectrómetro ChiralIR FT VCD (BioTools Inc ®) con una celda IR equipada con ventanas BaF₂ y una longitud de trayectoria de 100 mm. Se recolectó el VCD y IR por 6 horas con 150 µL de la muestra. Se presentaron los datos sin redondear o procesar datos adicionales. Se obtienen frecuencias vibracionales y absorción e intensidades de VCD optimizando el conformero de energía más baja por Gaussian al nivel B3PW91/6-31G** en un agrupamiento Linux, y se simula el espectro correspondiente usando una anchura de banda Lorentzian de 1 dicroísmo circular vibracional de 6 cm. Los análisis anteriores muestran el producto por ser el isómero-S. Rendimiento: 84.37 g (27%). MS (ES) *m/z* 192 [M+1]⁺.

Preparación 3

Metansulfonato de (S)-1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etilo

Se disolvió (S)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etanol (5.02 g, 26.14 mmol) en diclorometano (DCM, 100 mL) y se enfrió el matraz en un baño de hielo. Se agregó trietilamina (TEA, 3.5 mL, 25.11 mmol) seguido por la adición por goteo de cloruro de metansulfonilo (2.2 mL, 28.42 mmol). Se removió el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a RT. Después de 4 horas, la reacción se apagó con agua (100 mL) y las capas se separaron. Se extrajo la capa acuosa con DCM (50 mL) seguido por 20% de alcohol isopropílico (IPA)/cloroformo (50

mL). Se combinaron los extractos orgánicos, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron y concentraron *in vacuo*. Rendimiento: 7.15 g, (100%). MS (ES) m/z 270 $[M+1]^+$.

5

Preparación 4

4-Yodo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol

En un matraz de 3 cuellos de 1L equipado con barra agitadora magnética, manto de nitrógeno y sonda de temperatura interna se disolvió 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-
10 2H-pirano (34 g, 156 mmol) en acetonitrilo (ACN, 400 mL). Se agregó 4-yodopirazol (29.34 g, 149.74 mmol) seguido por carbonato de cesio (73.4 g, 223.02 mmol). Se agitó la mezcla a RT por 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de CELITE®, se lavó la torta de filtro con ACN y se concentró
15 lo filtrado a un aceite dorado. Se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 47.819 g (99%). MS (ES) m/z 323 $[M+1]^+$.

Preparación 5

5-(terc-Butildimetilsililoxi)-1H-indazol

20

Se cargó un recipiente de reacción de 10 L con N,N-dimetilformamida (DMF, 2.50 L), 5-hidroxiindazol (150.20 g, 1.12 mol) y 1H-imidazol (114.35 g, 1.68 mol). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se agregó terc-butildimetilclorosilano (253.16 g, 1.68 mol) durante 0.5 horas. Se agitó la mezcla a
25 18 °C por 3 horas. Se agregó agua (2.5 L) a la reacción

lentamente con un baño de hielo a 5 °C para mantener una temperatura interna a aproximadamente 20 °C. Se transfirió la mezcla a un embudo separador y se extrajo con EA (2 x 2.5 L). Se combinaron los extractos y lavaron con agua (3 x 2.5 L) y salmuera. Se secaron las soluciones orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y evaporaron a un aceite rojo. El aceite se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y eluyó con eluyente (0% a 30% EA en hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite anaranjado el cual cristaliza. Rendimiento: 300 g (100%). MS (ES) m/z 249 $[M+1]^+$.

Preparación 6

5-(terc-Butildimetilsililoxi)-3-yodo-1H-indazol

Se enfrió una solución de 5-(terc-butildimetilsililoxi)-1H-indazol (300.00 g, 1.21 mol) en DCM (4.00 L) a 10 °C en un recipiente de reactor enchaquetado de 10 L. A la solución resultante se agregó N-yodosuccinimida (298.89 g, 1.33 mol) en porciones durante 0.5 horas. Se agitó la mezcla a RT por 3 horas para dar conversión completa como se indica por espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS) y cromatografía de capa delgada (TLC). Se enfrió la mezcla a 10 °C y se apagó con agua (2.5 L). Se transfirió la mezcla a un embudo separador y se extrajo la capa acuosa en DCM (2.5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de tiosulfato

de sodio al 10% (5 L) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título como un sólido anaranjado. Rendimiento: 388 g (90%). MS (ES) m/z 375 $[M+1]^+$.

5

Preparación 7

5-(terc-Butildimetilsililoxi)-3-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

Se enfrió una solución de 5-(terc-butildimetilsililoxi)-3-yodo-1H-indazol (387.00 g, 1.08 mol) en DCM (2.50 L) y THF (1.00 L) a 10 °C en un recipiente de reactor enchaquetado de 10 L. A la mezcla resultante se agregó ácido metansulfónico (14.0 mL, 216.02 mmol), seguido por 3,4-dihidro-2H-pirano (296 mL, 3.24 mol) durante 0.5 horas, observando un ligero exoterma. Se agitó la mezcla a RT por 3 horas. Se enfrió la reacción a 10 °C y se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 L). Se diluyó la mezcla con agua (2 L) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 L) y salmuera. Se secó la mezcla orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se eluyó a través de una almohadilla de gel de sílice con eluyente (0 a 10% de EA/hexanos) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 150 g (31%). MS (ES) m/z 459 $[M+1]^+$.

25

Preparación 8

(E)-1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-3-(2-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol-5-ol

Se roció con nitrógeno una mezcla de 5-(terc-butildimetilsililoxi)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (14 g, 30.54 mmol) en DMF (150 mL) en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL equipado con agitador magnético, sonda de temperatura, y condensador con septo por 10 minutos. A la solución resultante se agregó tributilamina (TBA, 6.7 g, 36.1 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (7.0 g, 43.18 mmol) y se continuó rociando por 10 minutos. A la mezcla resultante se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.45 g, 0.63 mmol) y se continuó rociando por unas 0.5 horas adicionales. Se calentó la mezcla a 95-100 °C por 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción por debajo de 40 °C y se cargó con 4-yodo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol (9.8 g, 30.42 mmol). A la mezcla resultante se agregó octahidrato hidróxido de bario (19.3 g, 60.3 mmol) y agua (13 mL) y se continuó rociando por 10 minutos. Se agregó complejo de DCM de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (1.3 g, 1.56 mmol) a la reacción y se continuó agitando 0.5 horas. Se calentó la mezcla a 95 °C bajo nitrógeno por 3 horas. Se diluyó la mezcla con EA y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se lavó la almohadilla con salmuera

(400 mL) y se separaron las capas filtradas. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se extrajeron las capas acuosas combinadas con EA. Se combinaron las soluciones orgánicas y concentraron a un aceite marrón. Se disolvió el aceite en DCM
 5 (100 mL) y se agregó a una almohadilla de gel de sílice. Se eluyó la almohadilla con eluyente (50% de EA en hexanos seguido por 70% de EA en hexanos) para proporcionar un aceite ligeramente marrón. Se trituró con MTBE (100 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.
 10 Rendimiento: 5 g (37%). MS (ES) m/z 439 $[M+1]^+$.

Preparación 9

5-((R)-1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etoxi)-1-(tetrahydro-2H-
 piran-2-il)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-
 15 iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol

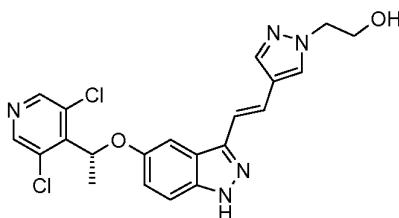
En un matraz de fondo redondo de 250 mL de 3
 cuellos equipado con una sonda de temperatura interna,
 condensador a reflujo, manto de nitrógeno y barra agitadora
 magnética, se sometió a suspensión (E)-1-(tetrahydro-2H-
 20 piran-2-il)-3-(2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-
 pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol-5-ol (10.0 g, 22.83 mmol) y
 carbonato de cesio (7.88 g, 23.94 mmol) en ACN (92 mL) y se
 calentó a 60 °C. A la suspensión, se agregó metansulfonato de
 (S)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etilo (7.03 g, 26.02 mmol) y
 25 se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a

RT, se filtró y lavaron los sólidos con ACN. Se concentró lo filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (2-4% (2 M amoníaco en metanol)/DCM). Se combinaron las fracciones del producto y concentraron *in vacuo* a una
 5 espuma blanca. Rendimiento: 12.5 g (86%). MS (ES) m/z 612 $[M+1]^+$.

Preparación 10 (la forma amorfa)

(R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol

10



15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL de 3
 cuellos, equipado con un embudo adicional, entrada de
 nitrógeno, sonda de temperatura interna y agitador magnético
 con metanol (57 mL) y se enfrió en un baño de hielo. A la
 solución resultante, se agregó cloruro de acetilo (20 mL,
 20 281.03 mmol) lentamente a través de un embudo adicional. A la
 solución, se agregó 5-((R)-1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-
 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-((E)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-
 piran-2-iloxi)etil)-1H-pirazol-4-il)vinil)-1H-indazol (7.1 g,
 11.59 mmol) disuelto en metanol (40 mL) vía embudo de
 25 adición. Después que la adición se completó, se removió el

baño de hielo, se calentó a RT y se agitó la mezcla por 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo* a una espuma amarilla. Se disolvió la espuma amarilla en metanol (10 mL) y se agregó lentamente a una solución saturada de bicarbonato de sodio (120 mL). Se agitó la mezcla a RT por 30 minutos. Se filtró la mezcla, el sólido se lavó con agua (100 mL), y secó bajo vacío. Se recrystalizó el sólido de EA/metanol/hexanos caliente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 2.1 g (41%). MS (ES) *m/z* 444 [M+1]⁺.

Ejemplo 1

(R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol Forma de monohidrato 1:

Un recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y cargó con (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol y una mezcla de solvente que consiste de 11% de agua/acetonitrilo. La suspensión resultante se calentó a una temperatura interna de 66- 68 °C produciendo una solución. La solución se enfrió lentamente a 56-58 °C, después se sembró con una suspensión de cristales sembrados en 11% de una mezcla de agua/acetonitrilo y se agitó lentamente. La mezcla de reacción se enfrió inicialmente hasta 48-50 °C y después a

19-20 °C. El producto se aisló por filtración en la presencia de corriente de nitrógeno con una humedad relativa de al menos 80% pasando a través de la torta sólida. El nivel de humedad en la corriente de nitrógeno es entonces
5 subsecuentemente cambiado a 40% y el secado continúa, resultando en la producción del compuesto del título. Se observa que el cristal sembrado es similarmente obtenido como sigue: Un recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y cargó con (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-
10 il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol y una mezcla de solvente que consiste de 11% de agua/acetonitrilo. La suspensión resultante se calentó a una temperatura interna de 70 °C produciendo una solución. La solución es entonces enfriada lentamente, dejada cristalizar, filtrada y secada.
15 Este compuesto es un potente inhibidor de FGFR y puede tener las propiedades ventajosas relativas a la forma previa de propiedades superiores de manejo de sólidos a gran escala, facilidad de purificación por cristalización, y estabilidad termodinámica bajo condiciones de procesamiento farmacéutico
20 y almacenaje.

El Compuesto del Ejemplo 1, XRPD

Se recolectó el patrón de XRPD usando un difractómetro PANalytical X'Pert™ Pro MPD PW3040 Pro,
25 equipado con una radiación CuKα ($\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$) (voltaje: 45kV

y amperaje: 40 mW)) producida usando una fuente de enfoque fino larga Optix. El espécimen es intercalado entre películas de 3 micras de espesor, analizado en geometría de transmisión, y rotado a 1 revolución por segundo para optimizar las estadísticas de orientación. Previo al análisis, un espécimen de silicio (material de referencia estándar de NIST 640c) se analizó para verificar la posición del pico 111 de silicón. Se analizó un patrón analítico para este material, y se valoraron la orientación preferida y efectos estáticos de partícula a través de la comparación del patrón de XRPD simulado de análisis de cristal único. Se usó un espejo de capas múltiples de grado elíptico para enfocar los rayos-X de Cu Ka de la fuente a través del espécimen y sobre el detector. Los patrones de difracción se recolectaron usando un detector sensible a la posición de exploración (X'Celerator) localizado 240 mm del espécimen. Los datos son recolectados de 1.01 a 39.99 grados 2θ con un tamaño de etapa de 0.017 grados 2θ y una velocidad de exploración de 1.2 grado/min y con una apertura de divergencia de 0.5 grados y una apertura de dispersión de 0.25 grados. Se usó una parada de haz para minimizar el antecedente generado por dispersión de aire. Las ranuras de Soller se usaron para los haces incidentes y de difracción para minimizar la divergencia axial. Los picos observados se muestran en la Tabla 1. Se usó un umbral de intensidad de 5%.

Tabla 1. Picos observados para el Compuesto del
Ejemplo 1, XRPD

	$^{\circ}2\theta$	espacio d (Å)	Intensidad (%)
5	3.54 ± 0.10	24.975 ± 0.726	45
	7.08 ± 0.10	12.485 ± 0.179	10
	10.62 ± 0.10	8.328 ± 0.079	9
	12.51 ± 0.10	7.075 ± 0.057	78
	13.00 ± 0.10	6.812 ± 0.053	37
	13.60 ± 0.10	6.512 ± 0.048	16
10	14.18 ± 0.10	6.245 ± 0.044	13
	14.65 ± 0.10	6.046 ± 0.041	100
	14.97 ± 0.10	5.919 ± 0.040	29
	15.49 ± 0.10	5.722 ± 0.037	16
	16.24 ± 0.10	5.459 ± 0.034	35
	16.59 ± 0.10	5.344 ± 0.032	24
15	17.06 ± 0.10	5.198 ± 0.030	26
	17.76 ± 0.10	4.995 ± 0.028	20
	18.49 ± 0.10	4.798 ± 0.026	9
	19.16 ± 0.10	4.632 ± 0.024	68
	20.37 ± 0.10	4.361 ± 0.021	44
	21.67 ± 0.10	4.101 ± 0.019	8
20	21.89 ± 0.10	4.061 ± 0.018	8
	22.17 ± 0.10	4.010 ± 0.018	22
	23.02 ± 0.10	3.863 ± 0.017	54
	24.33 ± 0.10	3.659 ± 0.015	15
	25.25 ± 0.10	3.528 ± 0.014	27
	25.93 ± 0.10	3.436 ± 0.013	49

Tabla 1 cont.

$^{\circ}2\theta$	espacio d (Å)	Intensidad (%)
26.16 ± 0.10	3.406 ± 0.013	16
26.77 ± 0.10	3.331 ± 0.012	10
27.23 ± 0.10	3.275 ± 0.012	15
28.25 ± 0.10	3.159 ± 0.011	10
28.59 ± 0.10	3.123 ± 0.011	11
29.56 ± 0.10	3.022 ± 0.010	13

De este modo, una muestra apropiadamente preparada del Ejemplo 1 puede ser caracterizada por el patrón de difracción de rayos-X usando radiación CuK_{α} ya que tiene picos de difracción (valores 2-teta) como se describe en la Tabla 1, y en particular que tiene picos a 14.65 en combinación con uno o más de los picos a 3.54, 12.51, y 19.16; y más particularmente que tiene un pico a 14.65; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0.1 grados, más preferiblemente 0.01 grados.

La regulación aberrante de la trayectoria de FGF/FGFR ha estado implicada en muchas formas de malignidades humanas. Los FGFRs y FGFs son a menudo sobre-expresados en numerosos cánceres, y su expresión a menudo se correlaciona con mal pronóstico. La activación de mutaciones en el dominio cinasa de FGFR se ha encontrado en varios tipos de tumores, que incluyen mama, NSCLC, vejiga, gástrico, próstata, colon y

mieloma múltiple. La amplificación genómica del locus FGFR también se detectó en muchos pacientes con cáncer de mama, gástrico y de pulmón. La sobre-expresión de FGFRs o FGFs se ha encontrado en muchos tipos diferentes de tumores tales como cáncer de vejiga, mieloma múltiple, próstata y de pulmón. Otros cánceres que podrían beneficiarse de la terapia inhibidora de la trayectoria de la familia del FGFR incluyen AML, cáncer hepático, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer pancreático, cáncer de células renales, glioblastoma, y cáncer testicular. Además de sus papeles en la formación y progreso del tumor, los FGF y FGFRs también son reguladores clave de angiogénesis, especialmente durante el crecimiento del tumor. El eje FGF/FGFR también juega un papel importante en el aumento de otras células estromales del tumor tales como fibroblastos asociados a cáncer. La regulación ascendente de FGFs también conduce a resistencia a quimioterapias anti-angiogénicas y otras. Finalmente, los inhibidores de molécula pequeña de FGFRs han demostrado actividades anti-tumorales en varios modelos de tumor preclínicos y están siendo explorados en la clínica. Tomados en conjunto, la trayectoria FGF/FGFR es esencial a varios procesos celulares importantes en células de cáncer. Por estas razones, terapias basadas en la señalización de FGFRs/FGF objetivos puede afectar tanto las células tumorales directamente como de angiogénesis tumoral.

La Preparación 10 es probada esencialmente como se describe abajo en los siguientes ensayos: Ensayo de Enzima FGFR1 (Enlace de Filtro), el Ensayo de Enzima FGFR3 (Enlace de Filtro), p-ERK inducido por FGF9 en ensayo a base de células RT-112 (en la presencia de BSA) y la Detección AlphaScreen SureFire de fosforilación ERK (Thr202/Tyr204) en ensayos a base de células de las Células Endoteliales de la Vena Umbilical Humana (HUVEC). Estos ensayos demuestran que la Preparación 10 es un inhibidor de la trayectoria de la familia FGFR y tiene actividad anti-cancerígena. De este modo, resultados con la forma amorfa de (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-Dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol son indicativos de resultados con el compuesto de la presente invención. Formas cristalinas del compuesto son todavía ventajosas debido a que pueden ofrecer las propiedades relativas a la forma previa de propiedades superiores de manejo de sólidos a gran escala, facilidad de purificación por cristalización, y estabilidad termodinámica bajo condiciones de procesamiento farmacéutico y almacenaje.

20

Ensayo de Enzima FGFR1 y FGFR3 (Enlace de Filtro)

Se incubaba cinasa FGFR1 o FGFR3 (0.15 ng/μL de FGFR1 humano o 0.32 ng/μL de FGFR3 humano) en 50 μL de un amortiguador que contiene 10 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetan-sulfónico (HEPES) pH 7.5, 8 mM de

25

tris(hidroximetil)aminometano (Tris-HCl), pH 7.5, 5.0 mM de
ditiotreititol (DTT), 10.0 μ M de adenosina trifosfato (ATP),
10 mM de MnCl_2 , 150 mM de NaCl, 0.01% de TRITON® X-100, 0.5
 μ Ci de ^{33}P -ATP, y 0.05 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de Poly(Glu-Tyr). La reacción se
5 llevó a cabo en un volumen de 50 μL a RT por 30 minutos y
después se apagó agregando 130 μL de 10% de H_3PO_4 . La reacción
(120 μL) se transfirió a una placa de filtro de fibra de
vidrio de 1.0 μm de 96 cavidades, incubó a RT por 20-30
minutos y después se lavó 3x en un Zoom TITERTEK® con 0.5% de
10 H_3PO_4 . Las cavidades se secaron en aire antes de la adición de
40 μL de MicroScint™20 (Packard) y después se contaron en un
contador Wallac Micobeta. Para inhibición del compuesto, el
compuesto se proporcionó como pilas de 10 mM en dimetil
sulfóxido (DMSO). El compuesto es diluido serialmente 1:3 en
15 20% de DMSO para crear una curva de respuesta de
concentración de 10 puntos y se diluye 1:5 (20 μM a 0.001 μM
final en 4% de concentración final de DMSO) en la placa de
reacción previo a la adición de la mezcla de reacción en la
placa de filtro para determinar la actividad del compuesto.
20 Las cavidades de control contienen 4% de DMSO solamente
mientras la línea base se establece por cavidades de control
que contienen 0.1 M de ácido etilendiaminatetraacético
(EDTA). Los valores de porcentaje de inhibición para cada
una de las 10 concentraciones se calculan de las cavidades de
25 control en cada placa y los datos de respuesta de

concentración de 10 puntos son analizados subsecuentemente usando software ActivityBase (IDBS) usando una ecuación logística de 4 parámetros y se estiman los valores IC_{50} absolutos a partir del ajuste de curva resultante. Los
5 ensayos de enzima FGFR1 y FGFR3 tienen Relaciones Significantes Mínimas (MSR) para el IC_{50} estimado de 1.38 y 1.47, respectivamente. Los resultados IC_{50} para la Preparación 10 para FGFR1 y FGFR3 en estos ensayos son estimados por ser 0.0077 y 0.0064 μM , respectivamente. Estos datos demuestran
10 que la Preparación 10 es un inhibidor de enzima FGFR1 y FGFR3 potente.

p-ERK inducido por FGF9 con BSA

Se sembraron células de carcinoma de vejiga humana RT112 a una densidad de 5,000 células por cavidad en 100 μL
15 de RPMI 1640 (Gibco 11875-085) suplementadas con 10% de suero bovino fetal (FBS, Gibco 10082-147) y 1% de una solución de penicilina/estreptomicina (Gibco 15140-122) en placas de 96 cavidades CELLBIND® (Corning 3340) e incuban durante la noche a 37 °C. A la siguiente mañana el medio de crecimiento se
20 elimina y reemplaza con 100 μL de RPMI 1640 suplementado con 20 mg/mL de albúmina de suero bovino (BSA). Después de 3 horas de incubación a 37 °C, 20 μL de compuestos diluidos serialmente 3x en RPMI 1640 con 20 mg/mL BSA en 6% de DMSO se agregan a cada cavidad. Esto proporciona una curva de
25 respuesta de dosis de 10 puntos que varía desde 10 - 0.005 μM

en 1% de DMSO. La incubación se continúa por 1 hora a 37 °C. Las células son estimuladas con 50 µL de una solución FGF9 de 50 µg/mL (R&D Systems 273-F9) en RPMI libre de suero para dar una concentración final de 500 ng/mL de FGF9. Las células son
5 fijadas por la adición de 30 µL de una solución de formaldehído al 25% en salina amortiguada de fosfato (PBS) (3.7% de concentración final de formaldehído), e incubadas 30 minutos a RT. Las células son lavadas 3x con PBS, seguido por la adición de 100 µL de metanol frío e incuban por 30 minutos
10 a -20 °C. El metanol se elimina y las células son tratadas con PBS que contiene 0.1% de TRITON® X-100 (PBST), se lavan 3x con PBS, e incuban por 15 minutos a RT. Las células son entonces incubadas durante la noche a 4 °C con agitación vigorosa en 50 µL de una dilución 1:400 del anticuerpo
15 primario MAPK p-p44/42 (Señalización Celular 9101S) en PBS suplementado con 2% de BSA, 0.01% de Cóctel 1 Inhibidor de Fosfatasa (Sigma P2850), 0.01% de Cóctel 2 Inhibidor de Fosfatasa (Sigma P5726), y 0.01% de Cóctel Inhibidor de Proteasa (Sigma P8340). A la siguiente mañana, las placas son
20 lavadas 2x con PBST y 2x con PBS, seguido por incubación de 1 hora a RT en la oscuridad en 80 uL de una dilución 1:1000 de anticuerpo secundario H+L anti-conejo IgG de cabra Alexa Fluor 488 (Invitrogen A11034) en PBS con 1% de BSA y 0.1% de Cóctel 1 Inhibidor de Fosfatasa, 0.01% de Cóctel 2 Inhibidor de Fosfatasa, y 0.01% de Cóctel Inhibidor de Proteasa. Las
25

células se lavaron 3x con PBS, seguido por la adición de 100 μ L de una dilución 1:200 de yoduro de propidio (PI) (Sonda Molecular P-3566) en PBS y después incubadas en la oscuridad por 1 hora. Se identifican células positivas p-ERK y células
5 totales por cavidad con el ACUMEN EXPLORER™ (TTP LabTech Ltd) usando filtro óptico de 500-530 nm y 575-640 nm para Alexa 488 y PI, respectivamente. La intensidad media total para pERK/cavidad usando los valores Alexa 488 se convierten subsecuentemente a porcentaje de inhibición usando valores
10 obtenidos de corridas de control MIN (10 μ M de compuesto de control positivo en DMSO) y MAX (DMSO solo) en la misma placa. Los valores de porcentaje de inhibición y los datos de respuesta de concentración de 10 puntos son subsecuentemente analizados usando una ecuación de respuesta de dosis
15 sigmoidal de 4 parámetros y los valores IC₅₀ relativos son estimados a partir de la curva resultante. El p-ERK inducido por FGF9 con ensayo BSA tiene una Relación Significante Mínima (MSR) para el IC₅₀ estimado de 2.7. El IC₅₀ para la Preparación 10 en este ensayo se estima por ser 0.0004 μ M.
20 Estos datos demuestran que la Preparación 10 es un potente inhibidor de fosforilación ERK inducida por FGF9 en células de cáncer humano.

Detección por AlphaScreen SureFire de fosforilación
25 de ERK (Thr202/Tyr204) en Células Endoteliales de la Vena

Umbilical Humana (HUVEC)

El efecto del compuesto en la inhibición del receptor 1 de FGF se mide monitoreando la fosforilación de ERK (pERK) en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento del Fibroblasto básico en células Endoteliales Umbilicales Humanas (HUVEC). Los niveles de pERK formados se miden usando el sistema ALPHASCREEN® SUREFIRE® (TGR Biosciences, TGRES50K). Este es un formato de ensayo homogéneo utilizando la captura inmuno-intercalación del analito fosforilado seguido por detección usando perlillas ALPHASCREEN® (Perkin Elmer) recubiertas de anticuerpo para generar una señal amplificada.

Se recuperaron células HUVEC y mantuvieron en medio de crecimiento que consiste de medio basal de células endoteliales (Clonetics, CC-3132) suplementado con 10% de FBS 0.4% de extracto de cerebro bovino, 0.1% de hidrocortisona, 0.1% de anfotericina-B de sulfato de gentamicina y 0.1% de factor de crecimiento epidermal, recombinación humana hasta el pasaje 7. Para el ensayo, las células se recolectaron por procedimientos estándares y después se contaron. Las células (20,000/cavidad) se plaquearon en 100 µl de medio de crecimiento en placas recubiertas de Poli-D-lisina de 96 cavidades (BD, 354640). Las placas se incuban durante la noche a 37 °C, 5% de CO₂.

En el día del ensayo, las células son desprovistas

de suero en 100 μ L de medio EBM (célula endotelial basal) que contiene 1.5% de FBS y 20 mg/mL de BSA por 3 horas a 37 °C, 5% de CO₂, después son tratadas con 20 μ M de compuesto diluido serialmente 3x en medio de inanición por 1 hora a 5 37°C. Esto proporciona una curva de respuesta de concentración de 10 puntos variando de 10-0.005 μ M en 1% de DMSO. Después de 1 hora de tratamiento con compuesto, las células son estimuladas con 50 μ L de b-FGF (Sigma, F0291, concentración final de b-FGF 50 ng/mL) a 37 °C por 15 10 minutos. En las cavidades que contienen las células y 50 μ L de estimulador de b-FGF proporcionan la señal MAX, y células con 10 μ M de compuesto de control positivo y 50 μ L de estimulador b-FGF como MIN. El medio es entonces removido y se agregan/cavidad 50 μ L de amortiguador de Lisis 1x 15 SUREFIRE® (Componente de Kit TGR Biosciences SUREFIRE®) y la incubación continua a RT por 10 minutos con agitación vigorosa. Para detección de pERK, se transfieren 6 μ L de lisado y 10 μ L de mezcla de reacción (60 partes de amortiguador de reacción/10 partes de amortiguador de 20 activación/0.6 partes de cada una de las perillas donadoras y aceptoras, Perkin Elmer, 6760617R) a una proxiplaca de 384 cavidades (Perkin Elmer, 6006280). La placa se sella e incuba a RT por 2 horas con sacudimiento vigoroso y después se lee en el lector de placa Perkin Elmer EnVision equipado con un 25 TurboModule usando ajustes ALPHASCREEN® estándares (Ex_{680nm} y

Em_{520-620nm}). Los datos de emisión se convierten a porcentaje de inhibición determinado de controles MAX (DMSO solo) y MIN (10 μ M de compuesto de control positivo en DMSO) en cada placa y los datos de concentración de compuesto de diez puntos son entonces ajustados a una ecuación logística de cuatro parámetros usando ACTIVITYBASE® 4.0 y se estima el IC₅₀. La Detección ALPHASCREEN® SUREFIRE® del ensayo de fosforilación ERK ((Thr202/Tyr204) tiene una Relación Significante Mínima (MSR) para el IC₅₀ de 2.1. El IC₅₀ de la Preparación 10 en este ensayo se estima por ser 0.0006 μ M. Estos datos demuestran que la Preparación 10 es un potente inhibidor de fosforilación ERK inducida por bFGF en Células Endoteliales Umbilicales Humanas.

El compuesto de la presente invención es preferiblemente formulado como una composición farmacéutica administrada por una variedad de rutas. Muy preferiblemente, tales composiciones son para administración intravenosa u oral. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para prepararlas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo., REMINGTON: THE SCIENCE y PRACTICE OF PHARMACY (D. Troy, et al., eds., 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Los compuestos de la presente invención son en general efectivos sobre un amplio intervalo de dosificaciones. Por ejemplo, dosificaciones por día

normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras en otros casos dosis todavía más grandes pueden ser empleadas sin causar algunos efectos secundarios peligrosos, y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no se pretende para limitar el alcance de la invención en cualquier forma. Se entenderá que la cantidad del compuesto actualmente administrado será determinada por un especialista, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto actual o compuestos administrados, la edad, peso y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5 1. Un compuesto caracterizado porque es ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol cristalino.

 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es monohidrato de
10 ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol cristalino.

 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque es aislado.

15 4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto es distinguido por el patrón de difracción en polvo de rayos-X (radiación Cu, $\lambda = 1.54059 \text{ \AA}$) que comprende un pico a 14.65.

20 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque además comprende un pico a $3.54 (2\theta \pm 0.1^\circ)$.

 6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o reivindicación 5, caracterizado porque
25 además comprende un pico a $12.51 (2\theta \pm 0.1^\circ)$.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado porque además comprende un pico a 19.16 ($2\theta \pm 0.1^\circ$).

8. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a (R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dicloropiridin-4-il)etoxi)-1H-indazol-3-il)vinil)-1H-pirazol-1-il)etanol cristalino útil en el tratamiento de
5 cáncer.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Reply to Wr Op Due 05 Aug 2012

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2011/053798 ✓

International filing date (day/month/year)
29.09.2011 ✓

Priority date (day/month/year)
05.10.2010 ✓

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 A61K31/4439 A61P35/00

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY ✓

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

vanVoorst tot Voorst, M

Telephone No. +49 89 2399-8280



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2011/053798

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2011/053798

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

AD SECTION V:

- 1 The following document cited in the International Search Report is referred to in this communication.

D1 WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARM INC [US]; BHAGWAT SHRIPAD S [US]; SATOH YOSHITAKA [US]; S) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application
- 2 There exist a certain overlap between the compounds of the general formula disclosed in D1 and the present subject-matter, however, this document does not explicitly describe the compound ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol. Therefore the subject-matter according to claims 1-8 appears to meet the requirements of Article 33(2) PCT.
- 3 Closest prior art comprises the compounds disclosed in D1, which act as Jun N-terminal kinase inhibitors and are thus useful in the treatment of i.a. cancer. The problem to be solved was to provide crystalline ((R)-(E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy)-1H-indazol-3-yl)vinyl)-1H-pyrazol-1-yl)ethanol, a potent fibroblast growth factor receptor inhibitor, which offers advantageous properties, such as superior handling properties, ease of purification and thermodynamic stability.
Having regard to both the structure of the compounds exemplified and the pharmacological profile of the compounds disclosed in the prior art, it would appear, that this problem has been solved in an inventive manner, since the skilled person, faced with the problem defined above, would not have expected these activities from the compounds claimed, as demonstrated by the Applicant on pages 12-16 of the description.
Accordingly, the present subject-matter appears to comply with the requirements of Article 33(4) PCT.
- 4 No objections with regard to Article 33(4) PCT arise for claims 1-8.

AD SECTION VI:

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2010/129509	11.11.2010	04.05.2010	07.05.2009 04.02.2010

The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this written opinion. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the document could become relevant to assess whether claims 1-8 satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X19150 ✓	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2011/053798 ✓	International filing date (day/month/year) 29/09/2011 ✓	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/10/2010 ✓
Applicant ELI LILLY AND COMPANY ✓		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

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

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

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

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CRYSTALLINE

(R) - (E) - 2 - (4 - (2 - (5 - (1 - (3, 5-DICHLOROPYRIDIN-4-YL) ETHOXY) - 1H-INDAZOL-3-YL) VINYL) - 1
H-PYRAZOL-1-YL) ETHANOL AND ITS USE AS FGFR INHIBITOR

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

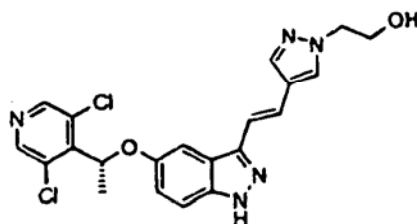
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/053798

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The present invention provides crystalline (R) - (E) - 2 - (4 - (2 - (5 - (1 - (3,5-dichloropyridin-4-yl)ethoxy) - 1H-indazol-3-yl)vinyl) - 1H-pyrazol-1-yl)ethanol useful in the treatment of cancer.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/053798

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/4439 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARM INC [US]; BHAGWAT SHRIPAD S [US]; SATOH YOSHITAKA [US]; S) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application claims 1,22,31,50	1-8
X,P	WO 2010/129509 A1 (LILLY CO ELI [US]; CHEN DAOHONG [US]; LI HONG-YU [US]; ZHAO GENSHI [US]) 11 November 2010 (2010-11-11) cited in the application the whole document	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

7 December 2011

Date of mailing of the international search report

20/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/053798

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
---	---------------------	----------------------------	---------------------

WO 0210137	A2	07-02-2002	AU 7908901 A	13-02-2002
			AU 2001279089 B2	02-02-2006
			CA 2417650 A1	07-02-2002
			EP 1313711 A2	28-05-2003
			JP 2004513882 A	13-05-2004
			NZ 524045 A	30-07-2004
			WO 0210137 A2	07-02-2002
			ZA 200300886 A	09-03-2005

WO 2010129509	A1	11-11-2010	TW 201105652 A	16-02-2011
			US 2010286209 A1	11-11-2010
			WO 2010129509 A1	11-11-2010