



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-31445

54. TÍTULO

FORMA TERMODINAMICA ESEABLE DE UNA SAL TOSILATO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/44 // A61P35/00

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 419.038 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

28/03/2007

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-031445- -00000-0000
Fec: 2007-04-24 16:52:30 Dep: 2020 NUSCREACIONES
Tm: 11 PATENTARIO
Ene: 378 FASE NACIONAL
Act: 471 PRESENTACION Folio: 111

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
República Federal de Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania

Domicilio: Leverkusen,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camvp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número **438.019** T.P **31.929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Alfons GRUNENBERG**
Gnoisenaustasse 15,
41536 Dormagen,
República Federal de Alemania

2. **Jana LENZ**
Benzstrasse 7,
42117 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2005/010119**

Fecha: **20 de septiembre de 2005**

Publicación Internacional No. **WO 2006/034787 A1**

Fecha: **6 de abril de 2006**

6

TÍTULO (54)

FORMA TERMODINÁMICA ESTABLE DE UNA SAL TOSILATO

7

Clasificación Internacional (51) **C07D 213/081**

A61K31/44
A61P35/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

29 de septiembre de 2004

(31) Número de Solicitud

04023130.0

9

Comprobante de pago No.: 07-18.380

Fecha: 5 de marzo de 2007

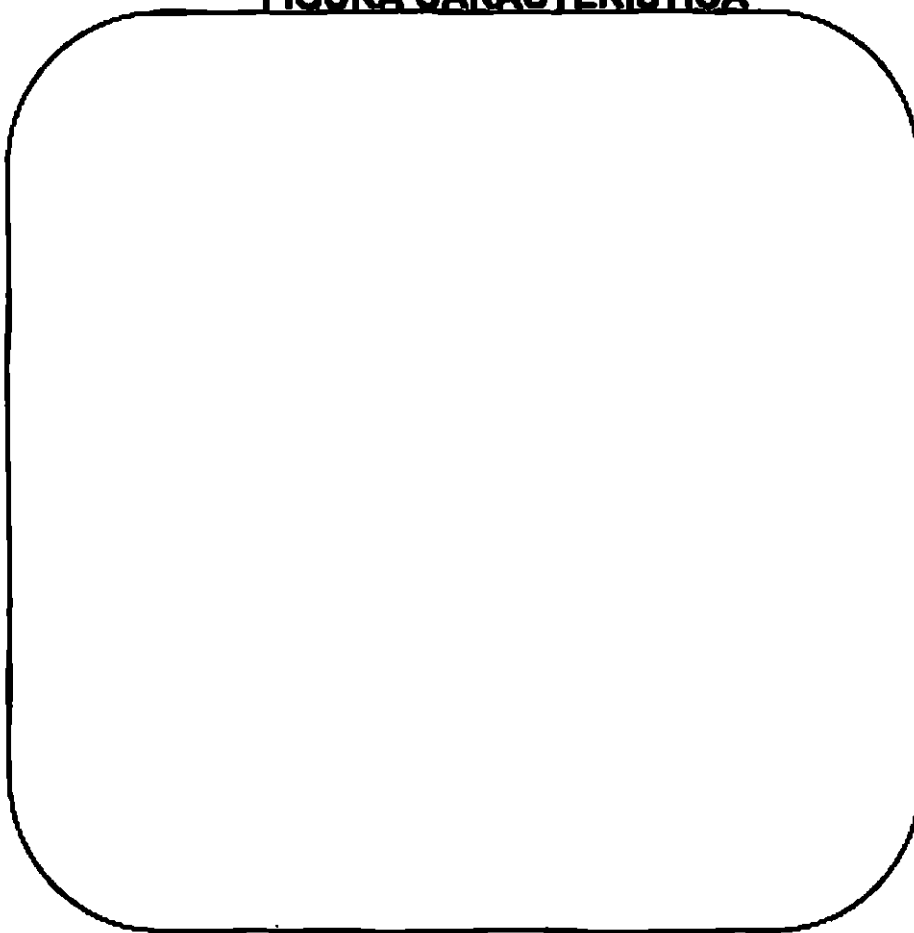
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/034797 A1**

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 40 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s) 6

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**



**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 46 N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51388 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent

application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and per el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 13555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 46 N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en mi orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de mi primero o segundo suplente, en su caso, podrá cesar la representación, en su orden, uno u otros según el caso, existiendo por el solo hecho de ejercerla, cuando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (autorizo) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o mi jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 13555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 46 N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Officer or a Consular Officer abroad; and in case of impediment, with the respective certificate. If any of the appointees were to be absent or impeded, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or the first or second alternate in their turn ceases, the representation shall cease, in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the more last or the least, as the case may be. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

o comprendiente a los siguientes asuntos: a) Obtención de
res de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el
no de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio,
u comerciales, nombres comerciales, esencias, nombres de
vino, variedades vegetales y denominaciones de origen; su
ovación, traspasso, cambio de nombre u domicilio, cancelación
luntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las
Punes de competencia desleal, protección del consumidor,
posiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial,
nalidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles,
penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados
con estos derechos; acciones y procesos que preservamos o se nos
presenten. Y para que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este mandado, transigir, conciliar, admitir los hechos
del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos
de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility
models and industrial designs, the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks, slogans, commercial
names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and
denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or
domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of
use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection
to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for
writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions
and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the
above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives without a
power of attorney.

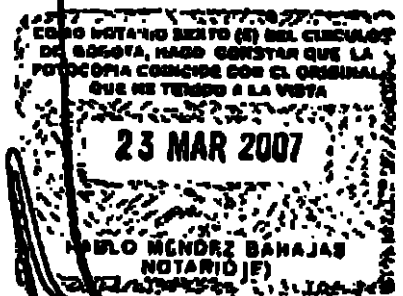
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature _____

[Handwritten signature]



6

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

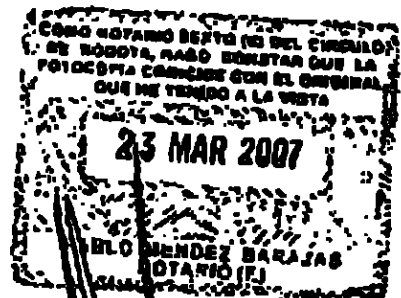
The Notary Public verifies that the company Bayer HealthCare AG, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature in black ink, enclosed within a hand-drawn oval.



7

URNr. 1085/2005

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

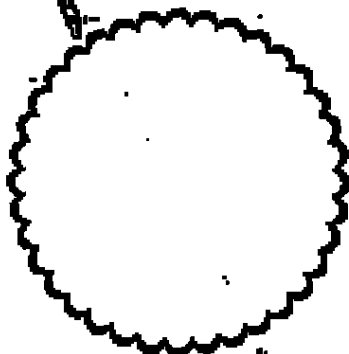
1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

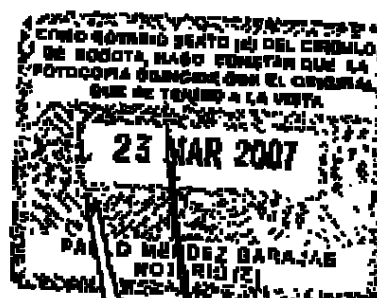
- bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar



8

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05.029.757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO FERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este document .

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores Después de examinar el registro comercial de Colombia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

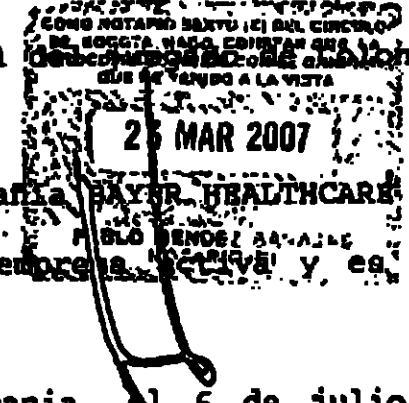
Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.



Eduardo Calado N.
Eduardo Calado N.
TRADUCTOR OFICIAL
COLO - ENL
Res. 541. Febrero 27 1976

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

402
JEFE DE LEGALIAJUNES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO DE LA
BOGOTA, HACIENDO CONSTAR QUE LA
Guillermo Leiva
Calzado Piquero
CONVINO EN LA PRESENZA DE LA
EL 25 JUL 2005 EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

13716 Calado

GUILLERMO LEIVA
BOGOTA D.C. 25 JUL 2005

COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO DE LA
BOGOTA, HACIENDO CONSTAR QUE LA
EL 23 MAR 2007 EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06 julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblaa notarial.

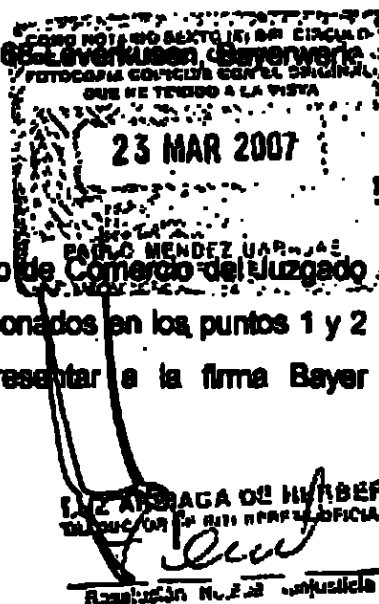
Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrenstein, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.



Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello

10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Fdo.: firma ilegible

Caliebe

Costas

(ilegible)

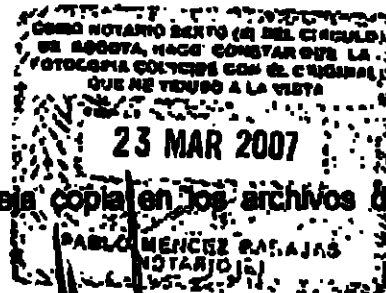
Total 38,28

Fdo.: Striewski

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1953



LUX ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
Resolución No. 549 de 2004

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

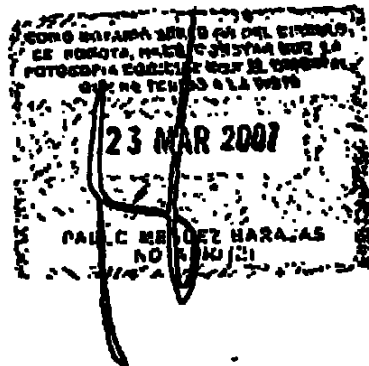
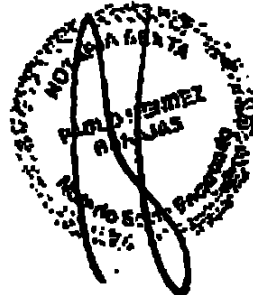
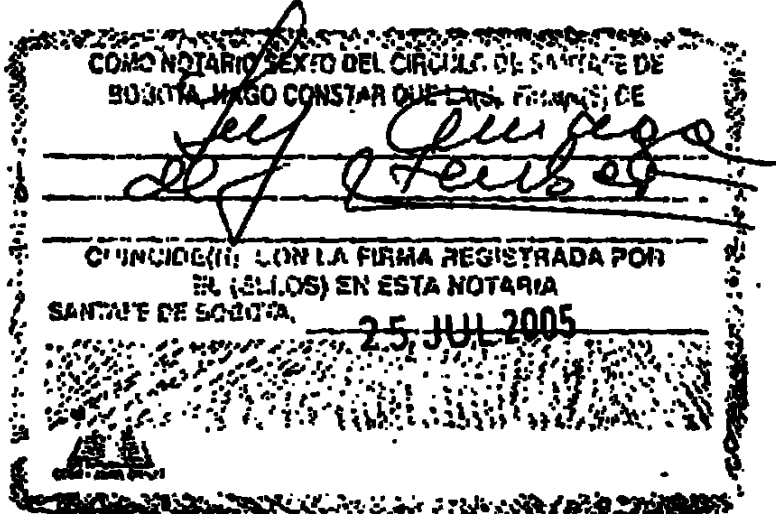
2005 JUL 25 P 12:13

1205
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175

Loz Amaga
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES NOTARIAS



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
6 April 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/034797 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/81 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/010119

(22) International Filing Date:
20 September 2005 (20.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04023130.0 20 September 2004 (29.09.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER
HEALTHCARE AG (DE/DE); 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): GRUNENBERG,
Alfred (DE/DE); Chemnitzer 15, 41530 Darmagen
(DE). LENZ, Jörn (DE/DE); Benzstr. 7, 42117 Wuppertal
(DE).

(74) Common Representative: BAYER HEALTHCARE
AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PK, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: THERMODYNAMICALLY STABLE FORM OF BAY 43-9006 TOsylATE

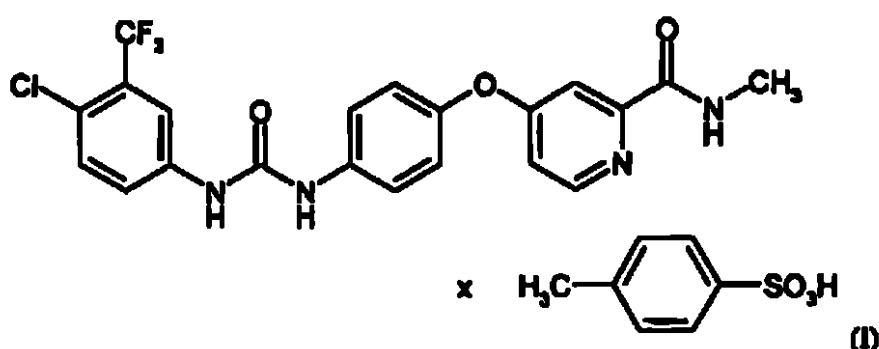
(57) Abstract: The present invention relates to a novel form, thermodynamically stable at room temperature, of the tosylate salt of
4-[4-[[[4-chloro-3-[(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenyl]-N-methylpyridine-2-carboxamide, to processes for
its preparation, to medicaments comprising it and to its use in the control of disorders.

WO 2006/034797 A1

Thermodynamically stable form of a tosylate salt

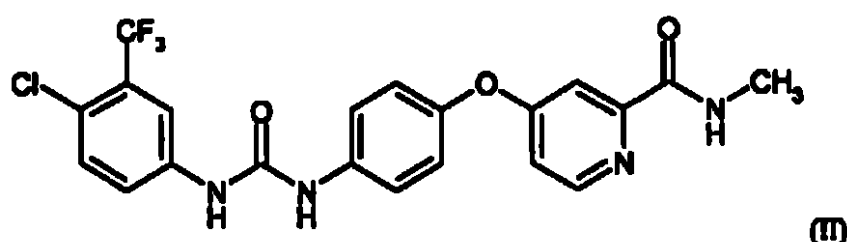
The present invention relates to a novel form, thermodynamically stable at room temperature, of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-*N*-methylpyridine-2-carboxamide, to processes for its preparation, to pharmaceutical compositions comprising it and to its use in the control of disorders. .

The tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-*N*-methylpyridine-2-carboxamide is mentioned in WO 03/068228 and WO 03/047579 and corresponds to the compound of the formula (I):



WO 03/068228 relates, inter alia, to the use of the compound of the formula (I) for the treatment of disorders in which angiogenesis plays an important role, for example in tumor growth. WO 03/047579 relates to arylureas in combination with cytotoxic or cytostatic compounds for the treatment of cancer.

The compound 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-*N*-methylpyridine-2-carboxamide is described in WO 00/42012 and corresponds to the compound of the formula (II):



The compounds and their salts, disclosed in WO 00/42012, for example tosylates, are described there as inhibitors of the enzyme Raf kinase and may be used for the treatment of disorders, for example cancer.

The compound of the formula (I) is prepared in the manner described in WO 00/42012. The compound of the formula (I) is prepared according to a general standard method for the preparation of tosylate salts, as described in example 1 of the working examples. In this method, the compound of the formula (I) is obtained in one crystal polymorph which is referred to hereinbelow as polymorph II.

5 Polymorph II has a transition point of 194°C and a characteristic X-ray diffractogram, IR spectrum, Raman spectrum, FIR spectrum and NIR spectrum (Tab. 1-6, Fig. 1-6). It has been found that polymorph II is metastable.

Surprisingly, two further polymorphs and two solvates of the compound of the formula (I) have been found. The compound of the formula (I) in the polymorph I melts under decomposition at 223-231°C, the compound of the formula (I) in the polymorph III melts at 187-190°C. The monomethanol solvate of the compound of the formula (I) contains 4.8% methanol and the monoethanol solvate of the compound of the formula (I) 6.7% ethanol. The inventive polymorph I of the compound of the formula (I) is thermodynamically stable at room temperature and is storage-stable even after processing via suspensions and is therefore particularly suitable for use in pharmaceutical formulations, for example suspensions or creams, but also in other preparations which are prepared via suspended active ingredient, for example in aqueous granulation or wet grinding.

10 15

The present invention provides the compound of the formula (I) in the polymorph I. The inventive use of the compound of the formula (I) in the stable polymorph I ensures that an undesired conversion to another polymorph and an associated change in the properties of the compound of the formula (I), for example solubility or bioavailability, are prevented. This increases the safety and quality of preparations comprising the compound of the formula (I) and the risk to the patient is reduced.

20

Polymorph I of the compound of the formula (I), in comparison to polymorph II, polymorph III, the ethanol and methanol solvate, has a clearly differentiable X-ray diffractogram, NIR spectrum, FIR spectrum and Raman spectrum (Fig. 2-6). The compound of the formula (I) in the polymorph I melts under decomposition at 223-231°C and is thus clearly differentiable from polymorph II (conversion point 194°C) and polymorph III (melting point 187-190°C). Unlike these solvent-free forms, the ethanol solvate of the compound of the formula (I) and the methanol solvate of the compound of the formula (I) have losses of mass in thermogravimetric analysis (TGA) of 6.7% and 4.8% respectively (Fig. 1).

25

The inventive compound of the formula (I) in the polymorph I is used in high purity in pharmaceutical formulations. For reasons of stability, a pharmaceutical formulation comprises the compound of the formula (I) mainly in the polymorph I and no significant fractions of another form, for example

30

of another polymorph or of a solvate of the compound of the formula (I). The pharmaceutical composition preferably contains more than 90 percent by weight, more preferably more than 95 percent by weight, of the compound of the formula (I) in the polymorph I related to the total amount of the compound of the formula (I) present in the composition.

5 Method for treatment:

The present invention further provides the use of the compound of the formula (I) in the polymorph I for the treatment of disorders. Preference is given to using it for the treatment of disorders which feature abnormal angiogenesis or hyperpermeability processes, bone marrow diseases, for example leukemia, or treatment of carcinoma, for example carcinoma of the lung, of the pancreas, of the thyroid gland, of the kidney or of the intestine, or for the treatment of carcinogenic cell growth.

The present invention further provides the use of the compound of the formula (I) in the polymorph I for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of disorders. Preference is given to using it for the treatment of disorders which feature abnormal angiogenesis or hyperpermeability processes, bone marrow diseases, for example leukemia, or treatment of carcinoma, for example carcinoma of the lung, of the pancreas, of the thyroid gland, of the kidney or of the intestine, or for the treatment of carcinogenic cell growth.

The compound of the formula (I) in the polymorph I of the present invention can be used to treat, modulate and/or prevent any disease or condition mediated by one or more cellular signal transduction pathways involving raf, VEGFR, PDGFR, p38, and/or fli-3 kinases.

20 The term "mediated" indicates, e.g., that the signaling molecule is part of the pathway which is aberrant or disturbed in the disease and/or condition.

While not wishing to be bound by any theory or mechanism of action, it has been found that compounds of the present invention possess the ability to modulate raf, VEGFR, PDGFR, p38, and/or fli-3 kinase activity. The methods of the present invention, however, are not limited to any particular mechanism or how the compounds achieve their therapeutic effect.

By the term "modulate," it is meant that the functional activity of the pathway (or a component of it) is changed in comparison to its normal activity in the absence of the compound. This effect includes any quality or degree of modulation, including, increasing, agonizing, augmenting, enhancing, facilitating, stimulating, decreasing, blocking, inhibiting, reducing, diminishing, antagonizing, etc.

By the phrase "kinase activity," it is meant a catalytic activity in which a phosphate from adenosine triphosphate (ATP) is transferred to an amino acid residue (e.g., serine, threonine, or tyrosine) in a protein substrate. A compound can modulate kinase activity, e.g., inhibiting it by directly competing with ATP for the ATP-binding pocket of the kinase, by producing a conformational change in the enzyme's structure that affects its activity (e.g., by disrupting the biologically-active three-dimensional structure), etc. Kinase activity can be determined routinely using conventional assay methods. Kinase assays typically comprise the kinase enzyme, substrates, buffers, and components of a detection system.

A disease or condition "mediated" by raf, VEGFR, PDGFR, p38, and/or fit-3 indicates that one of these receptors is a part of a signal transduction pathway that is involved in any aspect of the disease phenotype (e.g., where a defect in the receptor itself is involved in "causing" the disease; where stimulation of the receptor by its ligand induces cell motility, migration, and/or proliferation that produces a disease phenotype; where receptor stimulation or phosphorylation results in restenosis; any functional activity of raf, VEGFR, PDGFR, p38, and/or fit-3 that, when inappropriately expressed, results in a disease symptom and/or phenotype).

The term "treating" is used conventionally, e.g., the management or care of a subject for the purpose of combating, alleviating, reducing, relieving, improving the condition of, etc., of a disease or disorder.

Diseases and conditions that can be treated include any of those mentioned above and below, as well as:

Raf associated diseases include, e.g., cell-proliferation disorders, cancer, tumors, etc.;

VEGFR-2 associated diseases include, e.g., cancer, tumor growth, inflammatory diseases, rheumatoid arthritis, retinopathy, psoriasis, glomerulonephritis, asthma, chronic bronchitis, atherosclerosis, transplant rejection, conditions involving angiogenesis, etc.;

VEGFR-3 associated diseases include, e.g., cancer, corneal disease, inflamed cornea, corneal transplantation, lymphatic hyperplasia, conditions involving lymphangiogenesis, etc.;

PDGFR-beta associated diseases include, e.g., diseases or conditions characterized by cell proliferation, cell matrix production, cell movement, and/or extracellular matrix production. Specific examples, include, e.g., tumors, malignancies, cancer, metastasis, chronic myeloid

leukemia, inflammation, renal disease, diabetic nephropathy, mesangial proliferative glomerulonephritis, fibrotic conditions, atherosclerosis, restenosis, hypertension-related arteriosclerosis, venous bypass graft arteriosclerosis, scleroderma, interstitial pulmonary diseases, synovial disorders, arthritis, leukemias, lymphomas, etc;

- 5 Flt-3 associated diseases include, e.g., immune-related disorders, blood cell disorders, conditions involving hematopoietic cell development (e.g., T-cells, B-cells, dendritic cells, cancer, anemia, HIV, acquired immune deficiency syndrome, etc.

- p38 associated diseases include inflammatory disorders, immunomodulatory disorders, and other disorders that have been linked to abnormal cytokine production, especially TNF-alpha, or
10 abnormal MMP activity. These disorders include, but are not limited to, rheumatoid arthritis, COPD, osteoporosis, Crohn's disease and psoriasis.

- Methods of the present invention include modulating tumor cell proliferation, including inhibiting cell proliferation. The latter indicates that the growth and/or differentiation of tumor cells is reduced, decreased, diminished, slowed, etc. The term "proliferation" includes any process which
15 relates to cell growth and division, and includes differentiation and apoptosis. As discussed above, raf kinases play a key role in the activation of the cytoplasmic signaling cascade involved in cell proliferation, differentiation, and apoptosis. For example, studies have found that inhibiting c-raf by anti-sense oligonucleotides can block cell proliferation. Any amount of inhibition is considered therapeutic.

- 20 Methods of the present invention also include treating mammalian hyper-proliferative disorders. Hyper-proliferative disorders include but are not limited to solid tumors, such as cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid, parathyroid and their distant metastases. These disorders also include lymphomas, sarcomas, and leukemias.

- 25 Any tumor or cancer can be treated, including, but not limited to, cancers having one or more mutations in raf, ras, VEGFR, PDGFR, p38, and/or flt-3, as well as any upstream or downstream member of the signaling pathways of which they are a part. As discussed earlier, a cancer can be treated with a compound of the present invention irrespective of the mechanism which is responsible for it.

- 30 Cancers of any organ can be treated, including cancers of, but are not limited to, e.g., colon, pancreas, breast, prostate, bone, liver, kidney, lung, testes, skin, pancreas, stomach, colorectal cancer, renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, melanoma, etc.

Examples of breast cancer include, but are not limited to, invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, ductal carcinoma in situ, and lobular carcinoma in situ.

Examples of cancers of the respiratory tract include, but are not limited to, small-cell and non-small-cell lung carcinoma, as well as bronchial adenoma and pleuropulmonary blastoma.

- 5 Examples of brain cancers include, but are not limited to, brain stem and hypophthalmic glioma, cerebellar and cerebral astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, as well as neuroectodermal and pinal tumor.

- 10 Tumors of the male reproductive organs include, but are not limited to, prostate and testicular cancer. Tumors of the female reproductive organs include, but are not limited to, endometrial, cervical, ovarian, vaginal, and vulvar cancer, as well as sarcoma of the uterus.

Tumors of the digestive tract include, but are not limited to, anal, colon, colorectal, esophageal, gallbladder, gastric, pancreatic, rectal, small-intestine, and salivary gland cancers.

Tumors of the urinary tract include, but are not limited to, bladder, penile, kidney, renal pelvis, ureter, and urethral cancers.

- 15 Eye cancers include, but are not limited to, intraocular melanoma and retinoblastoma.

Examples of liver cancers include, but are not limited to, hepatocellular carcinoma (liver cell carcinomas with or without fibrolamellar variant), cholangiocarcinoma (intrahepatic bile duct carcinoma), and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.

- 20 Skin cancers include, but are not limited to, squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, malignant melanoma, Merkel cell skin cancer, and non-melanoma skin cancer.

Head-and-neck cancers include, but are not limited to, laryngeal, hypopharyngeal, nasopharyngeal, and/or oropharyngeal cancers, and lip and oral cavity cancer.

Lymphomas include, but are not limited to, AIDS-related lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoma of the central nervous system.

- 25 Sarcomas include, but are not limited to, sarcoma of the soft tissue, osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphosarcoma, and rhabdomyosarcoma.

Leukemias include, but are not limited to, acute or chronic, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute Lymphocytic Leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, hairy cell leukemia, undifferentiated AML, promyelocytic leukemia,

myelomonocytic leukemia, monocytic leukemia, or erythroleukemia, megakaryoblastic leukemia, etc.

In addition to inhibiting the proliferation of tumor cells, compounds of the present invention can also cause tumor regression, e.g., a decrease in the size of a tumor, or in the extent of cancer in the
5 body.

The present invention also relates to methods of modulating angiogenesis and/or lymphangiogenesis in a system comprising cells, comprising administering to the system an effective amount of a compound described herein. A system comprising cells can be an *in vivo* system, such as a tumor in a patient, isolated organs, tissues, or cells, *in vitro* assays systems
10 (CAM, BCE, etc), animal models (e.g., *in vivo*, subcutaneous, cancer models), hosts in need of treatment (e.g., hosts suffering from diseases having angiogenic and/or lymphangiogenic component, such as cancer), etc.

Inappropriate and ectopic expression of angiogenesis (e.g., abnormal angiogenesis) can be deleterious to an organism. A number of pathological conditions are associated with the growth of
15 extraneous blood vessels. These include, e.g., diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, psoriasis, retrolental fibroplasias, angiofibroma, inflammation, etc. In addition, the increased blood supply associated with cancerous and neoplastic tissue, encourages growth, leading to rapid tumor enlargement and metastasis. Moreover, the growth of new blood and lymph vessels in a tumor provides an escape route for renegade cells, encouraging metastasis and the consequence
20 spread of the cancer.

Methods of the present invention also relate to treating and/or preventing disorders or conditions associated with, or resulting from, vascular hyperpermeability.

For example, VEGF increases endothelial cell permeability. As a consequence, any condition which results in the release of VEGF, especially in higher than normal amounts, can be associated
25 with vascular hyperpermeability and its accompanying deleterious effects. The present invention, however, provides for the treatment or prevention of any condition or disorder associated with, or resulting from, vascular hyperpermeability, regardless of the mechanism of action.

Edema formation is a life-threatening complication of various diseases of the central nervous system, including head injury, tumors, stroke, hypoxia, and high altitude sickness. The underlying
30 cause of edema is vascular hyperpermeability. Compounds of the present invention can be utilized to treat and/or prevent vascular hyperpermeability, thereby treating and/or preventing edema, and the deleterious effects associated with it.

Other hyperpermeability conditions (or conditions that produce vascular hyperpermeability), include, but are not limited to, tissue edema (e.g., lung, kidney, brain, etc.), vasogenic brain edema, chronic inflammation, wound healing, ischemia, tumors, atherosclerosis, peripheral vascular disease, ascites, effusions, exudates, nephrotic edema, primary glomerular disease, peripheral artery disease, diabetic retinopathy, diabetic retinal disease, obstruction of respiratory airways during asthma and other pulmonary disorders, circulatory collapse in sepsis, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, etc.

Assays for vascular permeability can be done routinely, e.g., Heiss et al., *J. Clin. Invest.*, 98:1400-1408, 1996; Fischer et al., *Am. J. Physiol.*, 276(4 Pt 1):C812-20, 1999; Fischer et al., *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 279:C935-C944, 2000.

The compound of the formula (I) in the polymorph I of this invention also has a broad therapeutic activity to treat or prevent the progression of a broad array of diseases, such as inflammatory conditions, coronary restenosis, tumor-associated angiogenesis, atherosclerosis, autoimmune diseases, inflammation, certain kidney diseases associated with proliferation of glomerular or mesangial cells, and ocular diseases associated with retinal vessel proliferation. psoriasis, hepatic cirrhosis, diabetes, atherosclerosis, restenosis, vascular graft restenosis, in-stent stenosis, angiogenesis, ocular diseases, pulmonary fibrosis, obliterative bronchiolitis, glomerular nephritis, rheumatoid arthritis.

The present invention also provides for treating, preventing, modulating, etc., one or more of the following conditions in humans and/or other mammals: retinopathy, including diabetic retinopathy, ischemic retinal-vein occlusion, retinopathy of prematurity and age related macular degeneration; rheumatoid arthritis, psoriasis, or bullous disorder associated with subepidermal blister formation, including bullous pemphigoid, erythema multiforme, or dermatitis herpetiformis, rheumatic fever, bone resorption, postmenopausal osteoporosis, sepsis, gram negative sepsis, septic shock, endotoxic shock, toxic shock syndrome, systemic inflammatory response syndrome, inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis), Jarisch-Herxheimer reaction, asthma, adult respiratory distress syndrome, acute pulmonary fibrotic disease, pulmonary sarcoidosis, allergic respiratory disease, silicosis, coal worker's pneumoconiosis, alveolar injury, hepatic failure, liver disease during acute inflammation, severe alcoholic hepatitis, malaria (*Plasmodium falciparum* malaria and cerebral malaria), non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), congestive heart failure, damage following heart disease, atherosclerosis, Alzheimer's disease, acute encephalitis, brain injury, multiple sclerosis (demyelination and oligodendrocyte loss in multiple sclerosis), advanced cancer, lymphoid malignancy, pancreatitis, impaired wound healing in infection, inflammation and cancer, myelodysplastic syndromes, systemic lupus

- erythematous, biliary cirrhosis, bowel necrosis, radiation injury/ toxicity following administration of monoclonal antibodies, host-versus-graft reaction (ischemia reperfusion injury and allograft rejections of kidney, liver, heart, and skin), lung allograft rejection (obstructive bronchitis), or complications due to total hip replacement, and an infectious disease selected from tuberculosis, *Helicobacter pylori* infection during peptic ulcer disease, Chaga's disease resulting from *Trypanosoma cruzi* infection, effects of Shiga-like toxin resulting from *E. coli* infection, effects of enterotoxin A resulting from *Staphylococcus* infection, meningococcal infection, and infections from *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, cytomegalovirus, influenza virus, Theiler's encephalomyelitis virus, and the human immunodeficiency virus (HIV), papilloma, blastoglioma, Kaposi's sarcoma, melanoma, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer, squamous cell carcinoma, astrocytoma, head cancer, neck cancer, bladder cancer, breast cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, pancreatic cancer, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, leukemia, lymphoma, Hodgkin's disease, Burkitt's disease, arthritis, rheumatoid arthritis, diabetic retinopathy, angiogenesis, restenosis, in-stent restenosis, vascular graft restenosis, pulmonary fibrosis, hepatic cirrhosis, atherosclerosis, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, thrombotic microangiopathy syndromes, transplant rejection, psoriasis, diabetes, wound healing, inflammation, and neurodegenerative diseases, hyperimmune disorders, hemangioma, myocardial angiogenesis, coronary and cerebral collateral vascularization, ischemia, corneal disease, rubeosis, neovascular glaucoma, macular degeneration retinopathy of prematurity, wound healing, ulcer *Helicobacter* related diseases, fractures, endometriosis, a diabetic condition, cat scratch fever, thyroid hyperplasia, asthma or edema following burns, trauma, chronic lung disease, stroke, polyps, cysts, synovitis, chronic and allergic inflammation, ovarian hyperstimulation syndrome, pulmonary and cerebral edema, keloid, fibrosis, cirrhosis, carpal tunnel syndrome, adult respiratory distress syndrome, ascites, an ocular condition, a cardiovascular condition, Crow-Fukase (POEMS) disease, Crohn's disease, glomerulonephritis, osteoarthritis, multiple sclerosis, graft rejection, Lyme disease, sepsis, von Hippel Lindau disease, pompholyd, Paget's disease, polycystic kidney disease, sarcoidosis, thyroiditis, hyperviscosity syndrome, Osler-Weber-Rendu disease, chronic occlusive pulmonary disease, radiation, hypoxia, preeclampsia, menometrorrhagia, endometriosis, infection by *Herpes simplex*, ischemic retinopathy, corneal angiogenesis, *Herpes Zoster*, human immunodeficiency virus, parapoxvirus, protozoa, toxoplasmosis, and tumor-associated effusions and edema.

The present invention further provides a method for the prevention or treatment of diseases, especially of the aforementioned diseases, using an effective amount of the compound of the formula (I) in the polymorph I.

Combination with other pharmaceutical agents:

The compound of the formula (I) in the polymorph I of this invention can be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. This may be of particular relevance for the treatment of hyper-proliferative diseases such as cancer. In this instance, the compound of this invention can be combined with known cytotoxic agents, signal transduction inhibitors, with other anti-cancer agents, or with antiemetics, as well as with admixtures and combinations thereof.

In one embodiment, the compound of the formula (I) in the polymorph I of the present invention can be combined with cytotoxic anti-cancer agents. Examples of such agents can be found in the 11th Edition of the Merck Index (1996). These agents include, by no way of limitation, asparaginase, bleomycin, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamycin), epirubicin, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, hydroxyurea, ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifen, streptozocin, tamoxifen, thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

Other cytotoxic drugs suitable for use with the compounds of the invention include, but are not limited to, those compounds acknowledged to be used in the treatment of neoplastic diseases in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill). These agents include, by no way of limitation, aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine cladribine, busulfan, diethylstilbestrol, 2', 2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel, erythrohydroxynonyladenine, ethinyl estradiol, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, fludarabine phosphate, fluoxymesterone, flutamide, hydroxyprogesterone caproate, idarubicin, interferon, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, mitotane, paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoacetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustine, teniposide, testosterone propionate, thiotepa, trimethylmelamine, uridine, and vinorelbine.

In another embodiment, the compound of the formula (I) in the polymorph I of the present invention can be combined with antiemetics. Antiemetics suitable for use with the compounds of the invention include, but are not limited to, antihistamines, H₁ receptor blockers, 5-HT₃ antagonists, neuroleptics, anticholinergics, dopamine antagonists, serotonin antagonists, glucocorticoids or cannabinoids. These

agents include, by no way of limitation, meclozin, dimenhydrinato, phenothiazin derivatives (e.g. thiethylperazin, triflupromazin), benzamide or benzimidazolone derivatives (e.g. metoclopramid, bromoprid, domperidon), butyrophenones, scopolamin, pyridoxine, chlorphenoxamin, granisetron, ondansetron, tropisetron, and dexamethason. Preference is given to the antiemetics: granisetron, ondansetron, tropisetron, or dexamethason.

"Combination" mean for the purposes of the invention not only a dosage form which contains all the components (so-called fixed combinations), and combination packs containing the components separate from one another, but also components which are administered simultaneously or sequentially, as long as they are employed for the prophylaxis or treatment of the same disease.

The active ingredients of the combination according to the invention can be converted in a known manner into the usual formulations, which may be liquid or solid formulations. Examples are tablets, coated tablets, pills, capsules, granules, aerosols, syrups, emulsions, suspensions, solutions.

Since the combination according to the invention is well tolerated and in some cases is effective even in low dosages, a wide range of formulation variants is possible. Thus, one possibility is to formulate the individual active ingredients of the combination according to the invention separately. In this case, it is not absolutely necessary for the individual active ingredients to be taken at the same time; on the contrary, sequential intake may be advantageous to achieve optimal effects. It is appropriate with such separate administration to combine the formulations of the individual active ingredients, for example tablets or capsules, simultaneously together in a suitable primary packaging. The active ingredients are present in the primary packaging in each case in separate containers which may be, for example, tubes, bottles or blister packs. Such separate packaging of the components in the joint primary packaging is also referred to as a kit.

Further formulation variants which are suitable and preferred for the combination according to the invention are also fixed combinations. "Fixed combination" is intended here to mean pharmaceutical forms in which the components are present together in a fixed ratio of amounts. Such fixed combinations may be, for example, in the form of oral

solutions, but they are preferably solid oral pharmaceutical preparations, e.g. capsules or tablets.

Pharmaceutical compositions:

5 This invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compound of the formula (I) in the polymorph I of the present invention and methods of administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition of this invention.

A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment for the particular condition or disease.

10 The pharmaceutical compositions of the present invention are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of the compound of the formula (I) in the polymorph I of the present invention.

A pharmaceutically acceptable carrier is any carrier which is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of the active ingredient.

15 A pharmaceutically effective amount of compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular condition being treated.

The compound of the formula (I) in the polymorph I may be administered in a suitable manner, for example by the oral, parenteral, pulmonary, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival or otic route, or as an implant or stent.

20 For these application routes, the inventive compounds may be administered in suitable administration forms.

For oral administration, suitable administration forms are those which function according to the prior art and deliver the compound of the formula (I) in the polymorph I in a rapid and/or modified manner, for example tablets (noncoated or coated tablets, for example with coatings which are resistant to gastric juice or have retarded dissolution or are insoluble and which control the release of the

25

inventive compound), tablets which disintegrate rapidly in the oral cavity or films/wafers, films/lyophilizates, capsules (for example hard or soft gelatin capsules), sugar-coated tablets, granules, pellets, powders, suspensions or aerosols.

5 Parenteral administration can take place with avoidance of an absorption step (for example in an intravenous, intraarterial, intracardiac, intraspinal or intrathecal manner) or with inclusion of an absorption (for example in an intramuscular, subcutaneous, intracutaneous, percutaneous or intraperitoneal manner). Administration forms suitable for parenteral application include injection and infusion preparations in the form of suspensions, lyophilizates or sterile powders.

10 Suitable for the other administration routes are, for example, medicinal forms for inhalation (including powder inhalers, nebulizers), tablets for lingual, sublingual or buccal administration, films/wafers or capsules, suppositories, preparations for the ear or eye, vaginal capsules, aqueous suspensions (lotions, shaking mixtures), lipophilic suspensions, ointments, creams, transdermal therapeutic systems (for example patches), pastes, dusting powders, implants or stents.

15 The inventive compound may be converted to the application forms listed. This may take place in a known manner by mixing with inert, nontoxic, pharmaceutically suitable excipients. These excipients include carriers (for example, microcrystalline cellulose, lactose, mannitol), solvents (for example, liquid polyethylene glycols), emulsifiers and dispersants or wetting agents (for example, sodium dodecylsulfate, polyoxysorbitan oleate), binders (for example, polyvinylpyrrolidone), synthetic and natural polymers (for example, albumin), stabilizers (for example, antioxidants such as ascorbic acid),
20 dyes (for example, inorganic pigments such as iron oxides) and substances for masking flavors and/or odors.

The present invention further provides medicaments which comprise at least the compound of the formula (I) in the polymorph I, typically together with one or more inert, nontoxic, pharmaceutically suitable excipients, for example binders, fillers, etc, and to the use thereof for the aforementioned
25 purposes.

Dosage of the pharmaceutical compositions of the present invention:

Based upon standard laboratory techniques known to evaluate compounds useful for the treatment of any of the aforementioned disorders, by standard toxicity tests and by standard pharmacological assays for the determination of treatment of the conditions identified above in mammals, and by

comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the compounds of this invention can readily be determined for treatment of each desired indication. The amount of the active ingredient to be administered in the treatment of one of these conditions can vary widely according to such considerations as the particular compound and dosage unit employed, the mode of administration, the period of treatment, the age and sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition treated.

The total amount of the active ingredient to be administered can range from about 0.001 mg/kg to about 200 mg/kg, and preferably from about 0.1 mg/kg to about 50 mg/kg body weight per day. A unit dosage may preferably contain from about 5 mg to about 4000 mg of active ingredient, and can be administered one or more times per day. The daily dosage for oral administration will preferably be from 0.1 to 50 mg/kg of total body weight. The daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.1 to 10 mg/kg of total body weight. The daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.1 to 50 mg/kg of total body weight. The daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.1 to 50 mg/kg of total body weight. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 10 mg/kg administered between one to four times daily. The transdermal concentration will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.1 to 10 mg/kg. The daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.1 to 10 mg/kg of total body weight. Other dosages and amounts can be selected routinely.

Nevertheless, it may in some cases be advantageous to deviate from the amounts specified, depending on body weight, administration route, individual behavior toward the active ingredient, type of preparation and time or interval over which the administration is effected. For instance, less than the aforementioned minimum amounts may be sufficient in some cases, while the upper limit specified has to be exceeded in other cases. In the case of administration of relatively large amounts, it may be advisable to divide these into several individual doses over the day.

Process for preparing:

The invention further provides a process for preparing the compound of the formula (I) in the polymorph I, by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II, obtained as described in example 1, in an inert solvent at a temperature of, for example, from 50°C up to the reflux temperature of the solvent, preferably from 60 to 80°C, in the absence of crystals of a solvate of the compound of the formula (I), for example in the absence of crystals of the methanol solvate or the

ethanol, a mixture of both solvents or a mixture of both solvents with water, preferably a 1:1 mixture with water, and shaking or stirring at a temperature of from 50°C up to the reflux temperature of the solvent, preferably at from 60 to 80°C, in the absence of crystals of a solvate of the compound of the formula (I), for example in the absence of crystals of the methanol solvate or the ethanol solvate of the compound of formula (I), for up to one day. The crystals are cooled to from -30°C to room temperature, preferably from -25 to 10°C, isolated and dried. The compound of the formula (I) is thus obtained in the polymorph I. Most preferably isopropanol, ethylacetate or a mixture thereof is used as solvent.

Preference is likewise given to preparing the compound of the formula (I) in the polymorph I by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II, obtained as described in example 1, in methanol, ethanol, a mixture of both solvents or a mixture of both solvents with water, and shaking or stirring at a temperature of from 10°C up to the reflux temperature of the solvent, preferably at room temperature, for up to 1 day. The mixture is subsequently seeded with crystals of the compound of the formula (I) in the polymorph I and stirred or shaken, for example at room temperature, for from 1 hour to 14 days, preferably from 2 hours to 7 days. The crystals are isolated and dried. The compound of the formula (I) is thus obtained in the polymorph I. Most preferably isopropanol, ethylacetate or a mixture thereof is used as solvent.

Preference is likewise given to preparing the compound of the formula (I) in the polymorph I by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II, obtained as described in example 1, in an inert solvent apart from methanol and/or ethanol, preferably isopropanol, acetone, tetrahydrofuran, acetonitrile, ethyl acetate, toluene, or a mixture thereof and stirring or shaking at a temperature of from 10°C up to the reflux temperature of the solvent, preferably at from room temperature to 90°C, for up to 2 weeks, preferably from 1 day up to one week. If appropriate, the mixture is cooled to room temperature and the crystals are isolated and dried. The compound of the formula (I) is thus obtained in the polymorph I. Most preferably isopropanol, ethylacetate or a mixture thereof is used as solvent.

The compound of the formula (I) may likewise be prepared in the polymorph I by heating the compound of the formula (I) in the polymorph II to from 195 to 222°C, preferably from 195 to 215°C, for example at a heating rate of from 10°C to 30°C per minute, preferably from 15°C to 25°C per minute, and subsequently cooling to from 10°C to 30°C, preferably to room temperature, for example at a cooling rate of from 1°C to 4°C per minute, preferably from 1°C to 3°C per minute.

ethanol solution of the compound of formula (I), for up to one day. The mixture is cooled to from -10°C to room temperature, preferably from -25°C to 10°C, and the crystals are isolated and dried. The compound of the formula (I) is thus obtained in the polymorph I.

5 The invention likewise provides a process for preparing the compound of the formula (I) in the polymorph I, by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II, obtained as described in example 1, in an inert solvent at a temperature of, for example, from 10°C up to the reflux temperature of the solvent, preferably at room temperature, for up to one day. Subsequently, the mixture is seeded with crystals of the compound of the formula (I) in the polymorph I and stirred or shaken, for example at room temperature, for from 1 hour to 14 days, preferably from 2 hours to 10 7 days. The crystals are isolated and dried. The compound of the formula (I) is thus obtained in the polymorph I.

The invention likewise provides a process for preparing the compound of the formula (I) in the polymorph I, by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II, obtained as described in example 1, in an inert solvent until the desired degree of conversion is attained, preferably until 15 quantitative conversion to the polymorph I. If appropriate, crystals of the compound of the formula (I) in the polymorph I are added. The resulting crystals are isolated and, to remove solvent present, dried to constant weight at room temperature or at elevated temperature, for example from 40 to 80°C. The compound of the formula (I) is thus obtained in the polymorph I.

20 Effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II in an inert solvent means, that for example the compound of the formula (I) in the polymorph II is dissolved completely (solution) or only in part (suspension). The mixture can be, for example stirred or shaken.

Suitable inert solvents are lower alcohols, for example methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, or ketones such as acetone, or alkanes such as n-pentane, cyclopentane, n-hexane, cyclohexane, or tetrahydrofuran, or acetonitrile, or toluene, or ethyl acetate, 25 or mixtures of the solvents mentioned, or mixtures of the solvents mentioned with water. Preference is given to methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, acetone, tetrahydrofuran, acetonitrile, toluene, ethyl acetate, mixtures of the solvents mentioned or mixtures of the solvents mentioned with water. Isopropanol, ethylacetate or a mixture thereof are used most preferably as inert solvents.

30 Preference is given to preparing the compound of the formula (I) in the polymorph I by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II, obtained as described in example 1, in methanol,

The compound of the formula (I) in the polymorph II can be prepared by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II in an inert solvent, for example methanol. Filtration is effected after from 1 day to 1 week, and the product is dried and heat-treated at from 145 to 160°C for from 15 minutes to 1 hour. The compound of the formula (I) is thus obtained in the polymorph III.

- 5 The methanol solvate of the compound of the formula (I) can be prepared by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II in methanol. After 1 week, filtration is effected, and the product is dried and stored under a methanol atmosphere for from 5 hours to 1 week. The methanol solvate of the compound of the formula (I) is thus obtained with a methanol content of 4.8% by weight.

- 10 The ethanol solvate of the compound of the formula (I) can be prepared by effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II in ethanol. After 1 week, filtration is effected and the product is dried. The ethanol solvate of the compound of the formula (I) is thus obtained with an ethanol factor of 6.7 percent by weight.

The processes are generally carried out at atmospheric pressure. However, it is also possible to work at elevated pressure or at reduced pressure (for example in a range of from 0.5 to 5 bar).

- 15 The weight data in the tests and examples which follow are, unless stated otherwise, percentages by weight; parts are parts by weight. Solvent ratios, dilution ratios and concentration data of liquid/liquid solutions are based on each case on the volume.

Working examples

The thermograms were obtained using a DSC 7 or Pyris-1 differential scanning calorimeter and TGA 7 thermogravimetric analyzer from Perkin-Elmer. The X-ray diffractograms were registered in a Siemens transmission diffractometer. The IR, EPR, NMR and Raman spectra were recorded using IFS 66v (IR),
 5 IFS 28/N (NMR) and RFS 100 (Raman) Fourier spectrometers from Bruker.

Example 1: 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide tosylate in the polymorph II

903 g of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide, prepared as described in WO 00/42012, are initially charged in 2700 ml of ethanol. 451.7 g of p-toluenesulfonic acid monohydrate are dissolved in 1340 g of ethanol and added
 10 dropwise at room temperature. The suspension is stirred at room temperature for 1 hour, then filtered off with suction, and the residue is washed three times with 830 ml each time of ethanol. The drying is effected at 50°C under reduced pressure with supply of air. 1129.6 g of the title compound in the polymorph II are obtained.

Example 2: Preparation of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide tosylate in the polymorph I**Example 2.1**

5 mg of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are heated to 200°C at a heating
 20 rate of 20°C/min and subsequently cooled to room temperature at a cooling rate of 2°C/min. The sample is tested thermodynamically (DSC) and corresponds to the title compound in the polymorph I.

Example 2.2

75 mg of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in polymorph II are dissolved in 10 ml of ethanol/water (1:1) at approximately 30°C and filtered. The mixture is divided into two samples
 25 and sample A is crystallized in a refrigerator at +8°C and sample B in a freezer at -20°C. After vaporization of the solvent mixtures, the two crystals of sample A and B are tested thermodynamically (DSC). Both samples correspond to the title compound in the polymorph I.

Example 2.3

In each case 400 mg of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are suspended in a) 8 ml of methanol and b) in 8 ml of ethanol and each stirred at room temperature for 2 hours. The suspensions are each seeded with 2 mg of the title compound in the polymorph I and subsequently stirred at room temperature for 1 week. After filtration, the solid residues of the two samples are dried at room temperature. The residues are each tested thermoanalytically (DSC) and correspond to the title compound in the polymorph I.

Example 2.4

200 mg of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are suspended in 5 ml of ethanol/water (1:1 v/v) and stirred at room temperature for 2 hours. The suspension is seeded with 2 mg of the title compound in the polymorph I and subsequently stirred at room temperature for 1 week. After filtration, the solid residue is dried at room temperature. The residue is tested thermoanalytically (DSC) and corresponds to the title compound in the polymorph I.

Example 2.5

In each case 50 mg of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are admixed with in each case 2 ml of a) isopropanol, b) acetone, c) tetrahydrofuran, d) acetonitrile, e) ethyl acetate and f) toluene, and in each case stirred at room temperature for 6 days. In the case of c) tetrahydrofuran and f) toluene another 1 ml of the particular solvent is added. The suspensions are each filtered and the particular residues are dried at room temperature. The residues are each tested by X-ray diffractometry and correspond to the title compound in the polymorph I.

Example 2.6

200 mg of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are suspended in 4 ml of toluene and the suspension is stirred at 80°C for one week. After cooling to room temperature, the residue is filtered, dried at room temperature and tested by X-ray diffractometry. The title compound is obtained in the polymorph I.

Example 3: Preparation of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]-amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide tosylate in the polymorph III

3.5 g of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]-amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are suspended in 15 ml of methanol and stirred at room temperature. After one week, the suspension is filtered and the residue dried at room temperature. Subsequently, the product is heat-treated at 150°C for 30 min. The residue is analyzed by X-ray diffractometry and corresponds to the title compound in the polymorph III.

Example 4: Preparation of the methanol solvate of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide tosylate

3.5 g of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are suspended in 15 ml of methanol and stirred at room temperature. After one week, the suspension is filtered and the residue is dried at room temperature. Subsequently, the product is stored in a desiccator with a methanol atmosphere for one day. The residue is analyzed by X-ray diffractometry and corresponds to the methanol solvate of the title compound with a methanol content of 4.8 percent by weight.

Example 5: Preparation of the ethanol solvate of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide tosylate

3 g of the tosylate salt of 4-{4-[[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]amino]phenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph II are suspended in 15 ml of ethanol and stirred at room temperature. After one week, the suspension is filtered and the residue is dried at room temperature. The residue is analyzed by X-ray diffractometry and corresponds to the ethanol solvate of the title compound with an ethanol content of 6.7 percent by weight.

Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry and Thermogravimetry

	Polyamorph I	Polyamorph II	Polyamorph III	Methanol solvate	Ethanol solvate
Melting point [°C]	223-231*	194**	187-190	-	-
Loss of mass [%]	<0.5	<0.5	<0.5	4.8	6.7

* = melting under decomposition

** = Conversion point

Tab. 2: X-ray diffractionmetry

Reflections				
Polyamorph I 2-theta	Polyamorph II 2-theta	Polyamorph III 2-theta	Methanol solvate 2-theta	Ethanol solvate 2-theta
4.4	7.3	7.7	8.0	7.9
10.7	8.8	8.5	8.4	8.4
11.1	10.5	9.8	9.3	9.3
11.4	12.4	10.6	11.2	9.5
11.8	12.8	12.0	12.2	11.2
12.2	13.1	12.3	13.0	12.0
12.8	13.4	12.9	13.4	12.2
13.2	13.6	13.4	15.8	12.8
14.8	14.0	13.5	16.3	13.4
16.5	14.7	15.4	16.9	15.9
16.7	15.5	16.0	17.7	16.1

Reflection				
Polymer in 2-thiol	Polymer in 2-thiol	Polymer in 2-thiol	Monomer in solvent	Monomer in solvent
17.7	15.7	16.5	18.3	16.8
17.9	15.9	16.9	18.7	17.4
18.8	16.4	17.3	19.0	17.7
19.3	17.0	17.8	19.4	18.1
19.6	17.6	18.7	20.2	18.3
20.1	17.9	18.8	20.5	18.6
20.5	18.3	19.3	20.9	18.8
20.8	19.3	19.9	21.4	19.4
21.5	20.2	20.3	21.7	20.0
21.7	20.8	20.8	22.3	20.4
22.3	21.1	21.2	22.4	21.0
22.5	21.9	21.6	23.6	21.2
22.9	22.6	22.5	24.0	21.5
23.4	22.8	23.0	24.4	21.7
23.7	23.2	23.4	24.7	22.3
24.0	24.0	24.2	24.9	22.4
24.5	24.6	24.5	25.2	22.8
25.1	25.4	24.8	25.7	23.3
25.4	25.9	25.2	26.0	23.8

Polymer				
Polymer 1	Polymer 2	Polymer 3	Polymer 4	Polymer 5
28.0	26.7	25.9	26.1	23.8
26.4	27.1	26.9	26.4	24.3
28.6	28.2	27.5	26.9	24.7
27.0	28.4	27.7	27.0	25.3
27.6	29.7	28.2	27.5	25.8
28.2	30.7	29.2	27.7	25.9
28.6	31.4	29.4	28.1	26.4
28.8	32.5	29.8	28.3	26.9
29.3	33.4	30.3	28.8	27.3
29.6	34.7	31.4	28.1	27.6
29.9	35.0	32.2	29.7	28.3
30.8	35.9	33.5	30.2	28.8
31.2	36.5	34.0	30.4	29.1
31.6		35.2	30.7	29.5
31.8		36.1	30.8	29.7
32.1		37.2	31.4	30.2
32.4		37.7	31.6	30.4
32.7			31.9	30.9
33.1			32.3	31.4

Collection				
Polymorph [2.10.1]	Polymorph [2.10.2]	Polymorph [2.10.3]	Methanol [2.10.4]	Ethanol [2.10.5]
33.8			32.8	32.0
34.2			32.9	32.6
34.6			33.4	32.9
35.4			33.8	33.2
35.7			34.0	33.7
37.1			34.2	33.9
			34.5	34.5
			34.8	35.5
			36.2	36.0
			36.6	36.3
			37.2	36.8
			37.7	37.1
				37.7

Tab. 3: IR spectroscopy

Peak maxima				
Polymorph I	Polymorph II	Polymorph III	Methanol solvent	Ethanol solvent
3390	3345	3374	3317	3313
3289	3277	3280	3098	3237
3258	3108	3250	3072	3067
3212	3073	3081	2948	2980
3144	2944	2855	2836	2885
3113	1908	1917	1712	1710
3080	1718	1715	1692	1682
2943	1686	1691	1632	1633
1908	1632	1632	1608	1607
1724	1597	1604	1546	1545
1689	1547	1551	1508	1505
1630	1521	1539	1483	1483
1611	1508	1526	1484	1485
1598	1488	1503	1406	1406
1558	1468	1484	1337	1337
1529	1403	1481	1314	1314
1508	1333	1418	1267	1286
1485	1307	1404	1258	1258

37

[illegible]				
Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]	Methanol solvent [cm ⁻¹]	Methanol solvent [cm ⁻¹]
1458	1287	1385	1232	1234
1419	1255	1337	1193	1191
1401	1237	1308	1170	1171
1327	1208	1284	1140	1140
1310	1189	1258	1128	1115
1281	1163	1234	1115	1044
1258	1135	1209	1030	1035
1239	1125	1189	1017	1005
1220	1118	1178	1008	947
1189	1031	1140	947	925
1182	1007	1127	925	896
1132	944	1118	904	879
1117	920	1034	877	881
1032	900	1010	848	849
1009	880	947	831	830
950	843	920	822	823
939	827	900	779	778
922	813	877	744	744
879	787	842	720	721

Pharmaceuticals				
Polymer	Polymer	Polymer	Polymer	Polymer
[cm]	[cm]	[cm]	[cm]	[cm]
848	779	834	711	711
822	745	825	683	682
777	720	818	663	663
748	709	776	617	592
721	684	744	591	570
711	660	721	571	562
681	568	710	561	533
662	552	683	534	510
565	544	663	509	
553	505	572	488	
533		564	468	
513		548	442	
		509		
		484		
		469		
		443		

Tab. 4: Raman spectroscopy

Raman shift (cm ⁻¹)				
Polymorph I	Polymorph II	Polymorph III	Polymorph IV	Polymorph V
3113	3115	3107	3098	3094
3100	3085	3089	3088	3066
3088	3064	3016	2929	3046
2986	3052	2958	2838	2977
2951	2924	2930	1711	2927
2925	2812	2883	1688	2884
2817	1719	2814	1608	2812
2577	1696	2741	1548	1710
1723	1608	1715	1507	1690
1689	1604	1690	1408	1635
1613	1550	1632	1386	1607
1606	1521	1605	1334	1547
1558	1507	1567	1313	1506
1529	1414	1549	1299	1461
1508	1402	1504	1266	1408
1442	1378	1475	1235	1385
1419	1334	1448	1213	1334
1401	1312	1413	1193	1313

Peak list				
Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]
1369	1288	1404	1172	1299
1328	1255	1386	1114	1288
1310	1234	1334	1033	1264
1278	1207	1310	1004	1235
1267	1161	1284	925	1213
1245	1138	1265	863	1194
1212	1116	1236	819	1168
1188	1103	1215	802	1141
1163	1031	1180	786	1113
1134	1009	1161	746	1033
1117	944	1120	721	1017
1032	922	1106	684	1003
1010	858	1034	663	925
922	825	1009	638	891
880	813	926	618	862
862	798	860	555	850
824	767	815	492	819
802	746	801	442	802
789	718	785	397	786

Calibration				
Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]	Polymer [cm ⁻¹]	Methanol [cm ⁻¹]	Methanol [cm ⁻¹]
749	884	748	372	779
722	882	718	359	748
682	838	683	339	720
683	588	683	310	694
663	553	637	297	684
637		619	235	663
552		553	176	638
482		510	130	616
471		481	109	590
445		443		553
436		418		512
423				491
399				469
390				442
367				386
313				387
306				373
282				362
231				353

Peak maxima				
Wavenumber [cm ⁻¹]	Wavenumber [cm ⁻¹]	Wavenumber [cm ⁻¹]	Wavenumber [cm ⁻¹]	Wavenumber [cm ⁻¹]
				337
				313
				308
				295
				237
				217
				181
				109

Tab. 5: FIR spectroscopy

FIR spectroscopy				
Polymorph I	Polymorph II	Polymorph III	Polymorph IV	Polymorph V
495	496	484	489	490
470	468	468	468	469
458	457	443	460	459
445	443	432	442	441
436	429	423	433	433
423	413	417	425	426
408	400	396	397	396
399	386	381	386	387
368	366	370	372	373
356	345	358	358	353
321	321	351	351	337
304	304	335	338	318
291	293	309	316	294
252	255	301	296	280
238	237	280	280	266
210	213	255	252	252
173	190	241	236	237
120	175	224	216	216

Peak maxima				
Polymorph I [cm ⁻¹]	Polymorph II [cm ⁻¹]	Polymorph III [cm ⁻¹]	Reference [cm ⁻¹]	Reference [cm ⁻¹]
114	158	210	178	180
	137	177	146	166
	108	147	114	152
		108	104	143
			99	118
				106
				97
				93

45

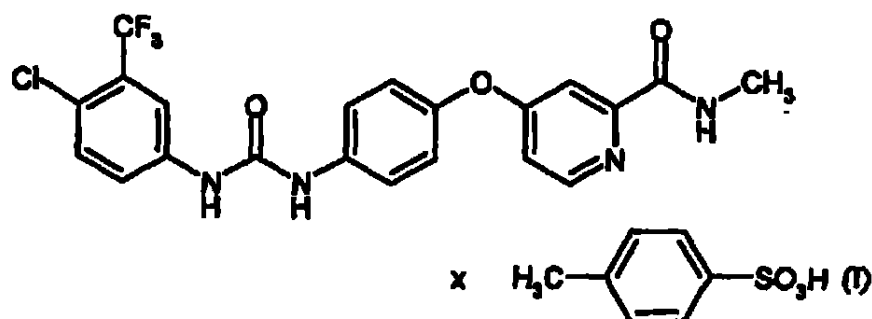
Tab. 6: NIR spectroscopy

Peak number				
Polymorph I	Polymorph II	Polymorph III	Methanol solvent [cm ⁻¹]	Ethanol solvent [cm ⁻¹]
8820	8791	8843	8829	8828
8407	8395	8420	8424	8442
8186	8167	8200	7191	7191
7182	7122	7155	6421	6631
6934	6111	6658	6061	6422
6664	6017	6510	6024	6073
6494	5974	6432	5964	6022
6087	5914	6108	5896	5962
6030	5789	6023	5555	5891
5868	5746	5891	5288	5785
5834	5641	5793	4908	5287
5881	5555	5739	4661	4908
5747	5501	5652	4606	4659
5648	5339	5262	4574	4605
5338	5219	4982	4404	4572
4984	4895	4919	4329	4421
4914	4789	4847	4278	4348
4791	4661	4786	4207	4259

Peak maxima				
Polyimide [cm ⁻¹]	Polyimide [cm ⁻¹]	Polyimide [cm ⁻¹]	Monomer [cm ⁻¹]	Polyimide [cm ⁻¹]
4691	4608	4708	4174	4202
4573	4563	4666	4080	4170
4399	4512	4571	4057	4096
4312	4403	4409		4080
4276	4276	4344		4051
4208	4226	4305		
4088	4155	4282		
	4095	4227		
	4064	4200		
		4091		
		4063		

What is claimed is:

1. A compound of the formula (I)



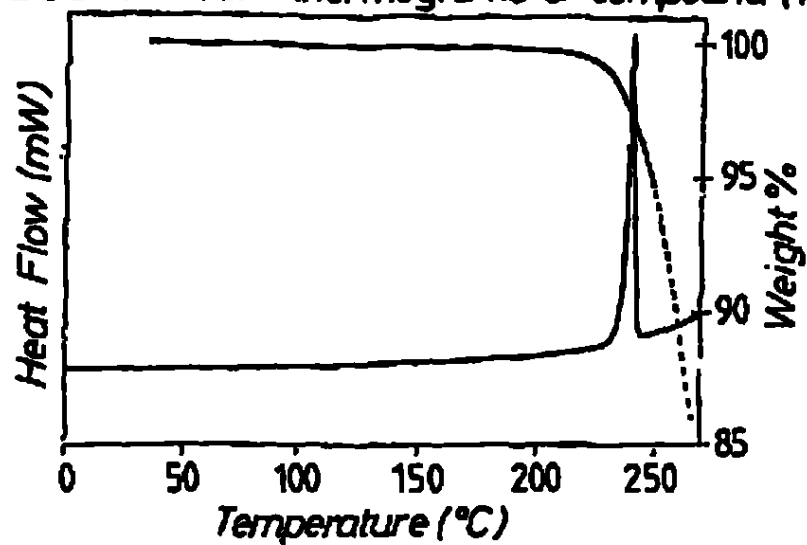
in the polymorph I.

- 5 2. A preparation of the compound of the formula (I) in the polymorph I, which comprises effecting the compound of the formula (I) in the polymorph II in an inert solvent until quantitative conversion to the polymorph I.
3. The preparation of the compound of the formula (I) in the polymorph I of claim 2, wherein the compound of the formula (I) in the polymorph II is affected in an inert solvent and seeded with crystals of the compound of the formula (I) in the polymorph I.
- 10 4. The preparation of the compound of the formula (I) in the polymorph I, wherein the compound of the formula (I) in the polymorph II is heated to from 195 to 222°C at a heating rate of from 10 to 30°C per minute and subsequently cooled to from 10 to 30°C at a cooling rate of from 1 to 4°C per minute.
- 15 5. A compound of the formula (I) in the polymorph I for the treatment of disorders which feature abnormal angiogenesis or hyperpermeability processes, bone marrow diseases, carcinoma or carcinogenic cell growth.
6. A compound of the formula (I) in the polymorph I as claimed in claim 5 for the treatment of leukemia or for the treatment of carcinoma of the lung, of the pancreas, of the thyroid gland, of the kidney or of the intestine.
- 20 7. The use of the compound of the formula (I) in the polymorph I for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of disorders which feature abnormal angiogenesis or hyperpermeability processes, bone marrow diseases, carcinoma or carcinogenic cell growth.

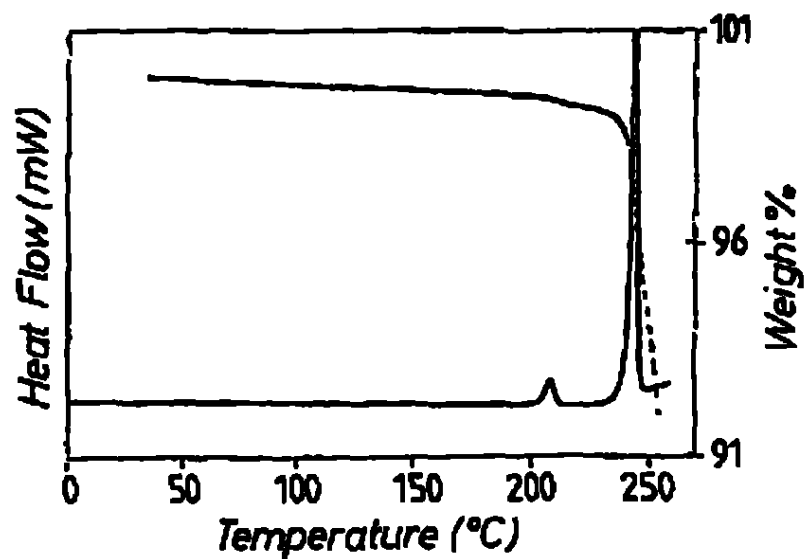
8. The use of the compound of the formula (I) in the polymorph I for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 7 for the treatment of leukemia or for the treatment of carcinoma of the lung, of the pancreas, of the thyroid gland, of the kidney or of the intestine.
- 5 9. A pharmaceutical composition comprising the compound of the formula (I) mainly in the polymorph I and no significant fractions of another form of the compound of the formula (I).
- 10 10. The pharmaceutical composition as claimed in claim 9 containing more than 90 percent by weight of the compound of the formula (I) in the polymorph I related to the total amount of the compound of the formula (I) present in the composition.
11. The pharmaceutical composition as claimed in one of claims 9 or 10 for the treatment of disorders.
12. The pharmaceutical composition as claimed in one of claims 9 to 11 for the treatment of disorders which feature abnormal angiogenesis or hyperpermeability processes, bone marrow diseases, carcinoma or carcinogenic cell growth.
- 15 13. The pharmaceutical composition as claimed in one of claims 9 to 12 for the treatment of leukemia or for the treatment of carcinoma of the lung, of the pancreas, of the thyroid gland, of the kidney or of the intestine.
- 20 14. The pharmaceutical composition as claimed in one of claims 9 to 13, comprising one or more inert, nontoxic, pharmaceutically suitable excipients.
15. A method for treating disorders which feature abnormal angiogenesis or hyperpermeability processes, bone marrow diseases, carcinoma or carcinogenic cell growth, using an effective amount of the compound of the formula (I) in the polymorph I or of a pharmaceutical composition as defined in one of claims 9 to 14.
- 25 16. The method as claimed in claim 15 for the treatment of leukemia or for the treatment of carcinoma of the lung, of the pancreas, of the thyroid gland, of the kidney or of the intestine.
- 30 17. A compound of the formula (I) in the polymorph I, obtainable by dissolving or suspending the compound of the formula (I) in the polymorph II in an inert solvent and stirring or shaking it until quantitative conversion to the polymorph I.

18. A compound of the formula (I) as claimed in claim 17, obtainable by dissolving or suspending the compound of the formula (I) in the polymorph II in an inert solvent and seeding it with crystals of the compound of the formula (I) in the polymorph I.
19. A combination comprising the compound of the formula (I) in the polymorph I and one
5 or more other pharmaceutical agents.
20. The combination as claimed in claim 19 wherein the one or more other pharmaceutical agents are cytotoxic agents, signal transduction inhibitors, anti-cancer agents, or antiemetics.
21. The pharmaceutical composition as claimed in one of the claims 9 to 14 comprising one
10 or more other pharmaceutical agents.
22. The pharmaceutical composition as claimed in claim 21 wherein the one or more other pharmaceutical agents are cytotoxic agents, signal transduction inhibitors, anti-cancer agents, or antiemetics.

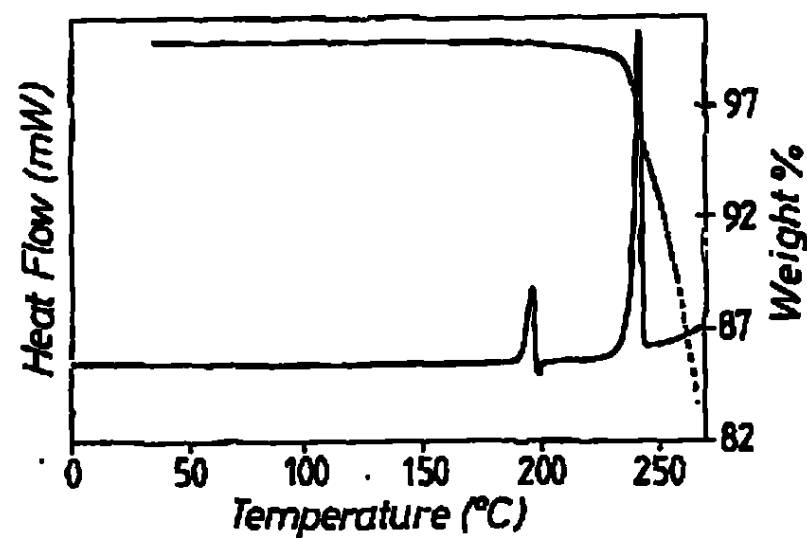
Fig. 1 DSC- and TGA-thermograms of compound (I).



Polymorph I

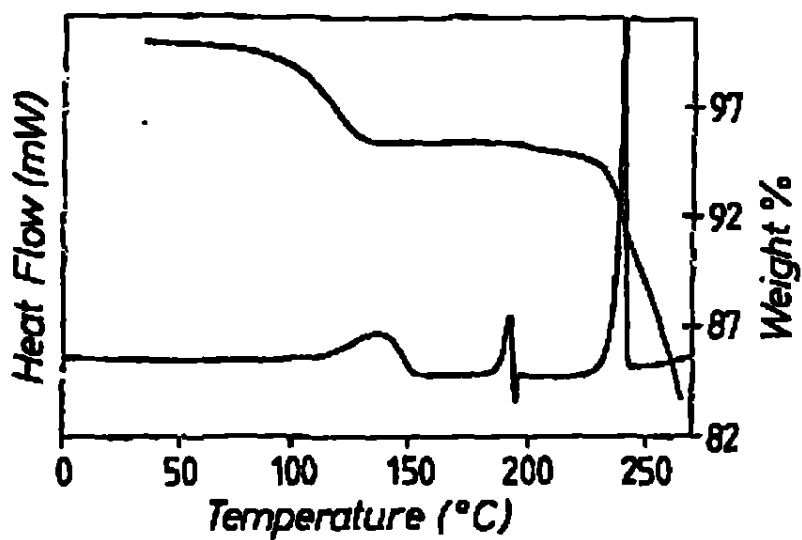


Polymorph II

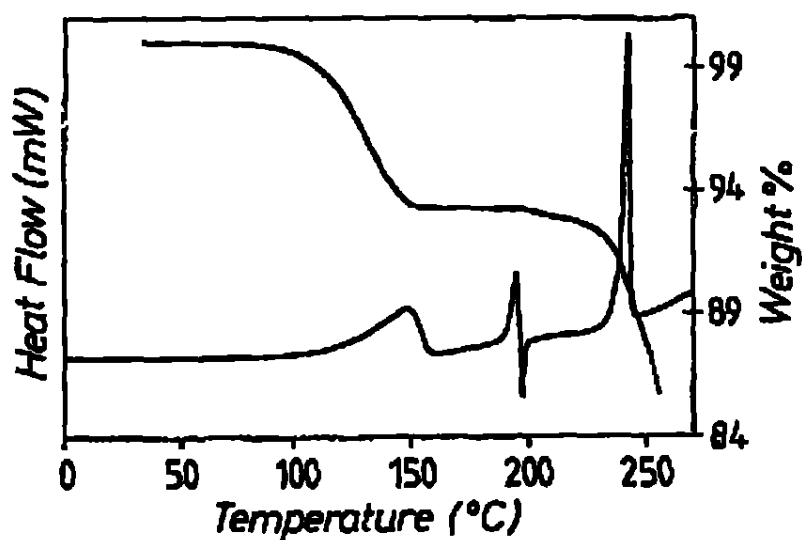


Polymorph III

- 2 / 7 -



Methanol solvate



Ethanol solvate

Fig. 2

X-Ray diffraction patterns of compound (I).

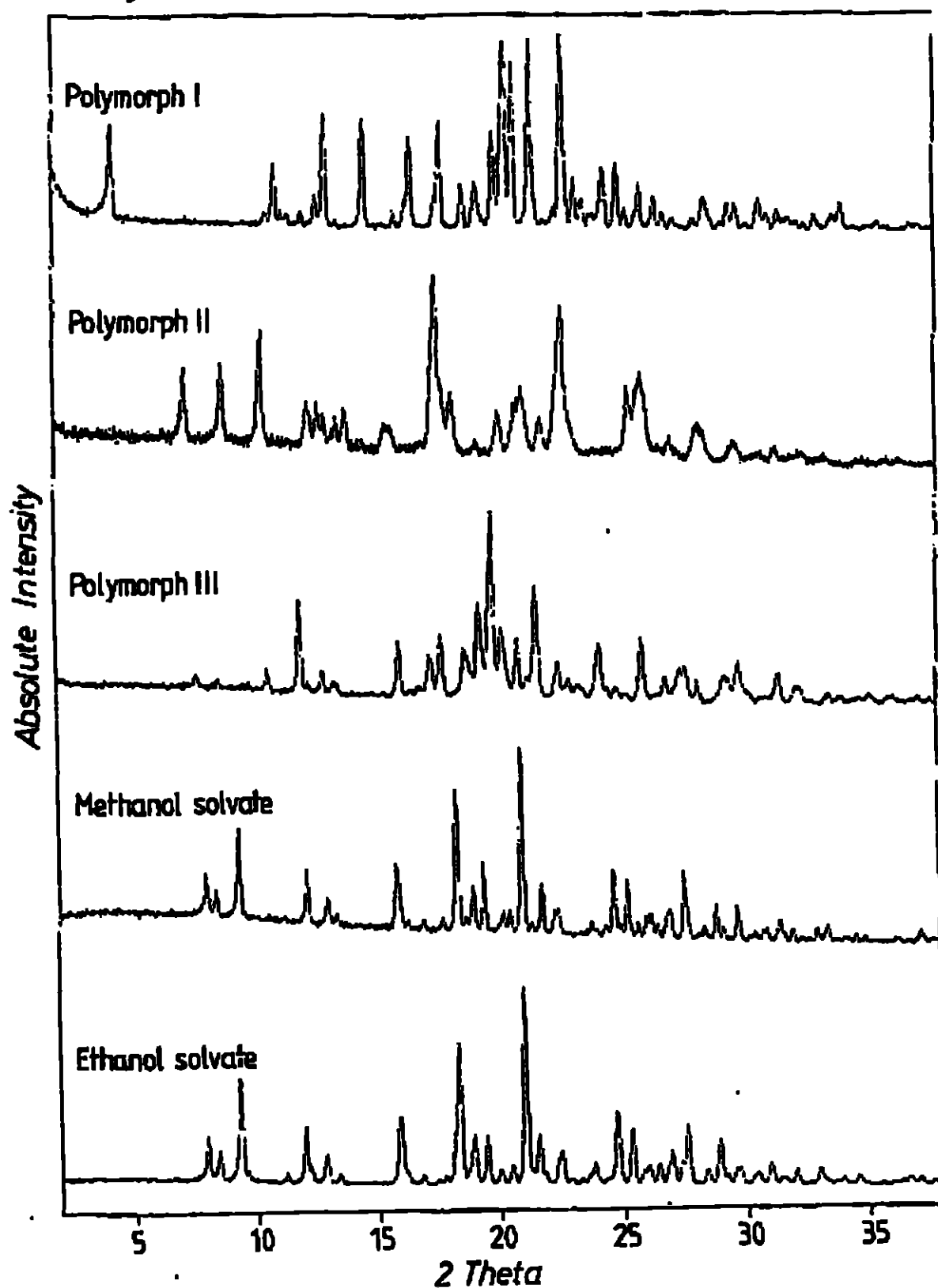


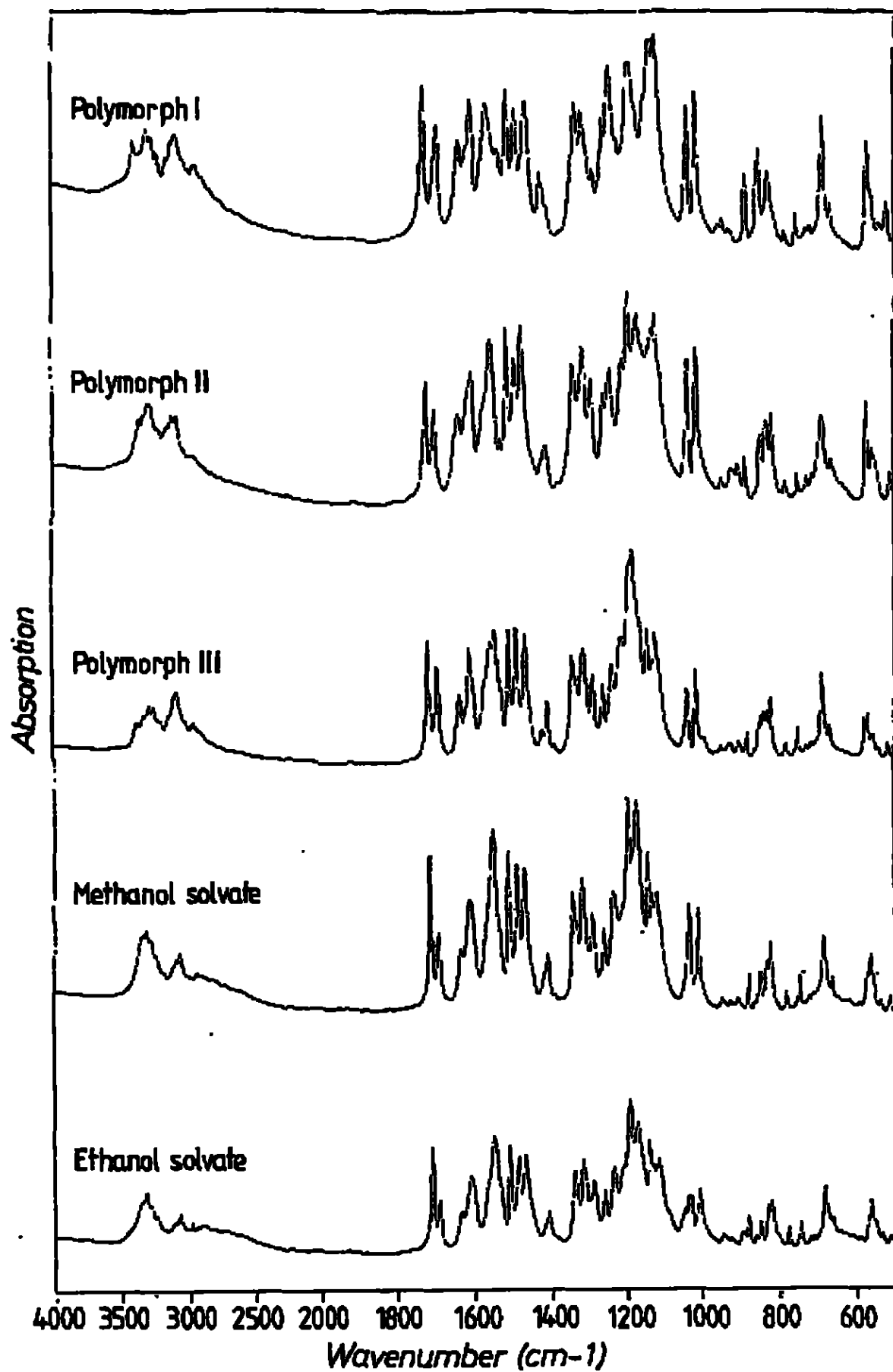
Fig. 3*IR spectra of compound (I).*

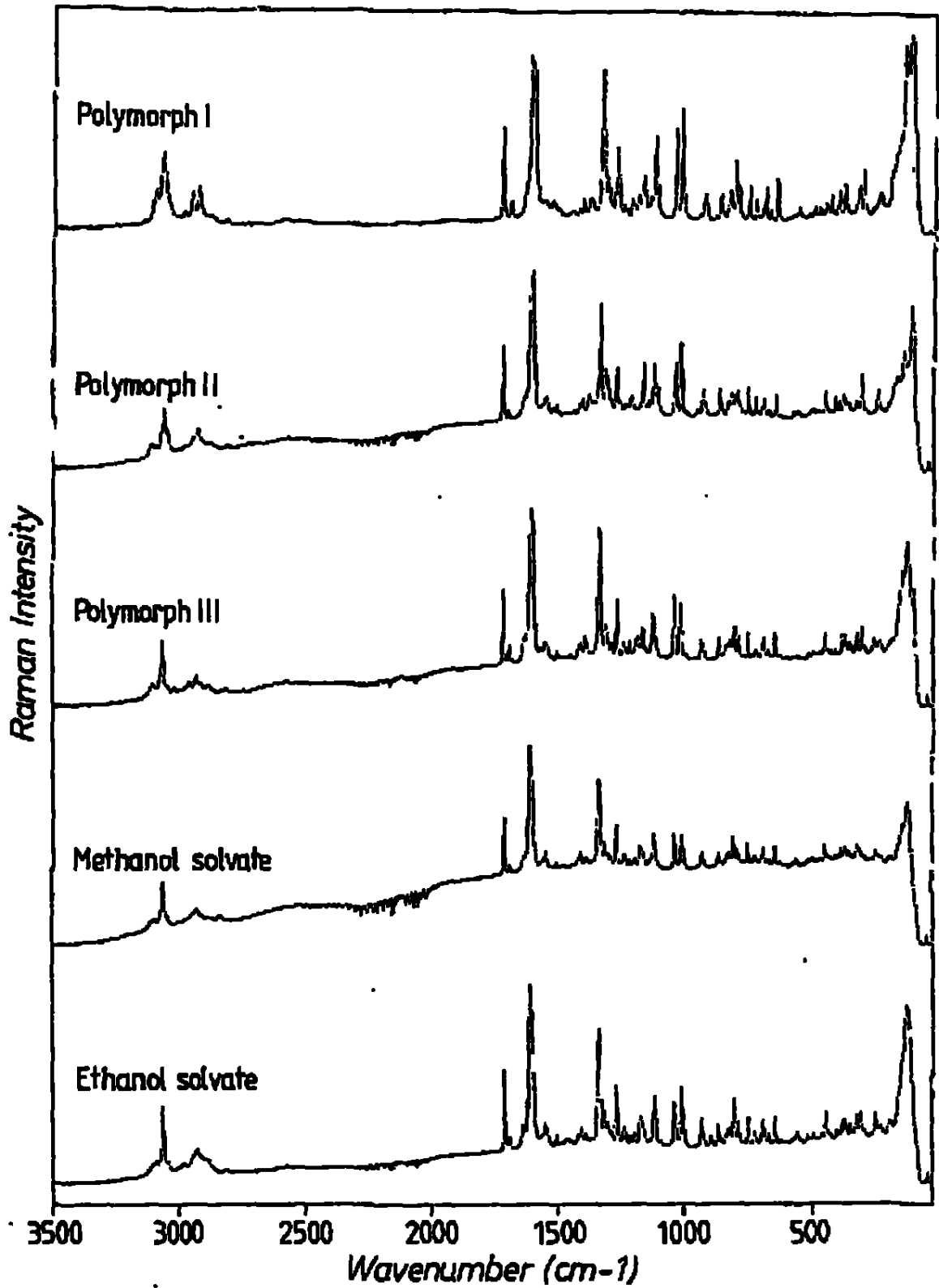
Fig. 4*Raman spectra of compound (1).*

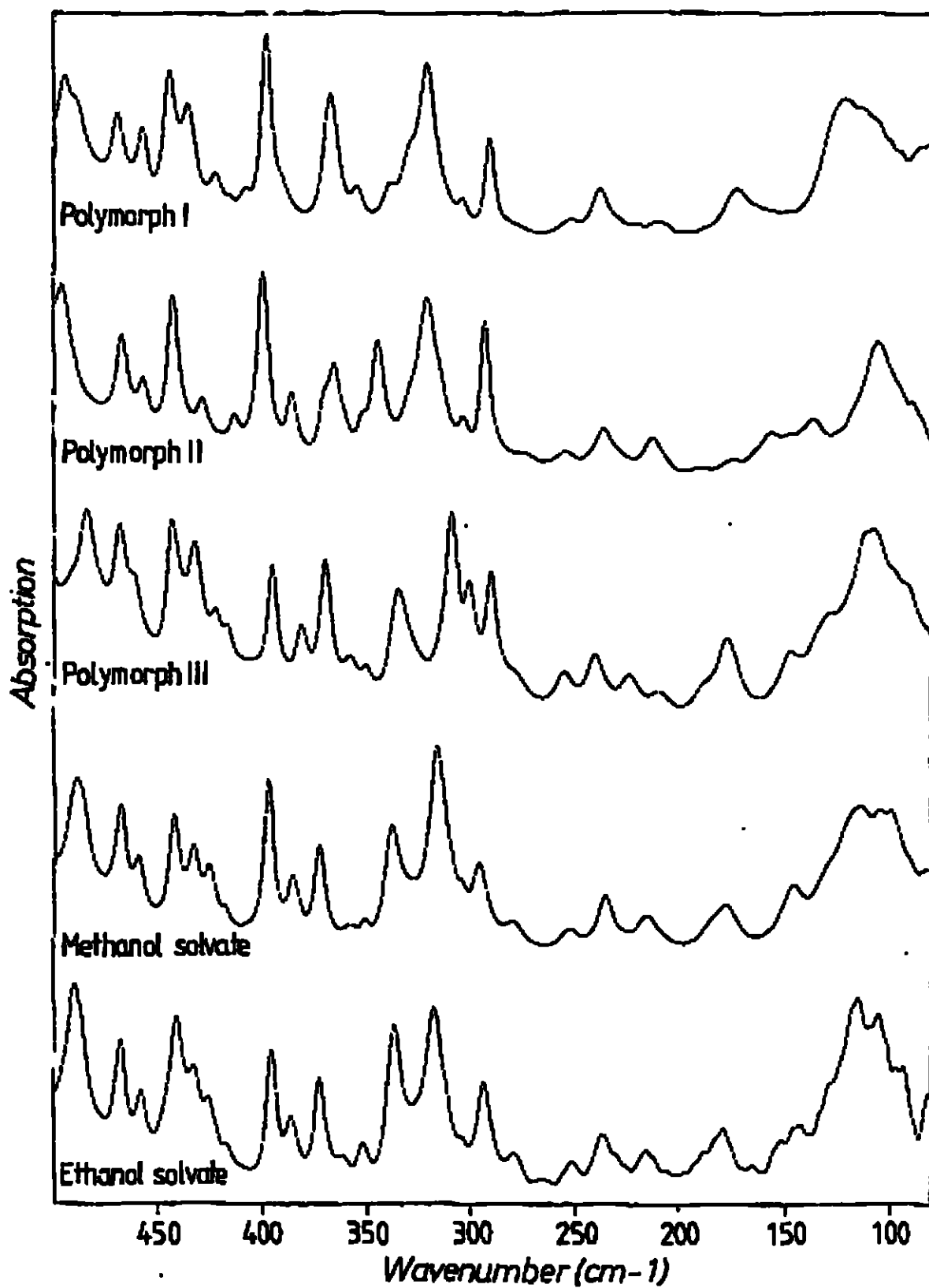
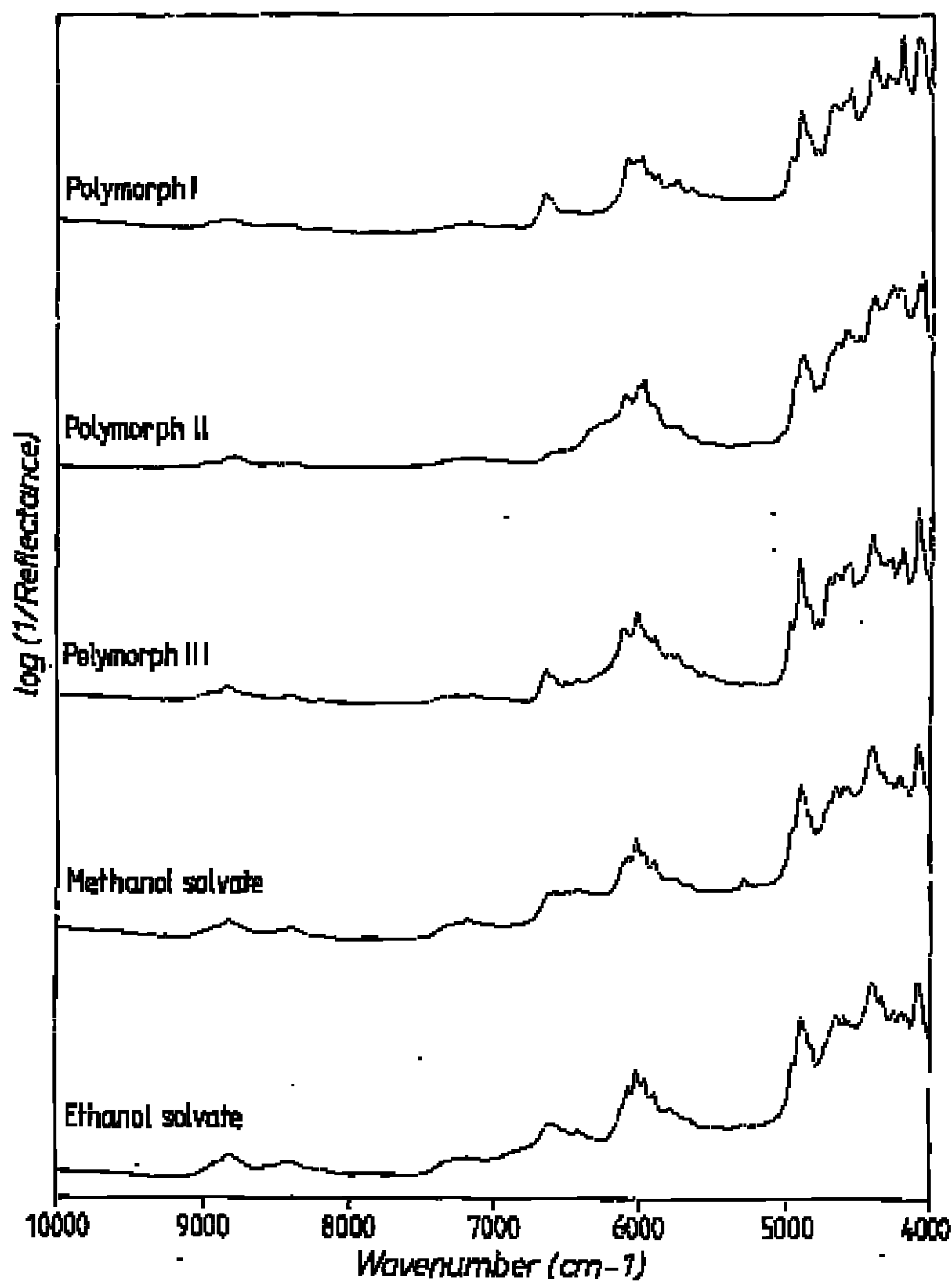
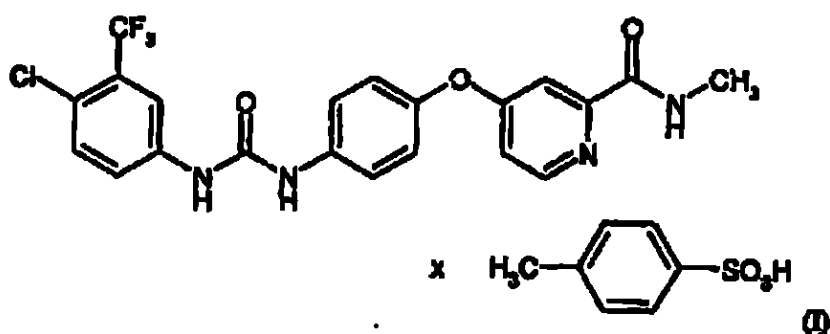
Fig. 5*FIR spectra of compound (I).*

Fig. 6*NIR spectra of compound (I).*

FORMA TERMODINÁMICAMENTE ESTABLE DE UNA SAL TOSILATO

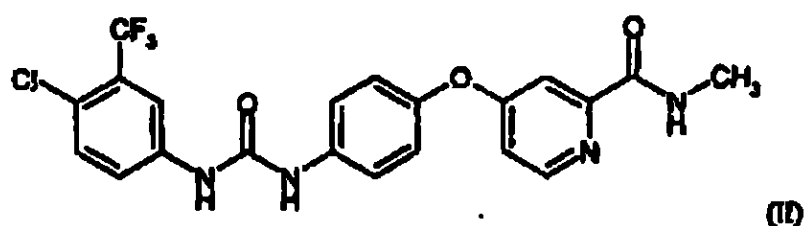
La presente invención se refiere a una nueva forma, termodinámicamente estable a temperatura ambiente, de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que la comprenden y a su uso en el control de trastornos.

La sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida se menciona en los documentos WO 03/068228 y WO 03/047579 y corresponde al compuesto de fórmula (I):



El documento WO 03/068228 se refiere, entre otros, al uso del compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de trastornos en los que la angiogénesis juega un papel importante, por ejemplo en el crecimiento de tumores. El documento WO 03/047579 se refiere a anilureas en combinación con compuestos citotóxicos o citoestáticos para el tratamiento del cáncer.

El compuesto 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida se describe en el documento WO 00/42012 y corresponde al compuesto de la fórmula (II):



Los compuestos y sus sales, descritos en el documento WO 00/42012, por ejemplo tosilatos, se describen allí como inhibidores de la enzima Raf quinasa y pueden usarse para el tratamiento de trastornos, por ejemplo cáncer.

5 El compuesto de fórmula (II) se prepara de la manera descrita en el documento WO 00/42012. El compuesto de fórmula (I) se prepara de acuerdo con un procedimiento convencional general para la preparación de sales tosilato, como se describe en el ejemplo 1 de los ejemplos de trabajo. En este procedimiento, el compuesto de fórmula (I) se obtiene en forma de un cristal polimorfo que se
10 denomina en lo sucesivo en este documento como polimorfo II. El polimorfo II tiene un punto de transición de 194°C y un difractograma de rayos X, espectro IR, espectro Raman, espectro FIR y espectro NIR característicos, (Tab. 1-6, Fig. 1-6). Se ha descubierto que el polimorfo II es metaestable.

Sorprendentemente, se han descubierto dos polimorfos más y dos solvatos
15 del compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (I) en el polimorfo I funde a descomposición a 223-231°C, el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo III funde a 187-190°C. El solvato de monometanol del compuesto de fórmula (I) contiene un 4,8% de metanol y el solvato de monoetanol del compuesto de fórmula (I) contiene un 6,7% de etanol. El polimorfo I de la invención del compuesto de fórmula (I) es
20 termodinámicamente estable a temperatura ambiente y es estable durante el almacenamiento incluso después de procesarlo via suspensiones y, por lo tanto, es particularmente adecuado para usar en formulaciones farmacéuticas, por ejemplo suspensiones o cremas, aunque también en otras preparaciones que se preparan mediante el ingrediente activo suspendido, por ejemplo en granulación
25 acuosa o molienda en húmedo.

La presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en el

polimorfo I. El uso de la invención del compuesto de fórmula (I) en el polimorfo I estable asegura que se evitan una conversión no deseada a otro polimorfo y un cambio asociado en las propiedades del compuesto de fórmula (I), por ejemplo solubilidad o biodisponibilidad. Esto aumenta la seguridad y la calidad de las preparaciones que comprenden el compuesto de la fórmula (I) y se reduce el riesgo para el paciente.

El polimorfo I del compuesto de fórmula (I), en comparación con el polimorfo II, el polimorfo III, el solvato de etanol y metanol, tiene un difractograma de rayos X, un espectro NIR, un espectro FIR y un espectro Raman claramente diferenciables (Fig. 2-6). El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I funde a descomposición a 223-231°C y , por lo tanto, es claramente diferenciable del polimorfo II (temperatura de conversión a 194°C) y del polimorfo III (punto de fusión 187-190°C). A diferencia de las formas sin disolvente, el solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I) y el solvato de metanol del compuesto de la fórmula (I) tienen pérdidas de masa en el análisis termogravimétrico (TGA) del 6,7% y del 4,8%, respectivamente (Fig. 1).

El compuesto de la fórmula (I) de la invención en el polimorfo I se usa con alta pureza en formulaciones farmacéuticas. Por razones de estabilidad, una formulación farmacéutica comprende el compuesto de la fórmula (I) fundamentalmente en el polimorfo I y sin fracciones significativas de otra forma, por ejemplo de otro polimorfo o de un solvato del compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica preferiblemente contiene más del 90 por ciento en peso, más preferiblemente más del 95 por ciento en peso, del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I respecto a la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) presente en la composición.

Procedimiento de tratamiento:

La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I para el tratamiento de trastornos. Se da preferencia al uso para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de

angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, por ejemplo leucemia, o para el tratamiento de carcinoma, por ejemplo carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroides, de riñón o del intestino, o para el tratamiento del crecimiento de células carcinogénicas.

5 La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos. Se da preferencia al uso para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, por ejemplo leucemia, o para
10 el tratamiento de carcinoma, por ejemplo carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroides, de riñón o del intestino, o para el tratamiento del crecimiento de células carcinogénicas.

El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención puede usarse para tratar, modular y/o prevenir cualquier enfermedad o afección
15 mediada por una o más rutas de transducción de señales celulares que implican quinasas raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o Itt-3.

El término "mediada" indica, por ejemplo, que la molécula de señalización es parte de la ruta que es aberrante o está alterada en la enfermedad y/o afección.

Aunque no se desea ceñirse a ninguna teoría o mecanismo de acción, se
20 ha descubierto que los compuestos de la presente invención poseen la capacidad para modular la actividad de las quinasas raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o Itt-3. Los procedimientos de la presente invención, sin embargo, no se limitan a ningún mecanismo particular o a cómo los compuestos consiguen su efecto terapéutico.

Mediante el término "modular" se entiende que la actividad funcional de la
25 ruta (o un componente de la misma) se cambia en comparación con su actividad normal en ausencia del compuesto. Este efecto incluye cualquier calidad o grado de modulación, incluyendo incremento, agonización, aumento, potenciación, facilitación, estimulación, disminución, bloqueo, inhibición, reducción, disminución, antagonización, etc.

Mediante la expresión "actividad de quinasa" se entiende una actividad catalítica en la que un fosfato de adenosina trifosfato (ATP) se transfiere a un resto aminoacídico (por ejemplo, serina, treonina o tirosina) en un sustrato proteico. Un compuesto puede modular la actividad quinasa, por ejemplo inhibiéndola completando directamente con ATP para la cavidad de la quinasa de unión a ATP, produciendo un cambio conformacional en la estructura de la enzima que afecte a su actividad (por ejemplo, alterando la estructura tridimensional biológicamente activa), etc. La actividad quinasa puede determinarse de manera rutinaria usando procedimientos de ensayo convencionales. Los ensayos de quinasa comprenden típicamente la enzima quinasa, sustratos, tampones, y componentes de un sistema de detección.

Una enfermedad o afección "mediada" por raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o flt-3 indica que uno de estos receptores es una parte de una ruta de transducción de señales que está implicada en cualquier aspecto del fenotipo de la enfermedad (por ejemplo, cuando un defecto en el propio receptor está implicado en "causar" la enfermedad; cuando la estimulación del receptor por su ligando induce la motilidad, migración y/o proliferación celular que produce un fenotipo de enfermedad; cuando la estimulación o fosforilación del receptor da como resultado restenosis; cualquier actividad funcional de raf, VEGFR, PDGFR, p38 y/o flt-3 que, cuando se expresa de una manera no apropiada, da como resultado un síntoma y/o fenotipo de enfermedad).

El término "tratar" se usa convencionalmente, por ejemplo la gestión o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, mitigar, reducir, aliviar, mejorar el estado de, etc., de una enfermedad o trastorno.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse incluyen cualquiera de las mencionadas anterior y posteriormente, así como:

Las enfermedades asociadas con Raf incluyen, por ejemplo, trastornos de proliferación celular, cáncer, tumores, etc.;

Las enfermedades asociadas con VEGFR-2 incluyen, por ejemplo, cáncer,

crecimiento de tumores, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, retinopatía, psoriasis, glomerulonefritis, asma, bronquitis crónica, aterosclerosis, rechazo de trasplantes, afecciones que implican angiogénesis, etc.;

Las enfermedades asociadas con VEGFR-3 incluyen, por ejemplo, cáncer, enfermedad corneana, córnea inflamada, trasplante corneano, hiperplasia linfática, afecciones que implican linfangiogénesis, etc.;

Las enfermedades asociadas con PDGFR-beta incluyen, por ejemplo, enfermedades o afecciones caracterizadas por proliferación celular, producción de matriz celular, movimiento celular, y/o producción de matriz extracelular. Los ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, tumores, tumores malignos, cáncer, metástasis, leucemia mieloide crónica, inflamación, enfermedad renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis proliferativa mesangial, afecciones fibróticas, aterosclerosis, restenosis, arteriosclerosis relacionada con hipertensión, arteriosclerosis por injerto de derivación venosa, esclerodermia, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos sinoviales, artritis, leucemias, linfomas, etc.;

Las enfermedades asociadas con Flt-3 incluyen, por ejemplo, trastornos inmuno-relacionados, trastornos de las células sanguíneas, afecciones que implican el desarrollo de células hematopoyéticas (por ejemplo, células T, células B, células dendríticas), cáncer, anemia, VIH, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.

Las enfermedades asociadas con p38 incluyen trastornos inflamatorios, trastornos inmunomoduladores, y otros trastornos que se han relacionado con la producción anormal de citoquinas, especialmente TNF-alfa, o la actividad anormal de MMP. Estos trastornos incluyen, aunque sin limitación, artritis reumatoide, COPD, osteoporosis, enfermedad de Crohn y psoriasis.

Los procedimientos de la presente invención incluyen modular la proliferación de las células tumorales, incluyendo la inhibición de la proliferación celular. Esto último indica que el crecimiento y/o la diferenciación de las células tumorales se reduce, desciende, disminuye, se ralentiza, etc. El término

"proliferación" incluye cualquier procedimiento que se refiera al crecimiento y la división celular, e incluye diferenciación y apoptosis. Como se ha analizado anteriormente, las quinasas raf juegan un papel clave en la activación de la cascada de señalización citoplasmática implicada en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Por ejemplo, los estudios han descubierto que inhibiendo c-raf mediante oligonucleótidos anti-sentido se puede bloquear la proliferación celular. Cualquier cantidad de inhibición se considera terapéutica.

Los procedimientos de la presente invención incluyen también tratar los trastornos hiper-proliferativos de mamíferos. Los trastornos hiper-proliferativos incluyen aunque sin limitación tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis lejanas. Estos trastornos incluyen también linfomas, sarcomas y leucemias.

Puede tratarse cualquier tumor o cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, cánceres que tienen una o más mutaciones en raf, ras, VEGFR, PDGFR, p38 y/o itf-3, así como cualquier miembro aguas arriba o aguas abajo de las rutas de señalización de las que forman parte. Como se ha analizado anteriormente, un cáncer puede tratarse con un compuesto de la presente invención independientemente del mecanismo responsable del mismo.

Pueden tratarse cánceres de cualquier órgano, incluyendo cánceres de, aunque sin limitación, por ejemplo colon, páncreas, mama, próstata, hueso, hígado, riñón, pulmón, testículos, piel, páncreas, estómago, cáncer colorectal, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, melanoma, etc.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, aunque sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, aunque sin limitación, carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas,

así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, aunque sin limitación, glioma del tronco cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodermal y pineal.

- 5 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, aunque sin limitación cáncer de próstata y de testículos. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, aunque sin limitación, cáncer endometrial, del cuello del útero, de ovarios, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

- 10 Los tumores del tracto digestivo incluyen, aunque sin limitación, cánceres anal, de colon, colorectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, aunque sin limitación, cánceres de vejiga, del pene, de riñón, de pelvis renal, del uréter y de la uretra.

- 15 Los cánceres del ojo incluyen, aunque sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres del hígado incluyen, aunque sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinoma de las células del hígado con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

- 20 Los cánceres de piel incluyen, aunque sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células de Merkel, y cáncer de piel que no es melanoma.

- 25 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, aunque sin limitación, cánceres laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, y/o cánceres orofaríngeos, y cáncer de los labios y de la cavidad oral.

Los linfomas incluyen, aunque sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma que no es de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, aunque sin limitación, sarcoma de los tejidos

blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, aunque sin limitación, leucemia aguda o crónica, leucemia aguda mieloide, leucemia aguda linfoblástica, leucemia linfocítica aguda, 5 leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células vellosas, AML no diferenciada, leucemia promielocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia monocítica, o eritroleucemia, leucemia megakarioblástica, etc.

Además de inhibir la proliferación de las células tumorales, los compuestos de la presente invención pueden provocar también la regresión de los tumores, por 10 ejemplo, una disminución en el tamaño de un tumor, o en la extensión del cáncer en el cuerpo.

La presente invención se refiere también a procedimientos de modulación de la angiogénesis y/o linfangiogénesis en un sistema que comprenda células, que comprende administrar al sistema una cantidad eficaz de un compuesto descrito 15 en este documento. Un sistema que comprenda células puede ser un sistema *in vivo* tal como un tumor en un paciente, órganos aislados, tejidos, o células, sistemas de ensayo *in vitro* (CAM, BCE, etc.), modelos animales (por ejemplo, modelos de cáncer, *in vivo*, subcutáneos), huéspedes en necesidad de tratamiento (por ejemplo, huéspedes que padecen enfermedades que tienen un componente 20 angiogénico y/o linfangiogénico, tales como cáncer), etc.

La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis anormal) puede ser perjudicial para un organismo. Numerosas afecciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, glaucoma 25 neovascular, soriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, etc. Además, el suministro sanguíneo aumentado asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, conduciendo a un rápido aumento del tumor y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, estimulando la

metástasis y la consecuente extensión del cáncer.

Los procedimientos de la presente invención se refieren también a tratar y/o prevenir trastornos o afecciones asociados con, o resultantes de, la hiperpermeabilidad vascular.

5 Por ejemplo, VEGF aumenta la permeabilidad de las células endoteliales. En consecuencia, cualquier afección que dé como resultado la liberación de VEGF, especialmente en cantidades mayores de lo normal, puede asociarse con la hiperpermeabilidad vascular y los efectos perjudiciales que la acompañan. La presente invención, sin embargo, proporciona tratamiento o prevención de
10 cualquier afección o trastorno asociado con, o resultante de la hiperpermeabilidad vascular, independientemente del mecanismo de acción.

La formación de edemas es una complicación que amenaza a la vida de diversas enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo lesiones en la cabeza, tumores, apoplejía, hipoxia, y mal de altura. La causa subyacente del
15 edema es la hiperpermeabilidad vascular. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir la hiperpermeabilidad vascular, tratando y/o previniendo, por lo tanto, el edema y los efectos perjudiciales relacionados con el mismo.

Otras afecciones de hiperpermeabilidad (o afecciones que producen
20 hiperpermeabilidad vascular) incluyen, aunque sin limitación, edema de tejidos (por ejemplo de pulmón, riñón, cerebro, etc.), edema cerebral vasogénico, inflamación crónica, curado de heridas, isquemia, tumores, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, ascitis, efusiones, exudados, edema nefrótico, enfermedad glomerular primaria, enfermedad arterial periférica, retinopatía
25 diabética, enfermedad retiniana diabética, obstrucción de las vías respiratorias durante el asma y otros trastornos pulmonares, colapso circulatorio en septicemia, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, etc.

Los ensayos para permeabilidad vascular pueden realizarse de manera rutinaria, por ejemplo Helss et al., J. Clin. Invest., 98: 1400-1406, 1996; Fischer et

al., Am. J. Physiol., 276 (4 Pt 1); C812-20, 1999; Fischer et al., Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 279:C935-C944, 2000.

El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de esta invención también tiene una amplia actividad terapéutica para tratar o prevenir la progresión de un gran conjunto de enfermedades, tales como afecciones inflamatorias, restenosis coronaria, angiogénesis asociada con tumores, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, inflamación, ciertas enfermedades del riñón asociadas con la proliferación de células glomerulares o mesangiales, y enfermedades oculares asociadas con la proliferación de vasos retinianos, soriasis, cirrosis hepática, diabetes, aterosclerosis, restenosis, restenosis de injerto vascular, estenosis en stent, angiogénesis, enfermedades oculares, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterativa, nefritis glomerular, artritis reumatoide.

La presente invención proporciona también tratamiento, prevención, modulación, etc., de una o más de las siguientes afecciones en seres humanos y/o otros mamíferos: retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, retinopatía de premadurez y degeneración macular relacionada con la edad; artritis reumatoide, soriasis, o trastorno bulloso relacionado con la formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo penfigoide bulloso, eritema multiforme, o dermatitis herpetiformis, fiebre reumática, resorción ósea, osteoporosis postmenopáusica, septicemia, septicemia gran negativa, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), reacción de Jarisch-Herxheimer, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad fibrótica pulmonar aguda, sarcoidosis pulmonar, enfermedad respiratoria alérgica, silicosis, neumoconiosis de los trabajadores del carbón, lesión alveolar, insuficiencia hepática, enfermedad del hígado durante inflamación aguda, hepatitis alcohólica grave, malaria (malaria por *Plasmodium falciparum* y malaria cerebral), diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), insuficiencia cardíaca congestiva, lesión después de una

enfermedad cardíaca, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis aguda,
 lesión cerebral, esclerosis múltiple (desmielinización y pérdida de oligodendrocitos
 en esclerosis múltiple), cáncer avanzado, tumor maligno linfóide, pancreatitis,
 curado de heridas deterioradas en infección, inflamación y cáncer, síndromes
 5 mielodisplásicos, lupus sistémico eritematoso, cirrosis biliar, necrosis intestinal,
 lesión/toxicidad por radiación después de la administración de anticuerpos
 monoclonales, reacción de huésped frente a injerto (lesión de reperfusión por
 isquemia y rechazos de aloinjertos de riñón, hígado, corazón, y piel), rechazo de
 aloinjerto de pulmón (bronquitis obliterativa), o complicaciones debidas a
 10 sustitución total de la cadera, y una enfermedad infecciosa seleccionada entre
 tuberculosis, infección por *Helicobacter pylori* durante la enfermedad de úlcera
 péptica, enfermedad de Chaga resultante de infección por *Trypanosoma cruzi*,
 efectos de la toxina de tipo Shiga resultantes de infección por *E. coli*, efectos de la
 enterotoxina A resultante de infección por *Staphylococcus*, infección
 15 meningocócica, e infecciones de *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*,
 citomegalovirus, virus de la gripe, virus de encefalomielititis de Theiler, y el virus de
 inmunodeficiencia humana (VIH), papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi,
 melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma
 de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de
 20 vejiga, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer de tiroides, cáncer pancreático,
 cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de
 Hodgkin, enfermedad de Burkitt, artritis, artritis reumatoide, retinopatía diabética,
 angiogénesis, restenosis, restenosis en stent, restenosis de injerto vascular,
 fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, aterosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía
 25 diabética, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de transplantes,
 soriasis, diabetes, curado de heridas, inflamación, y enfermedades
 neurodegenerativas, trastornos hiperinmunes, hemangioma, angiogénesis de
 miocardio, vascularización colateral coronaria y cerebral, isquemia, enfermedad
 comeana, rubeosis, glaucoma neovascular, degeneración macular, retinopatía de

prematuraz, curado de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera
Helicobacter, fracturas, endometriosis, una afección diabética, fiebre debida a
arañazos de gato, hiperplasia de tiroides, asma o edema después de quemaduras,
traumatismo, enfermedad pulmonar crónica, apoplejia, pólipos, quistes, sinovitis,
5 inflamación crónica y alérgica, síndrome de hiperestimulación ovárica, edema
pulmonar y cerebral, queloide, fibrosis, cirrosis, síndrome del túnel carpiano,
síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, ascites, una afección ocular, una
afección cardiovascular, enfermedad de Crow-Fukase (POEMS), enfermedad de
Crohn, glomerulonefritis, osteoartritis, esclerosis múltiple, rechazo de injertos,
10 enfermedad de Lyme, septicemia, enfermedad de von Hippel Lindau, pénfigo,
enfermedad de Paget, enfermedad de riñón poliquístico, sarcoidosis, tiroiditis,
síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad
pulmonar oclusiva crónica, radiación, hipoxia, preeclampsia, menometrorragia,
endometriosis, infección por Herpes simplex, retinopatía isquémica, anglogénesis
15 corneana, Herpes Zoster, virus de Inmunodeficiencia humana, parapoxvirus,
protozoos, toxoplasmosis, y efusiones y edema asociados con tumores.

La presente invención proporciona también un procedimiento para la
prevención o tratamiento de enfermedades, especialmente las enfermedades
mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz del compuesto de la
20 fórmula (I) en el polimorfo I.

Combinación con otros agentes farmacéuticos:

El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de esta invención puede
administrarse como agente farmacéutico único o en combinación con uno o más
agentes farmacéuticos distintos donde la combinación no provoca efectos
25 adversos inaceptables. Esto puede ser de particular relevancia para el tratamiento
de enfermedades hiper-proliferativas tales como cáncer. En este caso, el
compuesto de esta invención puede combinarse con agentes citotóxicos
conocidos, inhibidores de la transducción de señales, con otros agentes anti-
cancerosos, o con antieméticos, así como con mezclas y combinaciones de los

mismos.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención puede combinarse con agentes anti-cancerosos citotóxicos. Los ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en la 11ª Edición de Merck Index (1996). Estos agentes incluyen, aunque sin limitación de ningún tipo, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambuclo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daclínomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluoruracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorin, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifen, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para usar con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, los compuestos reconocidos para usar en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas en The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, aunque sin limitación, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluoro-desoxiuridina monofosfato, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención puede combinarse con antieméticos. Los antieméticos adecuados para usar con los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitación, antihistaminas, bloqueadores del receptor H₁, antagonistas de 5-HT₃.

neurolepticos, anticolinergicos, antagonistas de dopamina, antagonistas de serotonina, glucocorticoides o cannabinoides. Estos agentes incluyen, aunque sin limitación, metoclozín, dimenhidrinato, derivados de fenotiazin (por ejemplo tietilperazin, triflupromazin), benzamida o derivados de benzimidazolón (por ejemplo metoclopramid, bromoprid, domperidon), butirofenonas, escopalamín, piridoxina, clorfenoxamin, granisetron, ondansetron, tropisetron, y dexametason. Se da preferencia a los antieméticos: granisetron, ondansetron, tropisetron, o dexametason.

"Combinación" significa para los propósitos de la invención no solo una forma de dosificación que contiene todos los componentes (las denominadas combinaciones fijas), y paquetes de combinación que contienen los componentes separados entre sí, sino también componentes que se administran simultánea o secuencialmente, siempre y cuando se empleen para la profilaxis o tratamiento de la misma enfermedad.

Los ingredientes activos de la combinación de acuerdo con la invención pueden convertirse de una manera conocida en las formulaciones usuales, que pueden ser formulaciones líquidas o sólidas. Los ejemplos son comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, cápsulas, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones.

Como la combinación de acuerdo con la invención se tolera bien y en algunos casos es eficaz incluso a dosificaciones bajas, es posible un amplio intervalo de variantes de formulación. Por lo tanto, una posibilidad es formular los ingredientes activos individuales de la combinación de acuerdo con la invención por separado. En este caso, no es absolutamente necesario tomar los ingredientes activos individuales al mismo tiempo; por el contrario, la ingesta secuencial puede ser ventajosa para conseguir los efectos óptimos. Es apropiado para dicha administración separada combinar las formulaciones de los ingredientes activos individuales, por ejemplo comprimidos o cápsulas, simultáneamente juntos en un envase primario adecuado. Los ingredientes activos están presentes en el envase

primario en cada caso en recipientes diferentes que pueden ser, por ejemplo, tubos, botellas o envases tipo blíster. Dicho envasado por separado de los componentes en el envase primario conjunto también se denomina kit.

Las variantes de formulación adicionales que son adecuadas y preferidas para la combinación de acuerdo con la invención también son combinaciones fijas. "Combinación fija" pretende significar en este documento formas farmacéuticas en las que los componentes están presentes juntos en una proporción fija de cantidades. Dichas combinaciones fijas pueden estar, por ejemplo, en forma de soluciones orales, aunque preferiblemente son preparaciones farmacéuticas orales sólidas, por ejemplo cápsulas o comprimidos.

Composiciones farmacéuticas:

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención y procedimientos de administración a un paciente que lo necesite de una composición farmacéutica de esta invención.

Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención están comprendidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la presente invención.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con una actividad eficaz del ingrediente activo de manera que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no afecte negativamente a los efectos beneficiosos del ingrediente activo.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es la cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre la afección particular que

se está tratando.

El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I puede administrarse de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o en
5 forma de un implante o stent.

Para estas vías de aplicación, los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, las formas de administración adecuadas son las que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y suministran el compuesto de la
10 fórmula (I) en el polimorfo I de una manera rápida y/o modificada, por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que tienen disolución retardada o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas,
15 películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, píldoras, polvos, suspensiones o aerosoles.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo de una manera intravenosa, intraarterial, intracardiaca,
20 intraespinal o intralumbar) o con inclusión de absorción (por ejemplo de una manera intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la aplicación parenteral incluyen preparaciones de inyección e infusión en forma de suspensiones, líofilizados o polvos estériles.

25 Son adecuadas para las otras vías de administración, por ejemplo, formas medicinales para inhalación (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores), comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para el oído o el ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas,

5 pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches),
pastas, polvos finos, implantes o stents.

El compuesto de la invención puede convertirse en las formas de aplicación
mencionadas. Esto puede tener lugar de una manera conocida mezclándolo con
5 excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes
incluyen vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol),
disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes
o agentes de humectación (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, polioxisorbitán
oleato), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y
10 naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales
como ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como
óxidos de hierro) y sustancias para enmascarar sabores y/o olores.

La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que
comprenden al menos el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, típicamente
15 junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente
adecuados, por ejemplo aglutinantes, cargas, etc., y al uso de los mismos para los
propósitos mencionados anteriormente.

Dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención:

Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para
20 evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de cualquiera de los trastornos
mencionados anteriormente, mediante ensayos de toxicidad convencionales y
mediante ensayos farmacológicos convencionales para determinar el tratamiento
de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y comparando estos
resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar
25 estas afecciones, puede determinarse fácilmente la dosis eficaz de los
compuestos de esta invención para el tratamiento de cada una de las indicaciones
deseadas. La cantidad de ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una
de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones
tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleados, el modo

de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

- La cantidad total de Ingrediente activo a administrar puede variar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Una dosificación unitaria puede contener preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 4000 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces el día. La dosificación diaria para administración oral preferiblemente será de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal total.
- 10 La dosificación diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión preferiblemente será de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario será preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario será preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica preferiblemente será la necesaria para mantener una dosis diaria de 0,1 a 10 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diario será preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal total.
- 20 Otras dosificaciones y cantidades pueden seleccionarse de manera rutinaria.

- No obstante, en algunos casos puede ser ventajoso desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual hacia el ingrediente activo, del tipo de preparación y del tiempo o intervalo durante el que se efectúa la administración. Por ejemplo, menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente puede ser suficiente en algunos casos, mientras que el límite superior especificado tiene que sobrepasarse en otros casos. En el caso de administración de cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable dividir estas en varias dosis individuales durante el día.
- 25

Procedimiento de preparación:

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte a una temperatura de, por ejemplo, de 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 80°C, en ausencia de cristales de un solvato del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo en ausencia de cristales del solvato de metanol o del solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I), durante hasta un día. La mezcla se enfría de -30°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente de -25°C a 10°C, y los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, de esta forma, en el polimorfo I.

La invención proporciona igualmente un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte a una temperatura de, por ejemplo, desde 10°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante hasta un día. Posteriormente, la mezcla se siembra con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo (I) y se agita o remueve, por ejemplo a temperatura ambiente, durante de 1 hora a 14 días, preferiblemente de 2 horas a 7 días. Los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, de esta forma, en el polimorfo I.

La invención proporciona igualmente un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte hasta que se obtiene el grado deseado de conversión, preferiblemente hasta la conversión cuantitativa al polimorfo I. Si fuera apropiado, se añaden cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I. Los cristales resultantes se aíslan y, para retirar el disolvente presente, se secan hasta peso constante a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo de

40 a 80°C. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, de esta forma, en el polimorfo I.

Procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte, significa que por ejemplo el compuesto de la fórmula (I) en el
5 polimorfo II se disuelve completamente (solución) o sólo en parte (suspensión). La mezcla puede, por ejemplo, agitarse o removerse.

Los disolventes inertes adecuados son alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, o cetonas tales como acetona, o alcanos tales como n-pentano, ciclopentano, n-
10 hexano, ciclohexano, o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o tolueno, o acetato de etilo, o mezclas de los disolventes mencionados, o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se da preferencia a metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, mezclas de los disolventes mencionados o mezclas de los disolventes
15 mencionados con agua. Isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos se usan de la forma más preferible como disolventes inertes.

Se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en metanol, etanol, una mezcla de ambos
20 disolventes o una mezcla de ambos disolventes con agua, preferiblemente una mezcla 1:1 con agua, y agitando o removiendo a una temperatura de desde 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 80°C, en ausencia de cristales de un solvato del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo en ausencia de cristales del solvato de metanol o del solvato de etanol del compuesto
25 de la fórmula (I), durante hasta un día. Los cristales se enfrían desde -30°C hasta temperatura ambiente, preferiblemente de -25°C a 10°C, se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo I. Más preferiblemente se usa isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como disolvente.

Igualmente se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula

(I) en el polimorfo I procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en metanol, etanol, una mezcla de ambos disolventes o una mezcla de ambos disolventes con agua, y agitando o removiendo a una temperatura de desde 10°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a temperatura ambiente, durante hasta 1 día. La mezcla se siembra posteriormente con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I y se agita o remueve, por ejemplo a temperatura ambiente, durante de 1 hora a 14 días, preferiblemente de 2 horas a 7 días. Los cristales se aíslan y secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo I. Más preferiblemente se usa isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como disolvente.

Igualmente se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II, obtenido como se describe en el ejemplo 1, en un disolvente inerte distinto de metanol y/o etanol, preferiblemente isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, o una mezcla de los mismos y agitando o removiendo a una temperatura de desde 10°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente desde temperatura ambiente a 90°C, durante hasta 2 semanas, preferiblemente de 1 día hasta una semana. Si fuera apropiado, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo I. Más preferiblemente se usa isopropanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos como disolvente.

El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse igualmente en el polimorfo I calentando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II hasta de 195 a 222°C, preferiblemente de 195 a 215°C, por ejemplo a una velocidad de calentamiento de 10°C a 30°C por minuto, preferiblemente de 15°C a 25°C por minuto, y enfriando posteriormente hasta de 10°C a 30°C, preferiblemente a temperatura ambiente, por ejemplo a una velocidad de enfriamiento de 1°C a 4°C por minuto, preferiblemente de 1°C a 3°C por minuto.

El compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo III puede prepararse procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte, por ejemplo metanol. La filtración se realiza después de 1 día a 1 semana, y el producto se seca y se trata térmicamente a de 145 a 160°C durante de 15 minutos a 1 hora. El compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, en el polimorfo III.

El solvato de metanol del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en metanol. Después de 1 semana, se realiza la filtración, y el producto se seca y se almacena en una atmósfera de metanol durante de 5 horas a 1 semana. El solvato de metanol del compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, con un contenido de metanol del 4,8% en peso.

El solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse procesando el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en etanol. Después de 1 semana, se realiza la filtración y el producto se seca. El solvato de etanol del compuesto de la fórmula (I) se obtiene, así, con un factor de etanol del 3,7 por ciento en peso.

Los procedimientos se realizan generalmente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible trabajar a una presión elevada o a una presión reducida (por ejemplo en un intervalo de 0,5 a 5 bar (50 a 500 kPa)).

20 Los datos de peso en los ensayos y en los ejemplos que siguen son, a menos que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y los datos de concentración de las soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen.

Ejemplos de trabajo

Los termogramas se obtuvieron usando un calorímetro de exploración diferencial DSC 7 o Pyris-1 y analizador termogravimétrico TGA 7 de Perkin-Elmer. Los difractogramas de rayos X se registraron en un difractómetro de transmisión Stoe. Los espectros IR, FIR, NIR y Raman se registraron usando espectrómetros de Fourier IFS 88v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) y RFS 100 (Raman) de Bruker.

Ejemplo 1: tosílato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-

10 carboxamida en el polimorfo II

Se cargan inicialmente 903 g de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, preparada como se describe en el documento WO 00/42012, en 2700 ml de etanol. Se disuelven 451,7 g de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato en 1340 g de etanol y se añaden gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retira por filtración con succión, y el residuo se lava tres veces con 830 ml cada vez de etanol. El secado se realiza a 50°C a presión reducida con suministro de aire. Se obtienen 1129,6 g del compuesto del título en el polimorfo II.

20 Ejemplo 2: Preparación de tosílato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo I

Ejemplo 2.1

Se calientan 5 mg de la sal tosílato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II a 200°C a una velocidad de calentamiento de 20°C/min y posteriormente se enfría a temperatura ambiente a una velocidad de enfriamiento de 2°C/min. La muestra se ensaya termoanalíticamente (DSC) y corresponde al compuesto del título en el polimorfo I.

Ejemplo 2.2

Se disuelven 75 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 10 ml de etanol/agua (1:1) a aproximadamente 80°C y se filtran. La mezcla se divide en dos muestras y la muestra A se cristaliza en un refrigerador a +8°C y la muestra B en un congelador a -20°C. Después de la vaporización de las mezclas de disolvente, se ensayan termoanáliticamente (DSC) los dos cristales de las muestras A y B. Ambas muestras corresponden al compuesto del título en el polimorfo I.

10 Ejemplo 2.3

En cada caso se suspenden 400 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en a) 8 ml de metanol y b) en 8 ml de etanol y cada uno se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada una de las suspensiones se siembra con 2 mg del compuesto del título en el polimorfo I y posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la filtración, los residuos sólidos de las dos muestras se secan a temperatura ambiente. Cada uno de los residuos se ensaya termoanáliticamente (DSC) y corresponden al compuesto del título en el polimorfo I.

20 Ejemplo 2.4

Se suspenden 200 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-*N*-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 5 ml de etanol/agua (1:1 v/v) y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se siembra con 2 mg del compuesto del título en el polimorfo I y posteriormente se agita a temperatura ambiente durante 1 semana. Después de la filtración, el residuo sólido se seca a temperatura ambiente. El residuo se ensaya termoanáliticamente (DSC) y corresponde al compuesto del título en el polimorfo I.

Ejemplo 2.5

En cada caso se mezclan 50 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II con 2 ml en cada caso de a) isopropanol, b) acetona, c) tetrahidrofurano, d) acetonitrilo, e) acetato de etilo y f) tolueno, y en cada caso se agitan a temperatura ambiente durante 6 días. En el caso de c) tetrahidrofurano y f) tolueno se añade 1 ml adicional del disolvente particular. Cada una de las suspensiones se filtra y los residuos particulares se secan a temperatura ambiente. Cada uno de los residuos se ensaya por difracción de rayos X y corresponden al compuesto del título en el polimorfo I.

10 Ejemplo 2.6

Se suspenden 200 mg de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 4 ml de tolueno y la suspensión se agita a 80°C durante una semana. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se filtra, se seca a temperatura ambiente y se ensaya mediante difracción de rayos X. El compuesto del título se obtiene en el polimorfo I.

Ejemplo 3: Preparación de tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo III

20 Se suspenden 3,5 g de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 15 ml de metanol y se agitan a temperatura ambiente. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente. Posteriormente, el producto se trata térmicamente a 150°C durante 30 minutos. El residuo se analiza por difracción de rayos X y corresponde al compuesto del título en el polimorfo III.

Ejemplo 4: Preparación del solvato de metanol del tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida

Se suspenden 3,5 g de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 15 ml de metanol y se agitan a temperatura ambiente. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente.

- 5 Posteriormente, el producto se almacena en un desecador con una atmósfera de metanol durante un día. El residuo se analiza por difracción de rayos X y corresponde al solvato de metanol del compuesto del título con un contenido de metanol del 4,8 por ciento en peso.

Ejemplo 5: Preparación del solvato de etanol del tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-

- 10 **(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida**

- Se suspenden 3 g de la sal tosilato de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en el polimorfo II en 15 ml de etanol y se agitan a temperatura ambiente. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente. El residuo se analiza por difracción de rayos X y corresponde al solvato de etanol del compuesto del título con un contenido de etanol del 6,7 por ciento en peso.

Tabla 1: Calorimetría de Exploración Diferencial y Termogravimetría

	Polimorfo I	Polimorfo II	Polimorfo III	Solvato de metanol	Solvato de etanol
Punto de fusión [°C]	223 - 231 *	194 **	187-190	-	-
Pérdida de masa [% en peso]	< 0,5	< 0,5	< 0,5	4,8	6,7

* = fusión a descomposición

** = punto de conversión

Tabla 2: Difractometría de rayos X

Polimorfo I [2 theta]	Reflexiones			Solvato de metanol [2 theta]	Solvato de etanol [2 theta]
	Polimorfo II [2 theta]	Polimorfo III [2 theta]			
4,4	7,3	7,7		8,0	7,9
10,7	8,8	8,5		8,4	8,4
11,1	10,5	9,8		9,3	9,3
11,4	12,4	10,6		11,2	9,5
11,6	12,8	12,0		12,2	11,2
12,2	13,1	12,3		13,0	12,0
12,8	13,4	12,9		13,4	12,2
13,2	13,6	13,4		15,8	12,8
14,8	14,0	13,5		16,3	13,4
16,5	14,7	15,4		16,9	15,9
16,7	15,5	16,0		17,7	16,1
17,7	15,7	16,5		18,3	16,8
17,9	15,9	16,9		18,7	17,4
18,8	16,4	17,3		19,0	17,7
19,3	17,0	17,8		19,4	18,1
19,6	17,6	18,7		20,2	18,3
20,1	17,9	18,8		20,5	18,6
20,5	18,3	19,3		20,9	18,8
20,8	19,3	19,9		21,4	19,4
21,5	20,2	20,3		21,7	20,0
21,7	20,8	20,8		22,3	20,4
22,3	21,1	21,2		22,4	21,0
22,5	21,9	21,6		23,8	21,2
22,9	22,6	22,5		24,0	21,5

Polimorfo I [2 theta]	Reflexiones				Solvato de etanol [2 theta]
	Polimorfo II [2 theta]	Polimorfo III [2 theta]	Solvato de		
			metanol [2 theta]		
23,4	22,8	23,0	24,4	21,7	
23,7	23,2	23,4	24,7	22,3	
24,0	24,0	24,2	24,9	22,4	
24,5	24,6	24,5	25,2	22,8	
25,1	25,4	24,8	25,7	23,3	
25,4	25,9	25,2	26,0	23,6	
26,0	26,7	25,9	26,1	23,8	
26,4	27,1	26,9	26,4	24,3	
26,6	28,2	27,5	26,9	24,7	
27,0	28,4	27,7	27,0	25,3	
27,6	29,7	28,2	27,5	25,8	
28,2	30,7	29,2	27,7	25,9	
28,6	31,4	29,4	28,1	26,4	
28,8	32,5	29,8	28,3	26,9	
29,3	33,4	30,3	28,8	27,3	
29,6	34,7	31,4	29,1	27,6	
29,9	35,0	32,2	29,7	28,3	
30,8	35,9	33,5	30,2	28,8	
31,2	36,5	34,0	30,4	29,1	
31,6		35,2	30,7	29,5	
31,8		36,1	30,8	29,7	
32,1		37,2	31,4	30,2	
32,4		37,7	31,6	30,4	
32,7			31,9	30,9	
33,1			32,3	31,4	

Polimorfo I [2 theta]	Reflexiones			
	Polimorfo II [2 theta]	Polimorfo III [2 theta]	Solvato de metanol [2 theta]	Solvato de etanol [2 theta]
33,8			32,6	32,0
34,2			32,9	32,6
34,6			33,4	32,9
35,4			33,8	33,2
35,7			34,0	33,7
37,1			34,2	33,9
			34,5	34,5
			34,9	35,5
			36,2	36,0
			36,6	36,3
			37,2	36,6
			37,7	37,1
				37,7

Tabla 3: Espectroscopia IR

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
3390	3345	3374	3317	3313
3289	3277	3280	3098	3237
3256	3108	3250	3072	3067
3212	3073	3081	2948	2980
3144	2944	2955	2836	2895
3113	1908	1917	1712	1710
3080	1718	1715	1692	1692

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
2943	1696	1691	1632	1633
1908	1632	1632	1608	1607
1724	1597	1604	1546	1545
1689	1547	1551	1506	1505
1630	1521	1539	1483	1483
1611	1506	1526	1464	1465
1598	1486	1503	1406	1406
1558	1468	1484	1337	1337
1529	1403	1461	1314	1314
1506	1333	1418	1287	1286
1485	1307	1404	1258	1258
1458	1287	1385	1232	1234
1419	1255	1337	1193	1191
1401	1237	1308	1170	1171
1327	1206	1284	1140	1140
1310	1189	1258	1128	1115
1281	1163	1234	1115	1044
1256	1135	1209	1030	1035
1239	1125	1189	1017	1005
1220	1116	1178	1008	947
1189	1031	1140	947	925
1182	1007	1127	925	896
1132	944	1118	904	879
1117	920	1034	877	861
1032	900	1010	848	849

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
1009	880	947	831	830
950	843	920	822	823
939	827	900	779	778
922	813	877	744	744
879	787	842	720	721
846	779	834	711	711
822	745	825	683	682
777	720	818	663	663
748	709	776	617	592
721	684	744	591	570
711	660	721	571	562
681	568	710	561	533
662	552	683	534	510
565	544	663	509	
553	505	572	488	
533		564	468	
513		548	442	
		509		
		484		
		469		
		443		

Tabla 4: Espectroscopia Raman

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvente de metanol [cm ⁻¹]	Solvente de etanol [cm ⁻¹]
3113	3115	3107	3098	3094
3100	3095	3069	3066	3066
3068	3064	3016	2929	3046
2986	3052	2958	2838	2977
2951	2924	2930	1711	2927
2925	2812	2883	1688	2884
2817	1719	2814	1608	2812
2577	1696	2741	1548	1710
1723	1609	1715	1507	1690
1689	1604	1690	1406	1635
1613	1550	1632	1386	1607
1606	1521	1605	1334	1547
1556	1507	1567	1313	1506
1529	1414	1549	1299	1461
1506	1402	1504	1266	1406
1442	1376	1475	1235	1385
1419	1334	1448	1213	1334
1401	1312	1413	1193	1313
1369	1268	1404	1172	1299
1328	1255	1386	1114	1288
1310	1234	1334	1033	1264
1278	1207	1310	1004	1235
1267	1161	1284	925	1213
1245	1136	1265	863	1194

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
1212	1116	1236	819	1168
1186	1103	1215	802	1141
1163	1031	1180	786	1113
1134	1009	1161	746	1033
1117	944	1120	721	1017
1032	922	1106	684	1003
1010	858	1034	663	925
922	825	1009	638	891
880	813	926	618	862
862	798	860	555	850
824	787	815	492	819
802	746	801	442	802
789	718	785	397	786
749	684	746	372	779
722	662	716	359	746
692	636	683	339	720
683	568	663	310	694
663	553	637	297	684
637		619	235	663
552		553	176	638
492		510	130	616
471		481	109	590
445		443		553
436		418		512
423				491

Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
399				459
390				442
367				396
313				387
305				373
292				362
231				353
				337
				313
				306
				295
				237
				217
				181
				109

Tabla 5: Espectroscopia FIR

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
495	496	484	489	490
470	468	468	468	469
458	457	443	460	459
445	443	432	442	441
436	429	423	433	433
423	413	417	425	428
408	400	396	397	396
399	386	381	386	387
368	366	370	372	373
356	345	358	358	353
321	321	351	351	337
304	304	335	338	318
291	293	309	316	294
252	255	301	296	280
238	237	290	280	266
210	213	255	252	252
173	190	241	236	237
120	175	224	216	216
114	156	210	178	180
	137	177	146	166
	106	147	114	152
		108	104	143
			99	116
				106

Pico máximo				
Polimorfo I	Polimorfo II	Polimorfo III	Solvato de	Solvato de
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	metanol	etanol
			[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
				97
				93

Tabla 6: Espectroscopía NIR

Polimorfo I [cm ⁻¹]	Pico máximo			
	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
8820	8791	8843	8829	8828
8407	8395	8420	8424	8442
8186	8167	8200	7191	7191
7182	7122	7155	6421	6631
6934	6111	6658	6081	6422
6664	6017	6510	6024	6073
6494	5974	6432	5964	6022
6087	5914	6108	5896	5962
6030	5789	6023	5555	5891
5988	5746	5891	5288	5785
5934	5641	5793	4908	5287
5881	5555	5739	4661	4908
5747	5501	5652	4606	4659
5648	5339	5262	4574	4605
5338	5219	4982	4404	4572
4984	4895	4919	4329	4421
4914	4789	4847	4278	4346
4791	4661	4788	4207	4259
4691	4606	4708	4174	4202
4573	4563	4666	4080	4170
4399	4512	4571	4057	4096
4312	4403	4409		4080
4275	4275	4344		4051
4208	4226	4305		

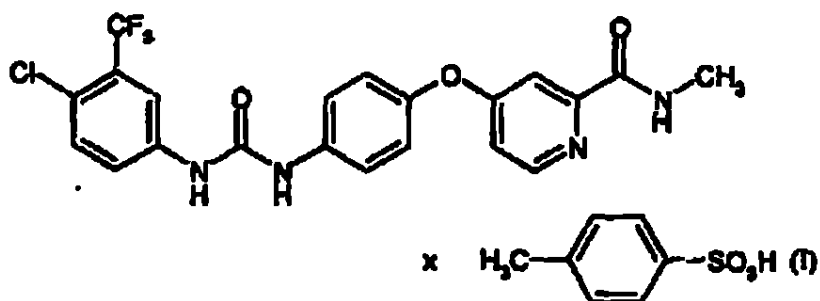
Pico máximo				
Polimorfo I [cm ⁻¹]	Polimorfo II [cm ⁻¹]	Polimorfo III [cm ⁻¹]	Solvato de metanol [cm ⁻¹]	Solvato de etanol [cm ⁻¹]
4088	4155	4282		
	4095	4227		
	4064	4200		
		4091		
		4063		

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

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el polimorfo I.

- 10 2. Una preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, que comprende procesar el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte hasta la conversión cuantitativa al polimorfo I.

- 15 3. La preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la reivindicación 2, en la que el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II se procesa en un disolvente inerte y se siembra con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I.

- 20 4. La preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, en la que el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II se calienta hasta de 195 a 222°C a una velocidad de calentamiento de 10 a 30°C por minuto y posteriormente se enfría a de 10 a 30°C a una velocidad de enfriamiento de 1 a 4°C por minuto.

5. Un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I para el tratamiento de

trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, carcinoma o crecimiento de células carcinogénicas.

- 5 6. Un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de acuerdo con la reivindicación 5 para el tratamiento de leucemia o para el tratamiento de carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroides, de riñón o del intestino.
7. El uso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I para la preparación
10 de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, carcinoma o crecimiento de células carcinogénicas.
8. El uso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I para la preparación
15 de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de leucemia o para el tratamiento de carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroides, de riñón o del intestino.
9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula
20 (I) fundamentalmente en el polimorfo I y sin fracciones significativas de otra forma del compuesto de la fórmula (I).
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que contiene más del 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (I) en el
25 polimorfo I respecto a la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) presente en la composición.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento de trastornos.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11 para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, carcinoma o crecimiento de células carcinogénicas.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12 para el tratamiento de leucemia o para el tratamiento de carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroidea, de riñón o del intestino.

10

14. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, que comprende uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

15 15. Un procedimiento para el tratamiento de trastornos que presentan procesos anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad, enfermedades de médula ósea, carcinoma o crecimiento de células carcinogénicas, usando una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I o de una composición farmacéutica como se ha definido en una de las reivindicaciones 9 a 14.

20

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento de leucemia o para el tratamiento de carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroidea, de riñón o del intestino.

25 17. Un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, que puede obtenerse disolviendo o suspendiendo el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte y agitando o removiéndolo hasta la conversión cuantitativa al polimorfo I.

18. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 17, que puede obtenerse disolviendo o suspendiendo el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte y sembrándolo con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I.

5

19. Una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I y uno o más agentes farmacéuticos distintos.

20. La combinación de acuerdo con la reivindicación 19 en la que el uno o más
10 agentes farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales, agentes anti-cancerosos, o antieméticos.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14 que comprende uno o más agentes farmacéuticos distintos.

15

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 en la que el uno o más agentes farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales, agentes anti-cancerosos, o antieméticos.

20

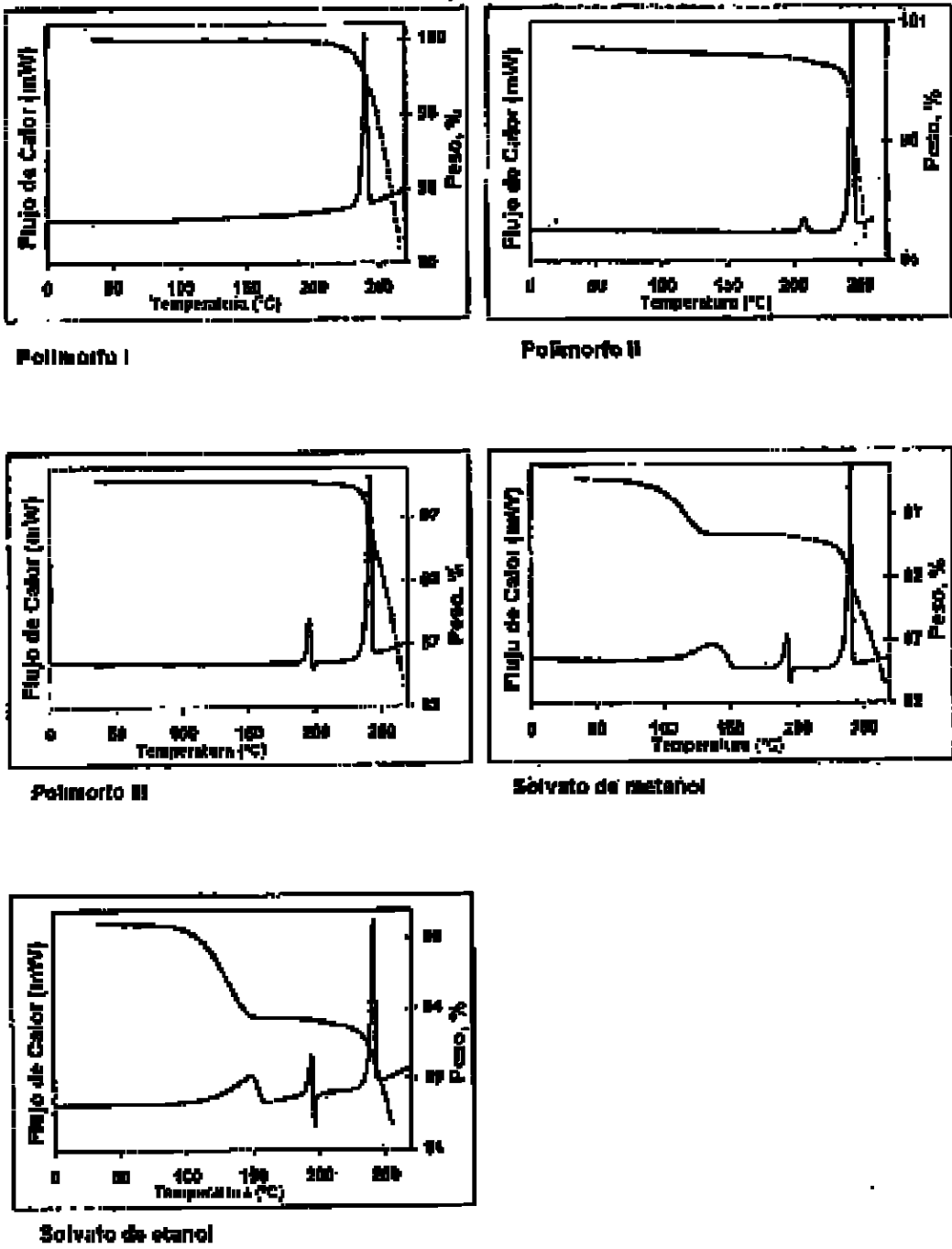


Fig. 1: termogramas DSC y TGA del compuesto (I)

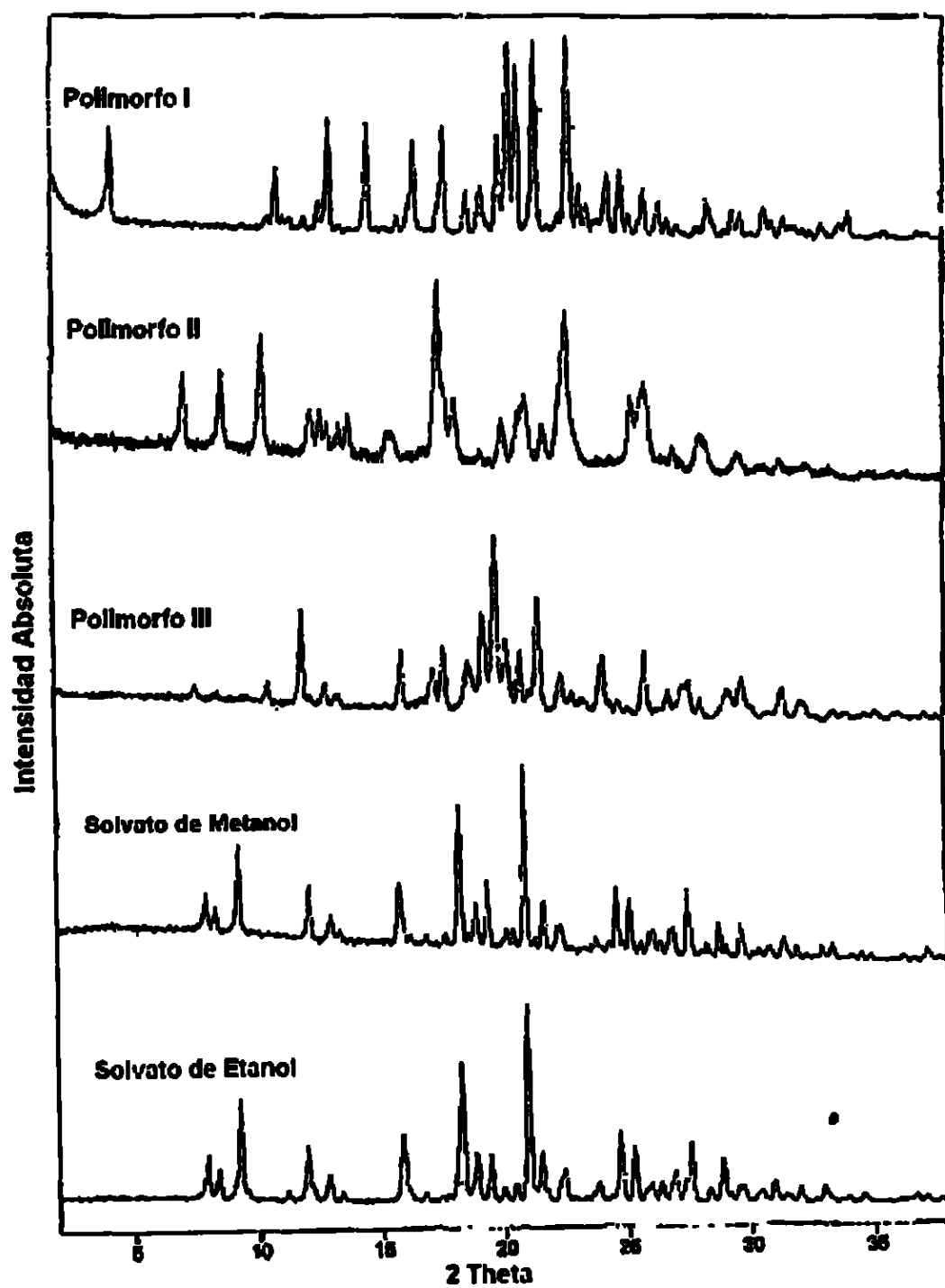


Fig. 2: patrones de difracción de rayos X del compuesto (I)

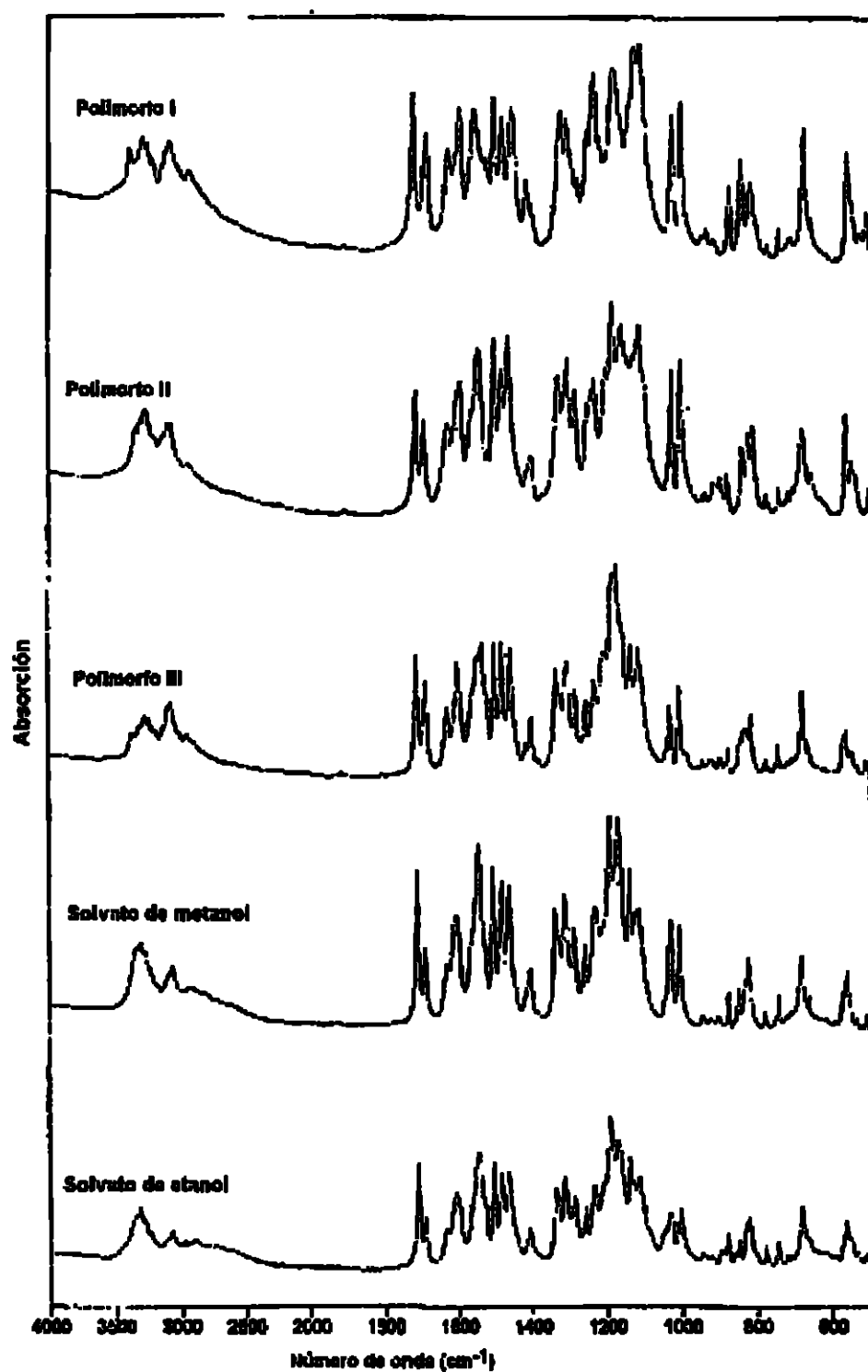


Fig. 3: espectros IR del compuesto (I)

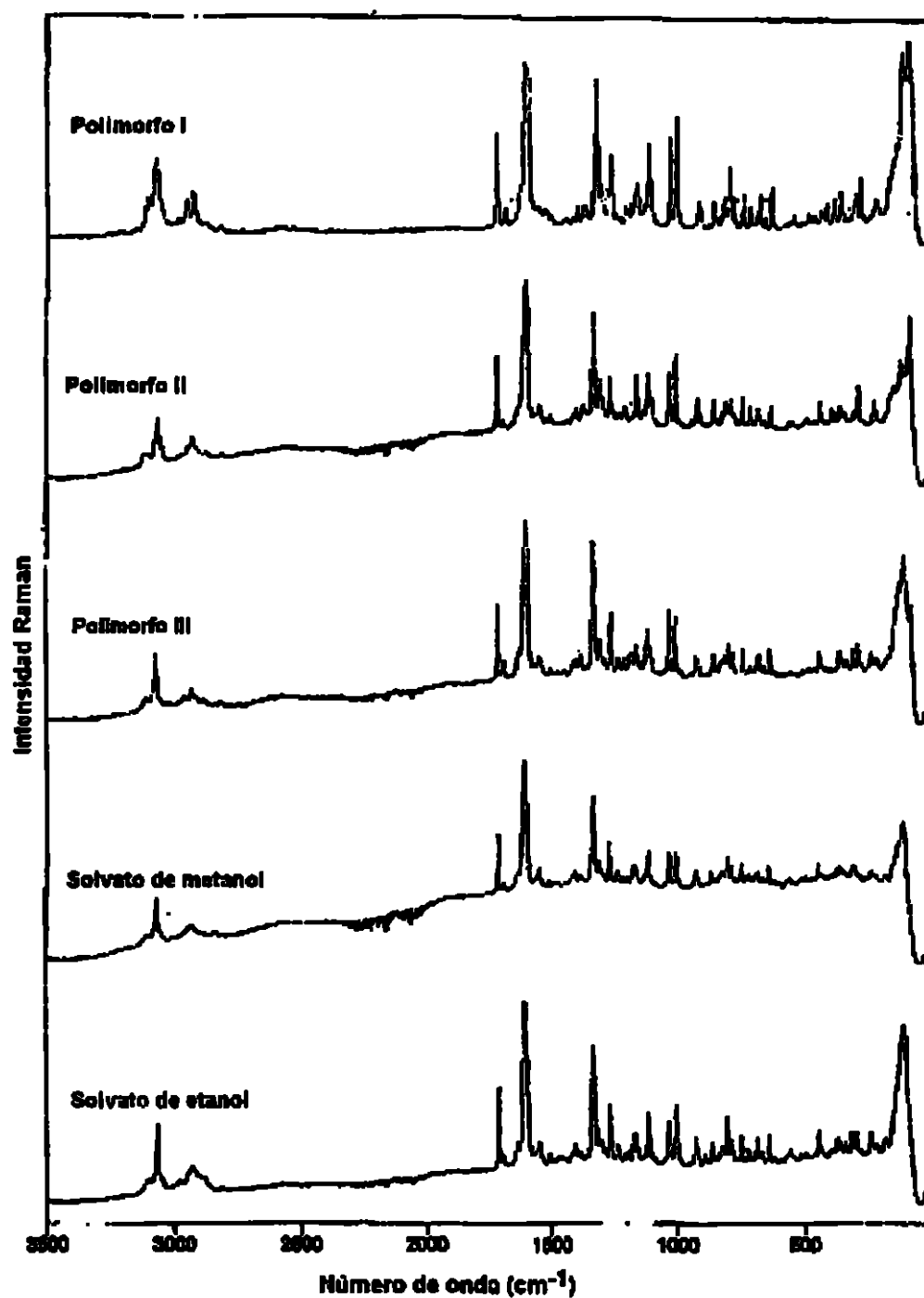


Fig. 4: espectros Raman del compuesto (I)

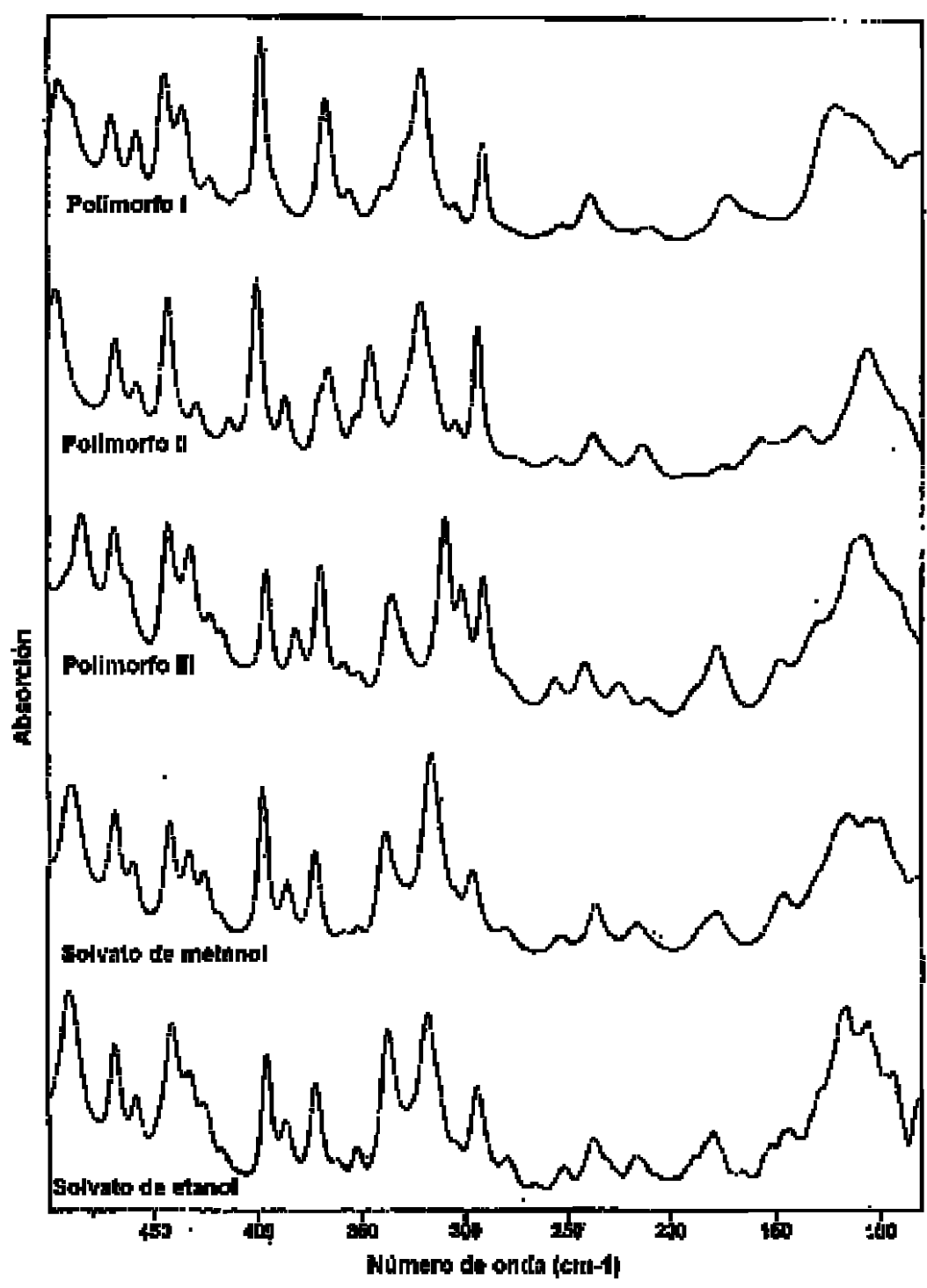


Fig. 5: espectros FIR del compuesto (I)

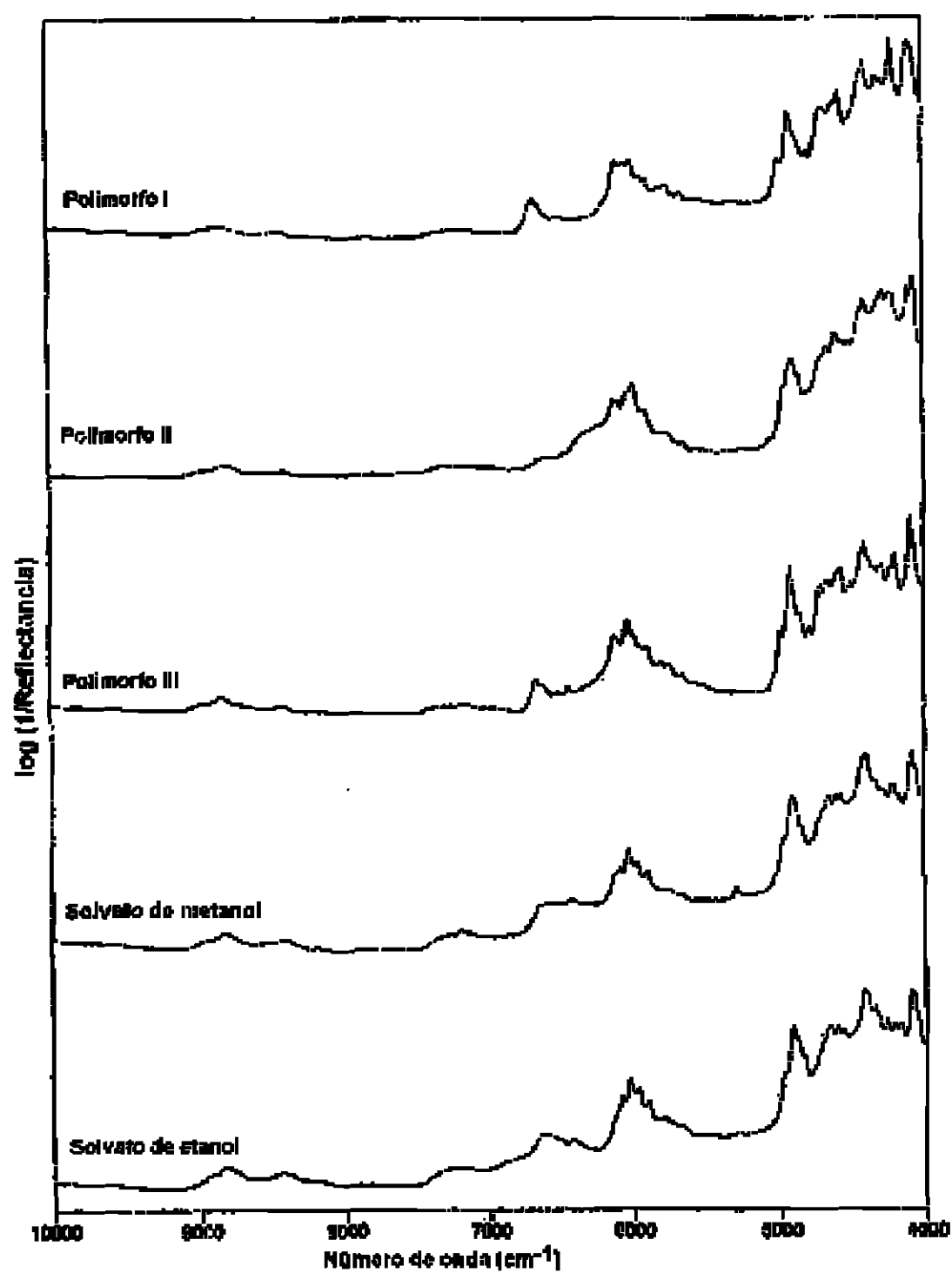


Fig. 6: espectros NIR del compuesto (I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/010119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D213/81 A61K31/44 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/068228 A (BAYER CORPORATION; DUMAS, JACQUES; SCOTT, WILLIAM, J; ELTING, JAMES; H) 21 August 2003 (2003-08-21) cited in the application claims 13,15,21,22	1-22
Y	HOTTE S J ET AL; "BAY 43-9006: EARLY CLINICAL DATA IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID MALIGNANCIES" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 8, no. 25, 2002, pages 2249-2253, XP001145745 ISSN: 1361-8128 page 2250, left-hand column	1-22

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

☒ Patent family members are listed in Annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document not 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 (see specification)
- *O* document relating 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

5 January 2006

Date of mailing of the international search report

19/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5011, D-69110 Heidelberg
Tel. (+31-70) 345-2040, Tx. 81 851 upr nl
Fax (+31-70) 340-3318

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/010119

Box E Observations where certain claims were found unreasonable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject-matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15 and 16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 4.4(i).

Box F Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

creation of patent family members

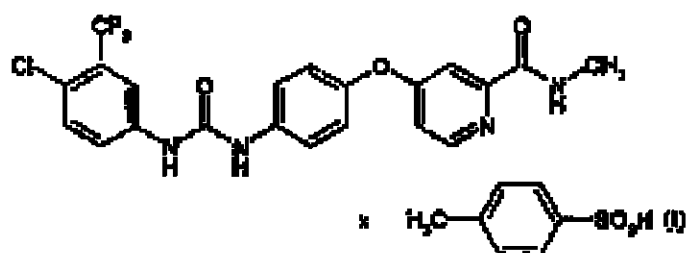
International Application No
PCT/EP2005/010119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03068228	A	21-08-2003	
		AU 2003209116 A1	04-09-2003
		CA 2475703 A1	21-08-2003
		EP 1478358 A1	24-11-2004
		JP 2005522448 T	28-07-2005

(2:) Nº de solicitud:		(51) Int. Cl:	C07D 213/061
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	BAYER HEALTHCARE AG
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	4023130.0	29/09/2004	EP
		(72) Inventor(es)	ALFONS GRUNENBERG JANA LENZ
		(74) Apoderado:	EMILIO FERRERO
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:	29/04/2007	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		(67) Publicación Internacional
	Fecha de presentación de la solicitud:	26/09/2005	Fecha:
	No. de solicitud PCT/EP2005/010112		Nº publicación:
			WO 2006/034797 A1
(54) Título: FORMA TERMODINÁMICAMENTE ESTABLE DE UNA SAL TOSILATO			

REVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula C_4H_8O



શ્રી સુ. સુધાનિધિ L

2. Una preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polímero I, que comprende procesar el compuesto de la fórmula (I) en el polímero II en un disolvente inerte hasta la conversión cuantitativa al polímero I.

2. La preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polímero I de la reivindicación 2, en la que el compuesto de la fórmula (I) en el polímero II se procesa en un disolvente fuerte y se siembra con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polímero I.

4. La preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polímero I, en la que el compuesto de la fórmula (I) es el polímero II se calienta hasta de 195 a 222°C a una velocidad de calentamiento de 10 a 30°C por minuto y posteriormente se enfria a de 10 a 30°C a una velocidad de enfriamiento de 1 a 4°C por minuto.

5. Un compuesto de la fórmula (I) en el primer lugar
el tratamiento de trastornos que presentan procesos
anormales de angiogénesis o hiperpermeabilidad,
enfermedades de médula ósea, carcinoma o crecimiento de
células cancerígenas.

6. Un compuesto de la fórmula (I) es el polímero I de acuerdo con la reivindicación 5 para el tratamiento de leucemia o para el tratamiento de carcinoma de pulmón, de páncreas, de la glándula tiroidea, de hígado o del intestino.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 07-431445-00000-0000
Fax: 2007-03-20 16:22:30 Dep. 2000 NUEVOBAGONES
Tra. 11 PATENTARIO
Ext: 326 FABRICACIONAL
Adj 411 PRESENTACION Folio: 111

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900-26409-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 07 - 18,390
FECHA : MARZO 5 DE 2007

DETALLE DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELETA RECONPENS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-2	33787179	03/03/2007	20,261.000.00

DETALLE DE CONCEPTOS

CANT. REPARTICION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SUBSISTENCIAS	1 TRANSFER DE SEL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

1 CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

COLO 4033 BA1 033 9

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[4] ✓

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4] ✓
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4] ✓
- ◇ Descripción de la invención [4] ✓
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [4] ✓
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4] ✓

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 28 MAR 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Computador: 3 62 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

713

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

REFERENCIA	Radicación No.	7 31445
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010119
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

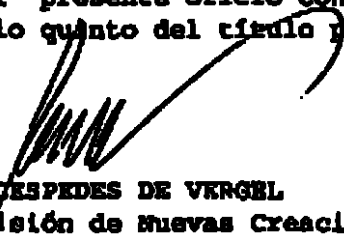
8883

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal o), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VENGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 JUL 2007
adpall