



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OK



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-25191

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO 4-[[[4-[[[4-CLORO-3-((trifluorometil)fenil] carbamoil amino)-3-fluorofenoxi]]- N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BAYER SCHERINGNPHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO BERLIN, ALEMANIA

74. APODERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025191 - 00000-0000

Fecha: 2009-03-11 16:03:47 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II3
SOLICITANTE
(71)Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 BERLIN, ALEMANIA
Nacionalidad o domicilio: BERLIN, ALEMANIA
Lugar de Constitución: BERLIN, ALEMANIA
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número:

4
REPRESENTANTE
O APODERADONombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202
BOGOTA D.C., COLOMBIA
Teléfono: 2444096 Fax: 2442496
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cuál

Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
BOGOTA5
INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER HOJA ANEXA
Dirección:
Nacionalidad o Domicilio:

6

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/008503

Fecha: 29 - 09 - 07

Publicacion Internacional No. WO/2008/043446 A1

Fecha: 17 - 04 - 08

7

Título (54)

4-[4-({[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-
N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato

Clasificación internacional (51)

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

11/10/2006

(31) Número de Solicitud

06021296.6

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

INVENTORES

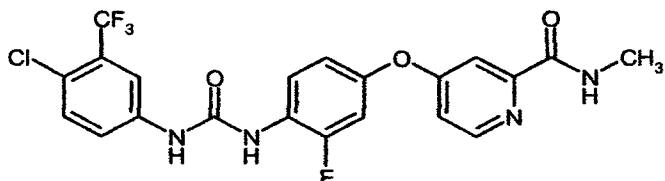
- 1) **GRUNENBERG, Alfons**
Gneisenaustrasse 15,
41539 Dormagen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **STIEHL, Juergen**
Rosenstrasse 28,
45549 Sprockhövel, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **TENBIEG, Katharina**
Busenbergstrasse 103,
44269 Dortmund, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **KEIL, Birgit**
Sudetenstrasse 36,
40231 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
Publicación Internacional No. WO/2008/043446 A1

FIGURA CARACTERISTICA

x H₂O

(III)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

1632
60
N + DP
Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Miembros ACPI - ASIP - AIPPI

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company

with headquarters in

which was initially incorporated at Japan, grant ample an sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intelectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

=====

ID Card No===== issued in =====

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading José Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signatory) of Bayer Schering Pharma AG and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Germany.

All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.

Granted and signed, at ===== on
===== 200 = ==

Notary Public. =====

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Schering**

Pharma AG domiciliada en Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania, y constituida inicialmente en Estados Unidos, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcaros con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

3371530Y
DNI

Madrid
expedido en

Certificación Notarial:

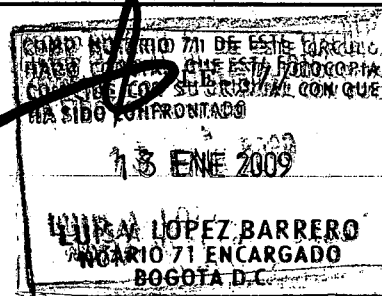
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice José Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante autorizado) de Bayer Schering Pharma AG, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Madrid el 18 de julio de 2008.

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.



...//GITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de José Antonio Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento , con el número 1.632 de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento Notarial. En Madrid a veintiuno de julio de dos mil ocho. DOY FE.=.

[Handwritten signature of Santiago Rubio Liniers]



SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



COMO NOTARIO TI RE...
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON SU ORIGINAL CON QUE
HA SIDO COMENTADO
13 ENE 2009
LUIS A LOPEZ BARRERO
NOTARIO 71 ENCO...
BOGOTA...

Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. Pais: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por *D. Santiago Rubio Liniers*
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
Se halla sellado/timbrado con *el de su Notaría*
CERTIFICADO
- En Madrid 6. El *29 JUL. 2008*
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
- Con el número *55758*
8. Sello/timbre: 10. Firma:

Don Gonzalo de la Mata Posadas
Firma delegada del Decano

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents, Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 07 December 2007 (07.12.2007)	
Applicant's or agent's file reference BHC061143-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2007/008503	International filing date (day/month/year) 29 September 2007 (29.09.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 October 2006 (11.10.2006)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 October 2006 (11.10.2006)	06021296.6	EP	23 October 2007 (23.10.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Ellen Moyse e-mail PI05.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 05
---	---

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/043446 A1

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

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/008503

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

(22) International Filing Date:
29 September 2007 (29.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06021296.6 11 October 2006 (11.10.2006) EP

(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, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

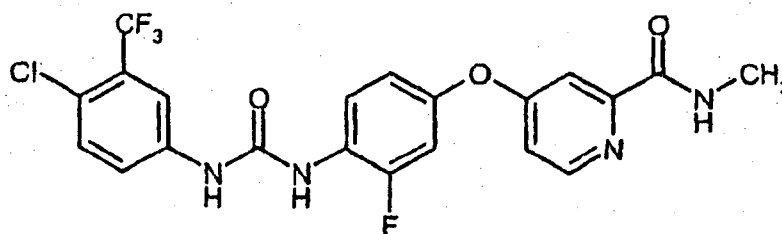
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GRUNENBERG,
Alfons [DE/DE]; Gneisenaustasse 15, 41539 Dorma-
gen (DE). STIEHL, Juergen [DE/DE]; Rosenstrasse
28, 45549 Sprockhövel (DE). TENBIEG, Katharina
[DE/DE]; Busenbergstrasse 103, 44269 Dortmund (DE).
KEIL, Birgit [DE/DE]; Sudetenstrasse 36, 40231 Düssel-
dorf (DE).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: 4-[4-([4-CHLORO-3-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]CARBAMOYL)AMINO]-3-FLUOROPHE-
NOXY]-N-METHYLPYRIDINE-2-CARBOXAMIDE MONOHYDRATE



x H₂O

(III)

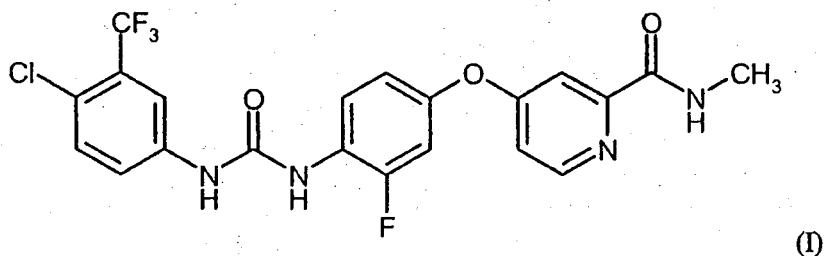
(57) Abstract: The present invention relates to 4-[4-([4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl)amino]-3- fluorophe-
noxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate, to processes for its preparation, to pharmaceutical compositions comprising
it and to its use in the control of disorders.

WO 2008/043446 A1

4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

The present invention relates to 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate, to processes for its preparation, to pharmaceutical compositions comprising it and to its use in the control of disorders.

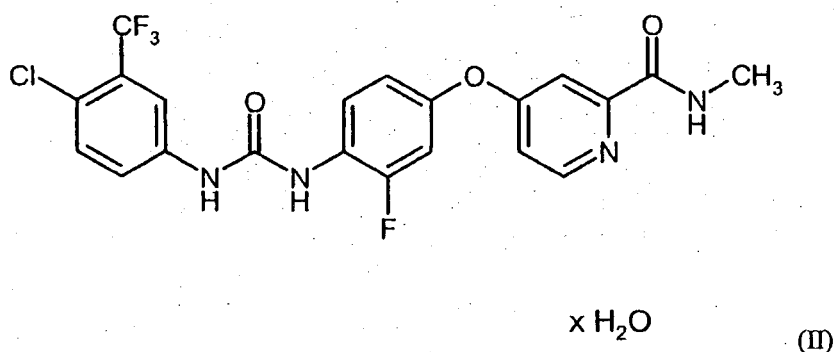
4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide is mentioned in WO 2005/009961 and corresponds to the compound of the formula (I):



WO 2005/009961 describes the compound of formula (I) as an inhibitor of the enzyme Raf kinase which may be used for the treatment of disorders in which angiogenesis and/ hyper-proliferation plays an important role, for example in tumor growth and cancer.

The compound of the formula (I) is prepared in the manner described in WO 2005/009961 and corresponds to a polymorph which in the following is named as polymorph I having a melting point of 186-206°C, a characteristic X-ray diffractogram, IR spectrum, Raman spectrum, FIR spectrum, NIR spectrum and a ^{13}C -solid state-NMR spectrum (Tab. 2-7, Fig. 2-7).

The present invention provides the compound of the formula (I) in the monohydrate form which corresponds to the compound of the formula (II):



The compound of the formula (II) contains water in an amount of 3.6% by weight. In comparison to the polymorph I of the compound of the formula (I), the compound of formula (II) has a clearly differentiable X-ray diffractogram, NIR spectrum, FIR spectrum, IR spectrum, ¹³C-solid state NMR spectrum and Raman spectrum (Fig. 2-7).

- 5 Surprisingly, the compound of the formula (II) shows a high stability in the manufacture of pharmaceutical compositions.

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

Method for treatment:

- 15 The present invention also relates to a method for using the compound of the formula (II) and compositions thereof, to treat mammalian hyper-proliferative disorders. This method comprises administering to a mammal in need thereof, including a human, an amount of a compound of the formula (II) of this invention or composition thereof, which is effective to treat the disorder. Hyper-proliferative disorders include but are not limited to solid tumors, such as cancers of the
20 breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid, parathyroid and their distant metastases. Those disorders also include lymphomas, sarcomas, and leukemias.

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.

- 25 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.

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 pineal tumor.

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.

5 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.

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

10 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.

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.

15 Head-and-neck cancers include, but are not limited to laryngeal / hypopharyngeal / nasopharyngeal / oropharyngeal cancer, 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.

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

20 Leukemias include, but are not limited to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and hairy cell leukemia.

These disorders have been well characterized in humans, but also exist with a similar etiology in other mammals, and can be treated by administering pharmaceutical compositions of the present invention.

25 Based upon standard laboratory techniques known to evaluate compounds useful for the treatment of hyper-proliferative 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.

- 5 The present invention further provides the use of the compound of the formula (II) for the preparation of a pharmaceutical compositions for the treatment of the aforesaid disorders.

Combination with other pharmaceutical agents:

- 10 The compound of the formula (II) 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. For example, the compound of the formula (II) of this invention can be combined with known anti-hyper-proliferative or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

- Optional anti-hyper-proliferative agents which can be added to the compositions include but are not limited to compounds listed on the cancer chemotherapy drug regimens in the 11th Edition of
 15 the *Merck Index*, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as asparaginase, bleomycin, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamycine), epirubicin, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, hydroxyurea, ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone,
 20 prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifen, streptozocin, tamoxifen, thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

- Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the compositions 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
 25 Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as 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
 30 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.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the compositions of the invention include but are not limited to other anti-cancer agents such as epothilone and its derivatives, irinotecan, raloxifen and topotecan.

5 Generally, the use of cytotoxic and/or cytostatic agents in combination with a compound or composition of the present invention will serve to:

(1) yield better efficacy in reducing the growth of a tumor or even eliminate the tumor as compared to administration of either agent alone,

(2) provide for the administration of lesser amounts of the administered chemotherapeutic agents,

10 (3) provide for a chemotherapeutic treatment that is well tolerated in the patient with fewer deleterious pharmacological complications than observed with single agent chemotherapies and certain other combined therapies,

(4) provide for treating a broader spectrum of different cancer types in mammals, especially humans,

15 (5) provide for a higher response rate among treated patients,

(6) provide for a longer survival time among treated patients compared to standard chemotherapy treatments,

(7) provide a longer time for tumor progression, and/or

20 (8) yield efficacy and tolerability results at least as good as those of the agents used alone, compared to known instances where other cancer agent combinations produce antagonistic effects.

"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.

25 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:

This invention also relates to pharmaceutical compositions containing the compound of the formula (II) of the present invention. These compositions can be utilized to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment for the particular condition or disease. Therefore, the present invention includes pharmaceutical compositions which are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound of the formula (II) 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. 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 (II) of the present invention can be administered with pharmaceutically-acceptable carriers well known in the art using any effective conventional dosage unit forms, including immediate, slow and timed release preparations, orally, parenterally, topically, nasally, ophthalmically, optically, sublingually, rectally, vaginally, and the like.

For oral administration, the compound of the formula (II) can be formulated into solid or liquid preparations such as solid dispersion, capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts, powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms can be a capsule which can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example, surfactants,

lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

In another embodiment, the compound of the formula (II) of this invention may be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose and cornstarch in combination with binders such as acacia, corn starch or gelatin, disintegrating agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum, gum tragacanth, acacia, lubricants intended to improve the flow of tablet granulation and to prevent the adhesion of tablet material to the surfaces of the tablet dies and punches, for example talc, stearic acid, or magnesium, calcium or zinc stearate, dyes, coloring agents, and flavoring agents such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring, intended to enhance the aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include dicalcium phosphate and diluents such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent or emulsifying agent. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance tablets, pills or capsules may be coated with shellac, sugar or both.

Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example those sweetening, flavoring and coloring agents described above, may also be present.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or *n*-propyl *p*-hydroxybenzoate; one or more coloring agents; one or more flavoring agents; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservative, such as methyl and propyl parabens and flavoring and coloring agents.

5 The compound of the formula (II) of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intraocularly, intrasynovially, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable dosages of the compound in a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which can be a sterile liquid or mixture of liquids such as water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions, an alcohol such as ethanol, isopropanol, or hexadecyl alcohol, glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol, glycerol ketals such as 10 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol, ethers such as poly(ethylene glycol) 400, an oil, a fatty acid, a fatty acid ester or, a fatty acid glyceride, or an acetylated fatty acid glyceride, with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant such as a soap or a detergent, suspending agent such as pectin, carbomers, methycellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or carboxymethylcellulose, or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

15 Illustrative of oils which can be used in the parenteral formulations of this invention are those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, for example, peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum and mineral oil. Suitable fatty acids include oleic acid, stearic acid, isostearic acid and myristic acid. Suitable fatty acid esters are, for example, ethyl oleate and isopropyl myristate. Suitable soaps include fatty acid alkali metal, ammonium, and 20 triethanolamine salts and suitable detergents include cationic detergents, for example dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, and alkylamine acetates; anionic detergents, for example, alkyl, aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates; non-ionic detergents, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and poly(oxyethylene-oxypropylene)s or ethylene oxide or propylene oxide copolymers; and 25 amphoteric detergents, for example, alkyl-beta-aminopropionates, and 2-alkylimidazoline quarternary ammonium salts, as well as mixtures.

The parenteral compositions of this invention will typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimize or eliminate irritation at the site of injection, such 30 compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) of from about 12 to about 17. The quantity of surfactant in such formulation ranges from about 5% to about 15% by weight. The surfactant can be a single component having the above HLB or can be a mixture of two or more components having the desired HLB.

Illustrative of surfactants used in parenteral formulations are the class of polyethylene sorbitan

fatty acid esters, for example, sorbitan monooleate and the high molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.

- The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions.
- 5 Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents such as, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for
- 10 example, polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadeca-ethyleneoxycetanol, a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or a condensation product of an ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.
- 15 The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, isotonic sodium chloride solutions and isotonic glucose solutions. In addition, sterile fixed oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic mono- or
- 20 diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be used in the preparation of injectables.

- A compositions of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritation excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature
- 25 and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such material is, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

- Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The
- 30 construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art (see, e.g., US Patent No. 5,023,252, issued June 11, 1991, incorporated herein by reference). Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

Controlled release formulations for parenteral administration include liposomal, polymeric microsphere and polymeric gel formulations which are known in the art.

It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. Direct techniques for, for example, administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific anatomical regions of the body, is described in US Patent No. 5,011,472, issued April 30, 1991.

10 The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of a solid dispersion. The solid dispersion may be a solid solution, glass solution, glass suspension, amorphous precipitation in a crystalline carrier, eutectic or monotecic, compound or complex formation and combinations thereof.

15 An aspect of the invention of particular interest is a pharmaceutical composition comprising a solid dispersion, wherein the matrix comprises a pharmaceutically acceptable polymer, such as polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer, polyalkylene glycol (i.e. polyethylene glycol), hydroxyalkyl cellulose (i.e. hydroxypropyl cellulose), hydroxyalkyl methyl cellulose (i.e. hydroxypropyl methyl cellulose), carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, polymethacrylates, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, vinyl alcohol/vinyl acetate copolymer, polyglycolized glycerides, xanthan gum, carrageenan, chitosan, 20 chitin, poyldextrin, dextrin, starch and proteins.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising a solid dispersion, wherein the matrix comprises a sugar and/or sugar alcohol and/or cyclodextrin, for example sucrose, lactose, fructose, maltose, raffinose, sorbitol, lactitol, mannitol, maltitol, erythritol, 25 inositol, trehalose, isomalt, inulin, maltodextrin, β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin or sulfobutyl ether cyclodextrin.

Additional suitable carriers that are useful in the formation of the matrix of the solid dispersion include, but are not limited to alcohols, organic acids, organic bases, amino acids, phospholipids, waxes, salts, fatty acid esters, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, and urea.

30 The solid dispersion of the compound of formula (II) in the matrix may contain certain additional pharmaceutical acceptable ingredients, such as surfactants, fillers, disintegrants, recrystallization inhibitors, plasticizers, defoamers, antioxidants, detackifier, pH-modifiers, glidants and lubricants.

17

The solid dispersion of the invention is prepared according to methods known to the art for the manufacture of solid dispersions, such as fusion/melt technology, hot melt extrusion, solvent evaporation (i.e. freeze drying, spray drying or layering of powders or granules), coprecipitation, 5 supercritical fluid technology and electrostatic spinning method.

The compositions of the invention can also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to as carriers or diluents, as necessary or desired. Conventional procedures for preparing such compositions in appropriate dosage forms can be utilized. Such ingredients and procedures include those described in the following references, 10 each of which is incorporated herein by reference: Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; and Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA* 15 *Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

Commonly used pharmaceutical ingredients which can be used as appropriate to formulate the composition for its intended route of administration include:

acidifying agents (examples include but are not limited to acetic acid, citric acid, fumaric acid, hydrochloric acid, nitric acid);

20 **alkalinizing agents** (examples include but are not limited to ammonia solution, ammonium carbonate, diethanolamine, monoethanolamine, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, sodium hydroxide, triethanolamine, triethylamine);

adsorbents (examples include but are not limited to powdered cellulose and activated charcoal);

25 **aerosol propellants** (examples include but are not limited to carbon dioxide, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ and CCIF₃)

air displacement agents (examples include but are not limited to nitrogen and argon);

antifungal preservatives (examples include but are not limited to benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate);

antimicrobial preservatives (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, cetylpyridinium chloride, chlorobutanol, phenol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric nitrate and thimerosal);

5 **antioxidants** (examples include but are not limited to ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorus acid, monothioglycerol, propyl gallate, sodium ascorbate, sodium bisulfite, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium metabisulfite);

10 **binding materials** (examples include but are not limited to block polymers, natural and synthetic rubber, polyacrylates, polyurethanes, silicones, polysiloxanes and styrene-butadiene copolymers);

buffering agents (examples include but are not limited to potassium metaphosphate, dipotassium phosphate, sodium acetate, sodium citrate anhydrous and sodium citrate dihydrate)

15 **carrying agents** (examples include but are not limited to acacia syrup, aromatic syrup, aromatic elixir, cherry syrup, cocoa syrup, orange syrup, syrup, corn oil, mineral oil, peanut oil, sesame oil, bacteriostatic sodium chloride injection and bacteriostatic water for injection)

chelating agents (examples include but are not limited to edetate disodium and edetic acid)

20 **colorants** (examples include but are not limited to FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel and ferric oxide red);

clarifying agents (examples include but are not limited to bentonite);

emulsifying agents (examples include but are not limited to acacia, cetomacrogol, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lecithin, sorbitan monooleate, polyoxyethylene 50 monostearate);

25 **encapsulating agents** (examples include but are not limited to gelatin and cellulose acetate phthalate)

flavorants (examples include but are not limited to anise oil, cinnamon oil, cocoa, menthol, orange oil, peppermint oil and vanillin);

humectants (examples include but are not limited to glycerol, propylene glycol and sorbitol);

levigating agents (examples include but are not limited to mineral oil and glycerin);

oils (examples include but are not limited to arachis oil, mineral oil, olive oil, peanut oil, sesame oil and vegetable oil);

5 **ointment bases** (examples include but are not limited to lanolin, hydrophilic ointment, polyethylene glycol ointment, petrolatum, hydrophilic petrolatum, white ointment, yellow ointment, and rose water ointment);

10 **penetration enhancers (transdermal delivery)** (examples include but are not limited to monohydroxy or polyhydroxy alcohols, mono-or polyvalent alcohols, saturated or unsaturated fatty alcohols, saturated or unsaturated fatty esters, saturated or unsaturated dicarboxylic acids, essential oils, phosphatidyl derivatives, cephalin, terpenes, amides, ethers, ketones and ureas)

plasticizers (examples include but are not limited to diethyl phthalate and glycerol);

solvents (examples include but are not limited to ethanol, corn oil, cottonseed oil, glycerol, isopropanol, mineral oil, oleic acid, peanut oil, purified water, water for injection, sterile water for injection and sterile water for irrigation);

15 **stiffening agents** (examples include but are not limited to cetyl alcohol, cetyl esters wax, microcrystalline wax, paraffin, stearyl alcohol, white wax and yellow wax);

suppository bases (examples include but are not limited to cocoa butter and polyethylene glycols (mixtures));

20 **surfactants** (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, nonoxynol 10, octoxynol 9, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate and sorbitan mono-palmitate);

suspending agents (examples include but are not limited to agar, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, methylcellulose, tragacanth and veegum);

25 **sweetening agents** (examples include but are not limited to aspartame, dextrose, glycerol, mannitol, propylene glycol, saccharin sodium, sorbitol and sucrose);

tablet anti-adherents (examples include but are not limited to magnesium stearate and talc);

tablet binders (examples include but are not limited to acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, methylcellulose, non-crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and pregelatinized starch);

5 **tablet and capsule diluents** (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate, kaolin, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, precipitated calcium carbonate, sodium carbonate, sodium phosphate, sorbitol and starch);

tablet coating agents (examples include but are not limited to liquid glucose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate and shellac);

10 **tablet direct compression excipients** (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate);

tablet disintegrants (examples include but are not limited to alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium alginate, sodium starch glycollate and starch);

15 **tablet glidants** (examples include but are not limited to colloidal silica, corn starch and talc);

tablet lubricants (examples include but are not limited to calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, stearic acid and zinc stearate);

tablet/capsule opaquants (examples include but are not limited to titanium dioxide);

20 **tablet polishing agents** (examples include but are not limited to carnauba wax and white wax);

thickening agents (examples include but are not limited to beeswax, cetyl alcohol and paraffin);

tonicity agents (examples include but are not limited to dextrose and sodium chloride);

25 **viscosity increasing agents** (examples include but are not limited to alginic acid, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, sodium alginate and tragacanth); and

wetting agents (examples include but are not limited to heptadecaethylene oxycetanol, lecithin, sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, and polyoxyethylene stearate).

It is believed that one skilled in the art, utilizing the preceding information, can utilize the present invention to its fullest extent. Nevertheless, the following are examples of pharmaceutical formulations that can be used in the method of the present invention. They are for illustrative purposes only, and are not to be construed as limiting the invention in any way.

- 5 Pharmaceutical compositions according to the present invention can be illustrated as follows:

Sterile IV Solution: A 5 mg/ml solution of the desired compound of this invention is made using sterile, injectable water, and the pH is adjusted if necessary. The solution is diluted for administration to 1 – 2 mg/ml with sterile 5% dextrose and is administered as an IV infusion over 60 minutes.

- 10 **Lyophilized powder for IV administration:** A sterile preparation can be prepared with (i) 100 - 1000 mg of the desired compound of this invention as a lyophilized powder, (ii) 32- 327 mg/ml sodium citrate, and (iii) 300 – 3000 mg Dextran 40. The formulation is reconstituted with sterile, injectable saline or dextrose 5% to a concentration of 10 to 20 mg/ml, which is further diluted with saline or dextrose 5% to 0.2 – 0.4 mg/ml, and is administered either IV bolus or by IV infusion
15 over 15 – 60 minutes.

Intramuscular suspension: The following solution or suspension can be prepared, for intramuscular injection:

50 mg/ml of the desired, water-insoluble compound of this invention

5 mg/ml sodium carboxymethylcellulose

20 4 mg/ml TWEEN 80

9 mg/ml sodium chloride

9 mg/ml benzyl alcohol

- Hard Shell Capsules:** A large number of unit capsules are prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg
25 of cellulose and 6 mg of magnesium stearate.

Soft Gelatin Capsules: A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil is prepared and injected by means of a positive displacement pump into molten gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The

capsules are washed and dried. The active ingredient can be dissolved in a mixture of polyethylene glycol, glycerin and sorbitol to prepare a water miscible medicine mix.

Tablets: A large number of tablets are prepared by conventional procedures so that the dosage unit was 100 mg of active ingredient, 0.2 mg. of colloidal silicon dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg. of starch, and 98.8 mg of lactose. Appropriate aqueous and non-aqueous coatings may be applied to increase palatability, improve elegance and stability or delay absorption.

Immediate Release Tablets/Capsules: These are solid oral dosage forms made by conventional and novel processes. These units are taken orally without water for immediate dissolution and delivery of the medication. The active ingredient is mixed in a liquid containing ingredient such as sugar, gelatin, pectin and sweeteners. These liquids are solidified into solid tablets or caplets by freeze drying and solid state extraction techniques. The drug compounds may be compressed with viscoelastic and thermoelastic sugars and polymers or effervescent components to produce porous matrices intended for immediate release, without the need of water.

15 Dosage of the pharmaceutical compositions of the present invention:

Based upon standard laboratory techniques known to evaluate compounds useful for the treatment of hyper-proliferative 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.

25 The total amount of the active ingredient to be administered will generally range from about 0.001 mg/kg to about 200 mg/kg, and preferably from about 0.01 mg/kg to about 20 mg/kg body weight per day. A unit dosage may contain from about 0.5 mg to about 1500 mg of active ingredient, and can be administered one or more times per day. The daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques
30 will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 200 mg administered between one to four times daily. The transdermal

concentration will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/kg. The daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.01 to 100 mg/kg of total body weight.

Of course the specific initial and continuing dosage regimen for each patient will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician, the activity of
5 the specific compound employed, the age and general condition of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion of the drug, drug combinations, and the like. The desired mode of treatment and number of doses of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester or composition thereof can be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

10 Process for preparing:

The invention further provides a process for preparing the compound of the formula (II) by dissolution of the compound of the formula (I) e.g. in the polymorph I, obtained as described in WO 2005/009961, in an inert solvent and adding water until the compound of the formula (II) precipitates. The compound of the formula (II) is thus obtained.

15 The invention likewise provides a process for preparing the compound of the formula (II) by suspending the compound of the formula (I) e.g. in the polymorph I, obtained as described WO 2005/009961, in an aqueous solvent and then stirring or shaking until the desired degree of conversion is attained. The crystals are isolated and dried. The compound of the formula (II) is thus obtained.

20 Suitable inert solvents are lower alcohols, for example methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, 1-pentanol or ketones such as acetone, or alkanes such as n-pentane, cyclopentane, n-hexane, cyclohexane, or tetrahydrofuran, or acetonitrile, or toluene, or ethyl acetate, or 1,4-dioxan or mixtures of the solvents mentioned, or mixtures of the solvents mentioned with water. Preference is given to acetone, methanol, ethanol, mixtures of the solvents mentioned.

25 Preference is given to preparing the compound of the formula (II) by solving the compound of the formula (I) in the polymorph I, obtained as described in WO 2005/009961, in ethanol and adding water until the compound of the formula (II) precipitates. The compound of the formula (II) is thus obtained.

30 Preference is likewise given to preparing the compound of the formula (II) by suspending the compound of the formula (I) in the polymorph I, obtained as described WO 2005/009961, in an aqueous solvent and then stirring or shaking until the desired degree of conversion is attained at a

temperature of 25 °C. The crystals are isolated and dried. The compound of the formula (II) is thus obtained.

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).

- 5 It is believed that one skilled in the art, using the preceding information and information available in the art, can utilize the present invention to its fullest extent.

It should be apparent to one of ordinary skill in the art that changes and modifications can be made to this invention without departing from the spirit or scope of the invention as it is set forth herein.

- 10 All publications, applications and patents cited above and below are incorporated herein by reference.

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 are obtained using a DSC 7 or Pyris-1 differential scanning calorimeter and TGA 7 thermogravimetric analyzer from Perkin-Elmer. The X-ray diffractograms are registered in a Stoe transmission diffractometer. The IR, FIR, NIR and Raman spectra are recorded using IFS 66v (IR, 5 FIR), IFS 28/N (NIR) and RFS 100 (Raman) Fourier spectrometers from Bruker. The ¹³C-solid state NMR spectra are recorded using the NMR spectrometer DRX400 from Bruker.

Example 1: Preparation of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate**Example 1.1**

10 400 mg of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph I, prepared as described in WO 2005/009961, are dissolved in acetone and the solution is filtered. Water is added to one fourth of the filtrate until precipitation. The precipitate is filtered and dried at room temperature under ambient humidity. The sample is tested gravimetrically and corresponds to the title compound.

15 Example 1.2

400 mg of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph I, prepared as described in WO 2005/009961, are dissolved in 50 ml of ethanol and the solution is filtered. One fourth of the solution is stayed in the freezer for crystallization at about -20°C until the solvent is evaporated. The residue is tested by X-
20 ray diffractometry and corresponds to the title compound.

Example 1.3

100 mg of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph I, prepared as described in WO 2005/009961, are suspended in 2 ml of a mixture of acetonitril-water (1:1) and shaken at 25°C. After one week the
25 suspension is filtered and the residue is dried at room temperature and ambient humidity. The residue is tested gravimetrically and corresponds to the title compound.

Example 1.4

100 mg of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide in the polymorph I, prepared as described in WO 2005/009961, are
30 suspended in 2 ml of a mixture of tetrahydrofuran-water (1:1) and stirred at 10°C. After two weeks

the suspension is filtered and the residue is dried at room temperature and ambient humidity. The residue is tested by X-ray diffractometry and corresponds to the title compound.

Tab. 1: Differential Scanning Calorimetry and Thermogravimetry

	Monohydrate	Polymorph I
Melting point [°C]	-	186-206
Loss in mass [% by wt.]	3.6	< 0.4

Tab. 2: X-ray diffractometry

Peak maxima [2 Theta]	
Monohydrate	Polymorph I
5.9	7.2
8.1	7.3
9.5	8.6
11.8	10.7
14.9	11.5
16.2	12.1
16.7	13.4
17.2	13.6
17.7	14.0
18.6	14.5
19.0	14.8
20.5	15.6
20.8	16.0

- 22 -

Peak maxima [2 Theta]	
Monohydrate	Polymorph I
21.2	16.5
22.0	17.2
22.2	18.6
22.4	18.8
22.8	19.1
23.1	19.8
23.7	20.1
24.1	20.2
24.3	20.4
24.7	21.8
24.9	22.9
26.0	23.5
26.2	23.8
26.3	24.2
27.1	24.9
27.2	25.2
27.6	25.9
27.8	26.0
28.7	26.4
29.2	26.6

- 23 -

Peak maxima [2 Theta]	
Monohydrate	Polymorph I
30.8	27.2
	27.4
	28.2
	29.1
	29.4
	30.4
	30.9
	31.6
	32.7
	33.0
	33.4
	35.1
	35.3
	35.8
	36.1
	36.6
	37.3

Tab. 3: IR spectroscopy

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
509	512
536	535
577	563
648	572
662	654
694	722
710	744
723	785
749	811
792	836
807	871
817	880
839	906
852	970
863	996
884	1030
900	1044
914	1108
964	1116

- 25 -

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
997	1131
1029	1143
1102	1151
1123	1176
1146	1207
1162	1233
1192	1246
1225	1261
1247	1300
1256	1317
1266	1336
1298	1416
1311	1431
1323	1471
1336	1487
1411	1506
1431	1546
1469	1572
1485	1596
1498	1657

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

- 26 -

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
1544	1720
1573	3077
1591	3255
1609	3306
1656	3350
1716	3389
3108	
3252	
3375	

Tab. 4: Raman spectroscopy

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
85	85
116	105
146	151
176	213
186	245
228	317
241	340

- 27 -

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
281	352
318	375
356	397
385	438
443	457
541	465
564	551
649	659
661	691
698	701
750	746
793	786
807	811
844	849
861	921
920	970
997	997
1031	1030
1103	1099
1116	1111

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

- 28 -

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
1128	1116
1258	1209
1267	1261
1290	1284
1313	1300
1336	1314
1410	1336
1501	1405
1556	1427
1573	1504
1592	1541
1610	1597
1628	1613
1715	1657
2951	1717
3069	2951
3104	3071
	3090

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Tab. 5: FIR spectroscopy

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
109	99
134	117
153	155
172	166
191	187
239	207
265	217
307	231
318	241
353	263
364	297
384	306
403	318
431	329
441	341
453	367
461	375
485	396
	438

- 30 -

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
	454
	463

Tab. 6: NIR spectroscopy

Peak maxima [cm ⁻¹]	
Monohydrate	Polymorph I
4097	4041
4221	4098
4512	4190
4584	4230
4660	4296
4784	4414
4906	4542
5127	4604
6025	4681
6605	4808
	4924
	6033
	6632
	8858

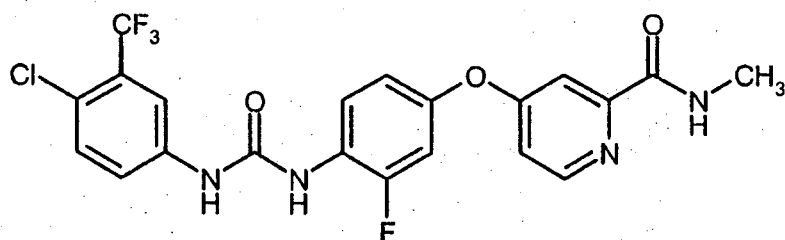
- 31 -

Tab. 7: ¹³C-solid state-NMR spectroscopy

Peak maxima [ppm]	
Monohydrate	Polymorph I
28	25
110	105
115	112
117	116
121	121
126	125
133	127
139	131
151	139
167	149
	150
	152
	166

What is claimed is:

1. A compound of the formula (II)

x H₂O

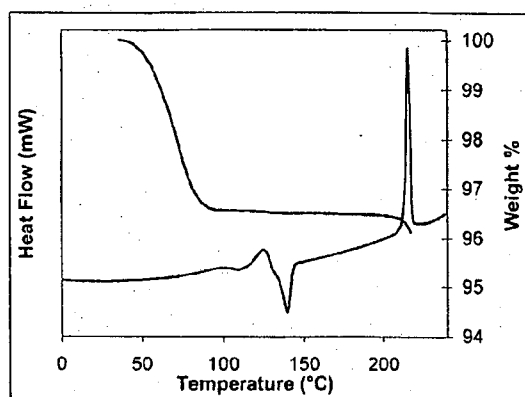
(II)

2. The compound of claim 1 which shows in the X-ray diffractometry a peak maximum of the 2 Theta angel of 21.2.
3. The compound of claim 1 which shows in the FIR spectrum a peak maximum of 353 cm⁻¹.
4. A process for the preparation of the compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 which comprises dissolution of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide and adding water until precipitation.
5. The preparation of the compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 which comprises suspension of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide in an aqueous solvent and then stirring or shaking until conversion to the compound of the formula (II).
6. A compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 for the treatment of hyper-proliferative disorders.
7. A compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 for the treatment of solid tumors, lymphomas, sarcomas, leukemias, cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid and/or parathyroid.
8. A use of the compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of hyper-proliferative disorders.

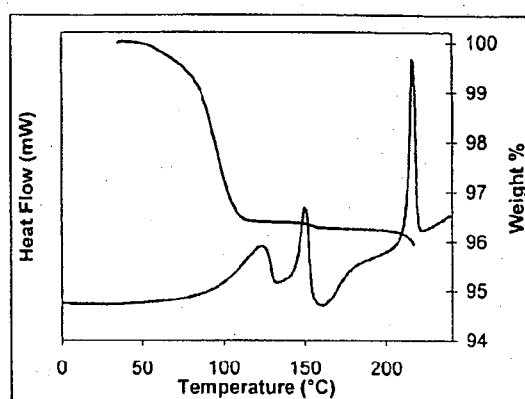
9. The use of claim 8 for the treatment of solid tumors, lymphomas, sarcomas, leukemias, cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid and/or parathyroid.
- 5 10. A pharmaceutical composition comprising the compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 mainly, no significant fractions of another form of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide and one or more inert, nontoxic, pharmaceutically suitable excipients.
- 10 11. The pharmaceutical composition of claim 10 containing more than 90 percent by weight of the compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 related to the total amount of the compound of the formula (II) present in the composition.
12. The pharmaceutical composition of any of claims 10 or 11 for the treatment of disorders.
13. A method for treating hyper-proliferative disorders using an effective amount of the compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 or of a pharmaceutical composition as defined in one of claims 10 to 12.
- 15 14. A combination comprising the compound of the formula (II) of any of claims 1 to 3 and one or more other pharmaceutical agents.
15. The combination of claim 14 wherein the one or more other pharmaceutical agents are cytotoxic agents, signal transduction inhibitors, anti-cancer agents, or antiemetics.
- 20 16. The pharmaceutical composition of any of claims 10 to 12 comprising one or more other pharmaceutical agents.
17. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein the one or more other pharmaceutical agents are anti-hyper-proliferative agents, cytotoxic agents, signal transduction inhibitors, anti-cancer agents and/or antiemetics.

- 1/7 -

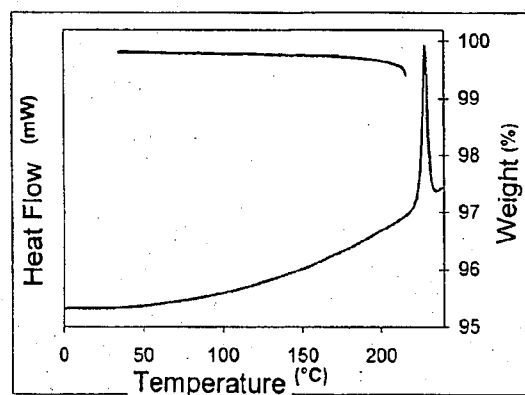
Fig 1: DSC- and TGA-thermograms of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate and polymorph I



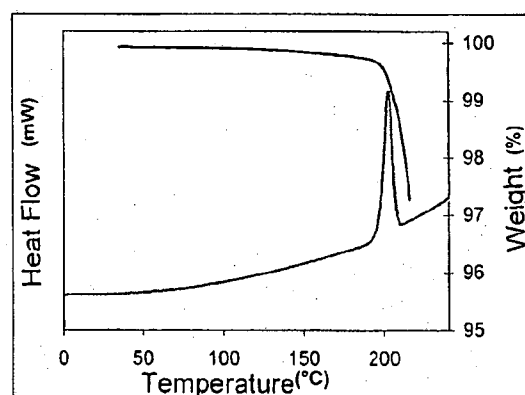
Monohydrate



Monohydrate



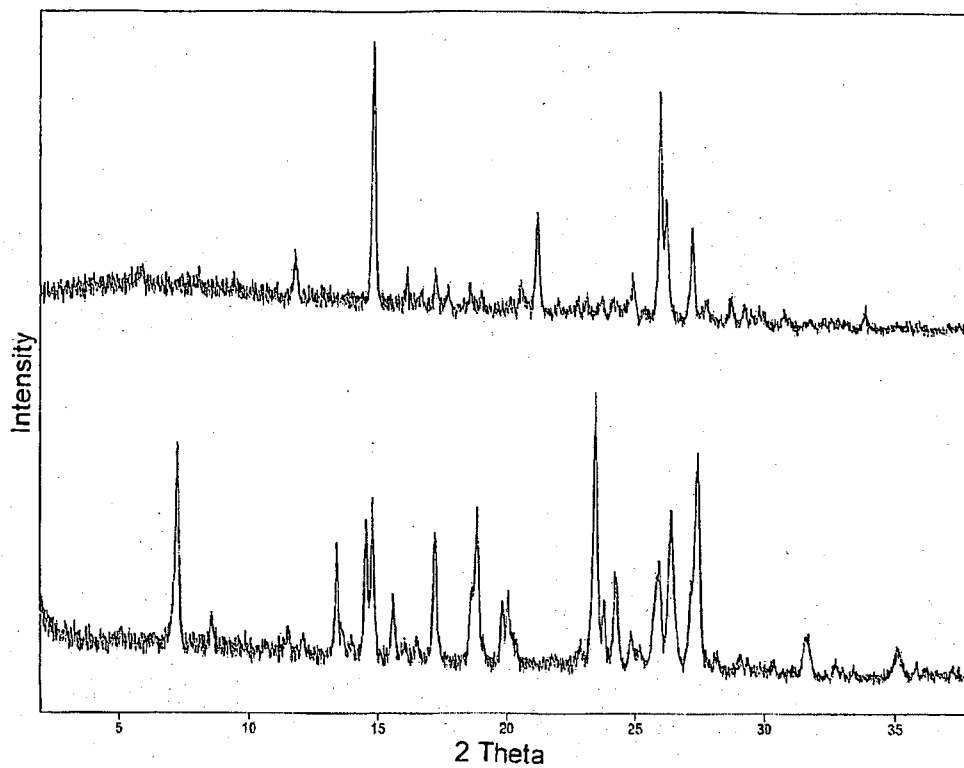
Polymorph I



Polymorph I

- 2/7 -

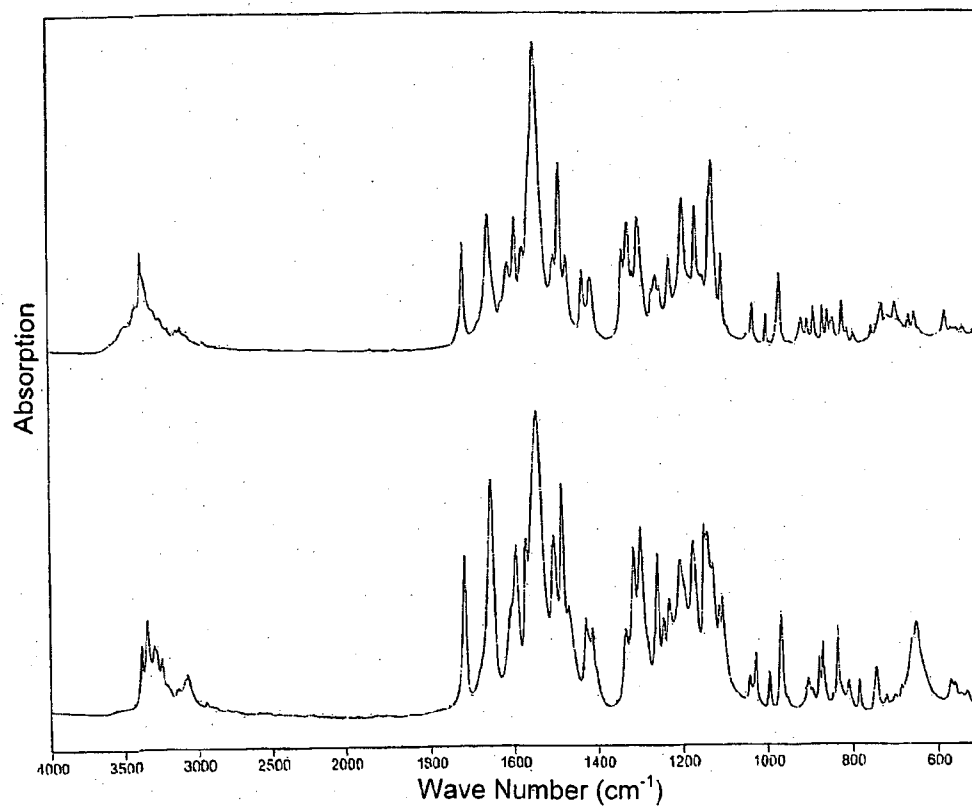
Fig. 2: X-ray diffractograms of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate (first) and polymorph I (second)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

- 3/7 -

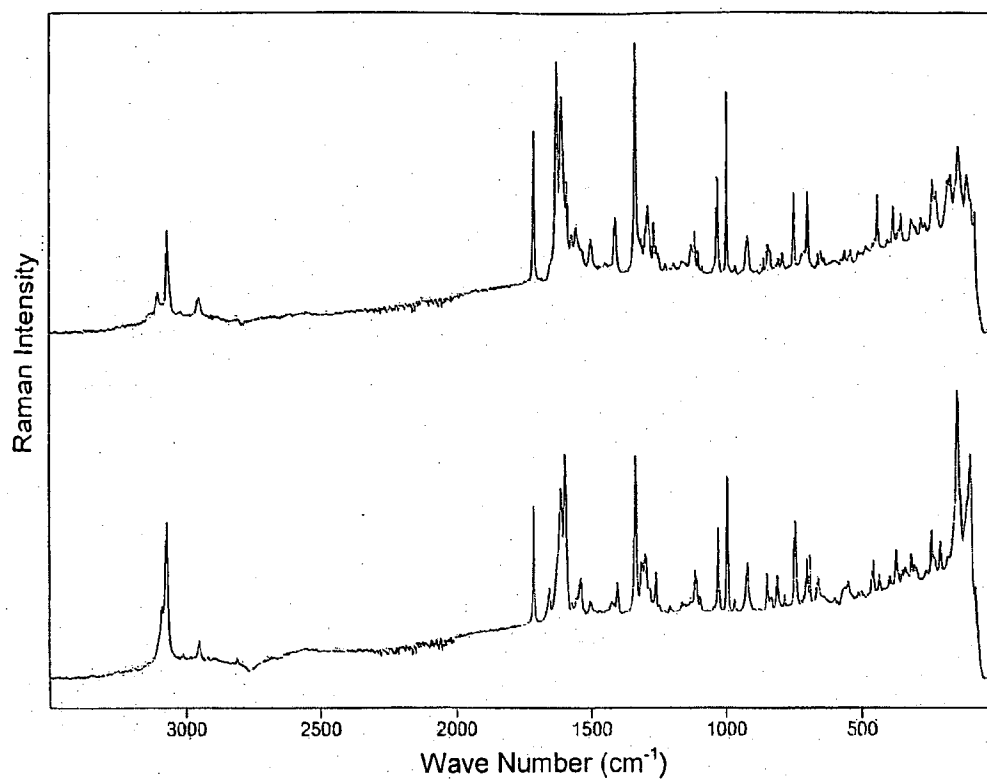
Fig. 3: IR spektra of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate (first) and polymorph I (second)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

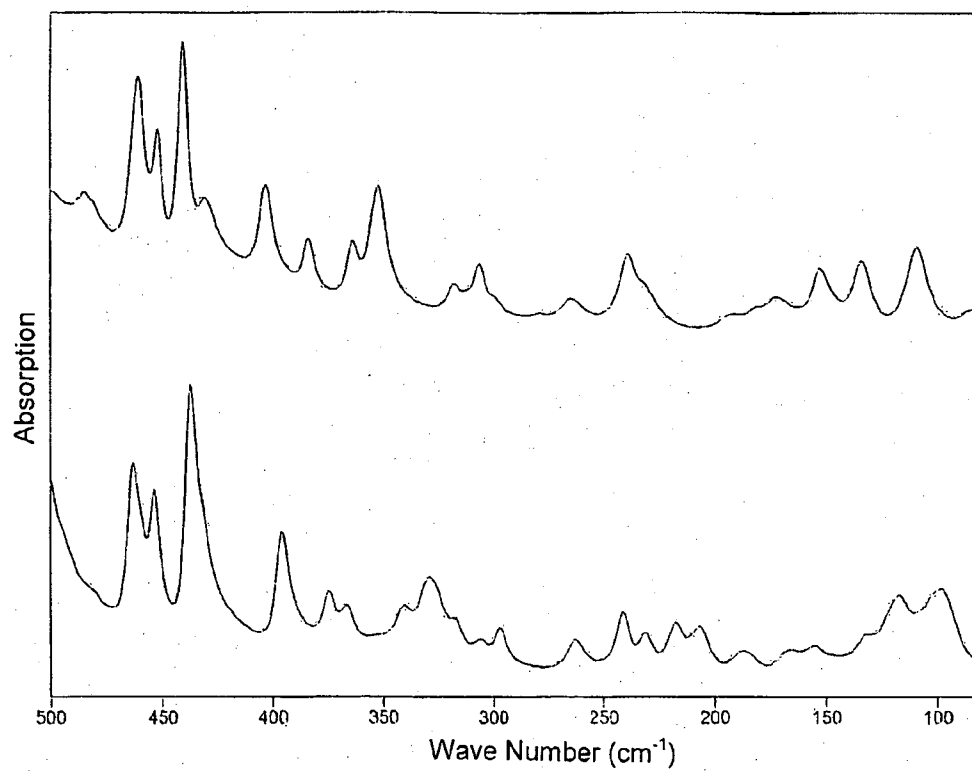
- 4/7 -

Fig. 4: Raman spektra of 4-[4-([4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl)amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate (first) and polymorph I (second)



- 5/7 -

Fig. 5: FIR spektra of 4-[4-([4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl)amino]-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate (first) and polymorph I (second)



- 6/7 -

Fig. 6: NIR spektra of 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate (first) and polymorph I (second)

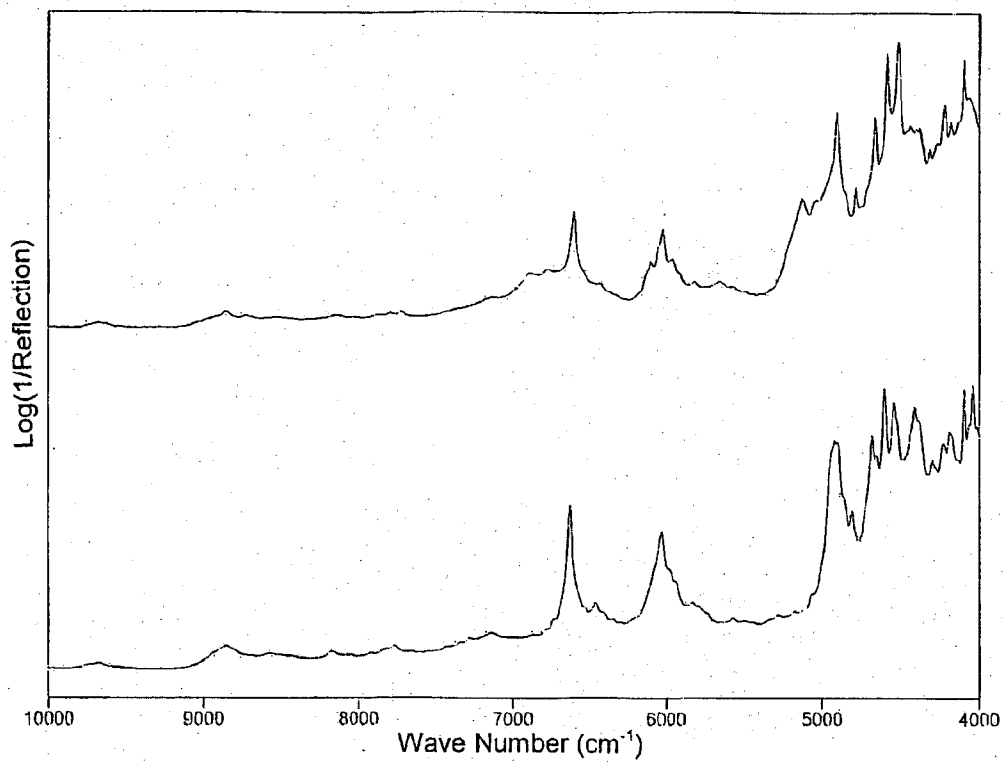
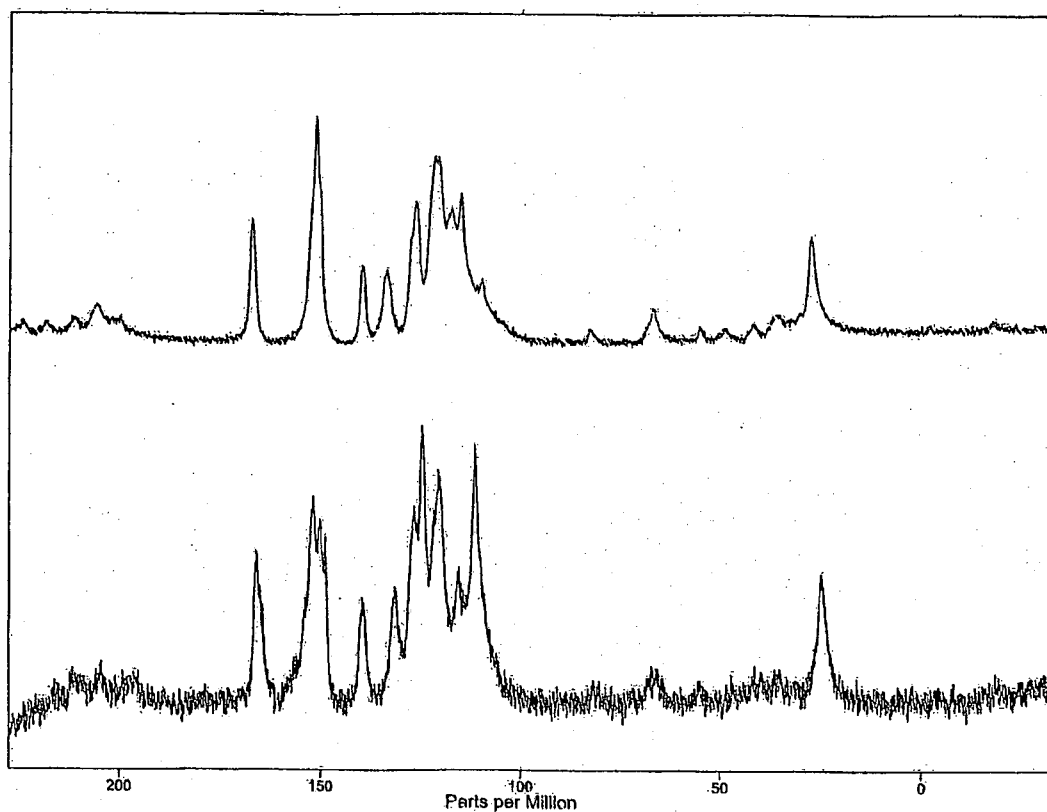


Fig. 7: ^{13}C -solid state-NMR spectra of 4-[4-([4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl)amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate (first) and polymorph I (second)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008503

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. 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 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/026500 A (BAYER PHARMACEUTICAL CORP [US]) 9 March 2006 (2006-03-09) page 3, paragraph 3 claim 1	1-17
X	WO 2005/009961 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]) 3 February 2005 (2005-02-03) cited in the application examples 1-4 claim 1	1-17

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

31 January 2008

Date of mailing of the international search report

11/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/008503

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

- 1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

- 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.
- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 13 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

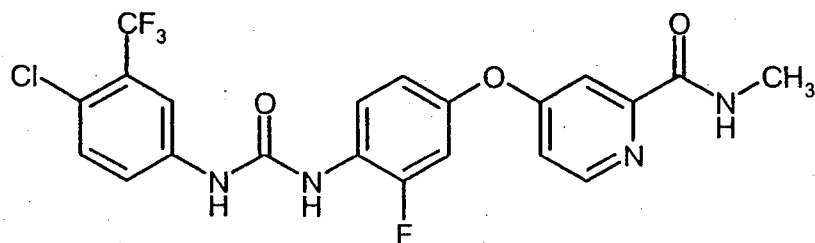
PCT/EP2007/008503

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006026500 A	09-03-2006	AR 050616 A1	08-11-2006
		AU 2005279996 A1	09-03-2006
		CA 2578438 A1	09-03-2006
		EP 1793824 A1	13-06-2007
		KR 20070067104 A	27-06-2007
		UY 29086 A1	31-03-2006
WO 2005009961 A	03-02-2005	AR 048741 A1	24-05-2006
		AU 2004259760 A1	03-02-2005
		BR PI0412219 A	22-08-2006
		CA 2532865 A1	03-02-2005
		EP 1663978 A2	07-06-2006
		HR 20060073 A2	30-06-2006
		JP 2006528196 T	14-12-2006
		KR 20060052866 A	19-05-2006
		US 2005038080 A1	17-02-2005

4-[4-({[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato

La presente invención se refiere a 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que lo comprenden y a su uso en el combate de trastornos.

La 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida se menciona en el documento WO 2005/009961 y corresponde al compuesto de la fórmula (I):



(I)

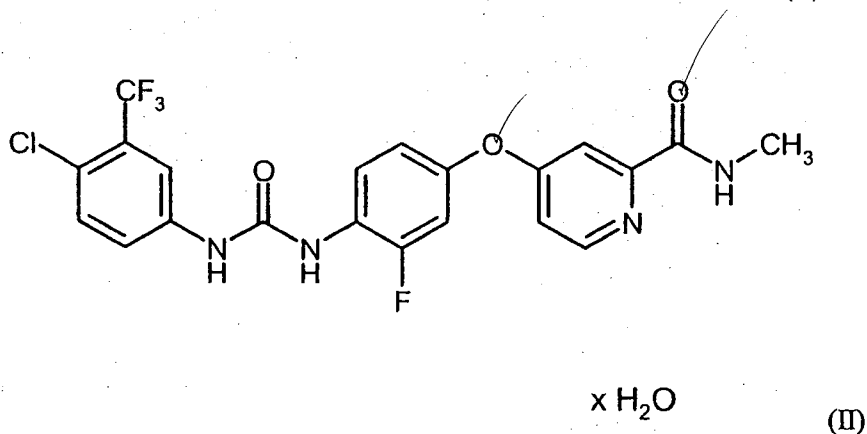
El documento WO 2005/009961 describe el compuesto de fórmula (I) como un inhibidor de la enzima Raf quinasa que puede usarse para el tratamiento de trastornos en los que la angiogénesis y/o la hiperproliferación juegan un papel importante, por ejemplo en el crecimiento tumoral y en el cáncer.

El compuesto de la fórmula (I) se prepara de la manera descrita en el documento WO 2005/009961 y corresponde al polimorfo que a continuación se denomina polimorfo I, que tiene un punto de fusión de 186-206°C, un difractograma de rayos X, espectro de IR, espectro Raman, espectro FIR, espectro NIR y un espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido característicos

-2-

(Tab. 2-7, Fig. 2-7).

La presente invención proporciona el compuesto de la fórmula (I) en la forma monohidrato que corresponde al compuesto de la fórmula (II):



5 El compuesto de la fórmula (II) contiene agua en una cantidad del 3,6% en peso. En comparación con el polimorfo I del compuesto de la fórmula (I), el compuesto de fórmula (II) tiene un difractograma de rayos X, espectro NIR, espectro FIR, espectro de IR, espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido y espectro Raman claramente diferenciables (Fig. 2-7).

10 Sorprendentemente, el compuesto de la fórmula (II) muestra una gran estabilidad en la fabricación de composiciones farmacéuticas.

El compuesto de la fórmula (II) de la invención se usa con alta pureza en formulaciones farmacéuticas. Por razones de estabilidad, una formulación farmacéutica comprende principalmente el compuesto de la fórmula (II) y
 15 ninguna fracción significativa de otra forma del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo de otro polimorfo del compuesto de la fórmula (I). Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene más del 90 por ciento en peso, más preferiblemente más del 95 por ciento en peso, del compuesto de la fórmula (II) en relación con la cantidad total del compuesto de la fórmula (II) presente en la

composición.

Procedimiento para el tratamiento:

La presente invención también se refiere a un procedimiento para usar el compuesto de la fórmula (II) y composiciones del mismo, para tratar trastornos
5 hiperproliferativos en mamíferos. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la fórmula (II) de esta invención o composición del mismo, que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto
10 respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus distintas metástasis. Los trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

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

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación,
20 glioma del tallo cerebral, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y de testículos. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer endometrial, del
25 cuello del útero, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cánceres anal, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares.

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

Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma y retinoblastoma intraocular.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante
10 fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

15 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer laríngeo/hipofaríngeo/nasofaríngeo/orofaríngeo, y cáncer de labios y de la cavidad oral.

Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de
20 Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena
25 crónica y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

5 Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante ensayos convencionales de toxicidad y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de
10 estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con
15 consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad farmacéutica empleados, la vía de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso del compuesto de la fórmula (II) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el
20 tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

Combinación con otros agentes farmacéuticos:

El compuesto de la fórmula (II) de esta invención puede administrarse como único agente farmacéutico o junto con uno o más agentes farmacéuticos distintos, siempre que la combinación no provoque efectos adversos
25 inaceptables. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) de esta invención

puede combinarse con agentes antihiperproliferativos conocidos u otros agentes de indicación, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

Los agentes antihiperproliferativos opcionales que pueden añadirse a las composiciones incluyen, pero sin limitación, compuestos indicados en los regímenes de fármacos para la quimioterapia del cáncer en la 11ª Edición del *Merck Index*, (1996), que se incorpora en este documento como referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazina, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecano, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para el uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos reconocidos para el uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Novena Edición), editor Molinoff et al., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora en este documento como referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfano, dietilstilbestrol, 2', 2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida,

caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, L-aspartato de N-fosfonoacetilo (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y
5 vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para el uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, otros agentes anticancerosos tales como epotilona y sus derivados, irinotecano, raloxifeno y topotecano.

10 En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos junto con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

(1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier otro agente solo,

15 (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolere bien en el paciente como menos complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y ciertas otras terapias
20 combinadas,

(4) proporcionar un espectro más amplio de tipos de cáncer diferentes en mamíferos, especialmente en seres humanos,

(5) proporcionar una mayor velocidad de respuesta entre los pacientes tratados,

25 (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los

pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,

(7) proporcionar un tiempo más prolongado para la progresión del tumor, y/o

- 5 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagonistas.

"Combinación" significa, para los propósitos de la invención, no sólo una
10 forma farmacéutica que contiene todos los componentes (denominadas combinaciones fijas), y envases de combinación que contienen los componentes separados unos de otros, sino también componentes que se administran simultánea o secuencialmente, siempre que se empleen para la profilaxis o tratamiento de la misma enfermedad.

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

20 Como la combinación de acuerdo con la invención se tolera bien y en algunos casos es eficaz incluso a bajas dosis, es posible una gran diversidad de variantes de formulación. Por lo tanto, una posibilidad es formular por separado los ingredientes activos individuales de la combinación de acuerdo con la invención. En este caso, no es absolutamente necesario que los
25 ingredientes activos individuales se tomen al mismo tiempo; al contrario, la

ingestión secuencial puede ser ventajosa para conseguir efectos óptimos. Con dicha administración por separado, es apropiado combinar las formulaciones de los ingredientes activos individuales, por ejemplo comprimidos o cápsulas, simultáneamente en un envase primario adecuado. En cada caso, los
5 ingredientes activos están presentes en el envase primario en recipientes separados que pueden ser, por ejemplo, envases de tubos, botellas o blísteres. Dicho envasado por separado de los componentes en el conjunto de envases primarios también se denomina kit.

También son combinaciones fijas variantes de formulación adicionales
10 que son adecuadas y preferidas para la combinación de acuerdo con la invención. "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, pero preferiblemente son
15 preparaciones farmacéuticas orales sólidas, por ejemplo cápsulas o comprimidos.

Composiciones farmacéuticas:

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fórmula (II) de la presente invención. Estas
20 composiciones pueden utilizarse para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que
25 están constituidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad

farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (II) de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones coherentes con la 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 de compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección particular que se trate. El compuesto de la fórmula (II) de la presente invención puede administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma de unidad farmacéutica convencional, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta o temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y similares.

Para la administración oral, el compuesto de la fórmula (II) puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como una dispersión sólida, cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, productos de fusión, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden ser una cápsula, que puede ser del tipo de gelatina con cáscara dura o blanda convencional que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz.

En otra realización, el compuesto de la fórmula (II) de esta invención puede comprimirse con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, junto con aglutinantes tales como goma

arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a facilitar la disgregación y disolución del comprimido después de la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, goma arábica, lubricantes destinados a mejorar la fluidez de granulación de los comprimidos y para prevenir la adhesión del material de los comprimidos a las superficies de las matrices y los punzones de la máquina de preparación de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico o magnesio, estearato cálcico o de cinc, tintes, agentes colorantes y agentes saporíferos tales como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para el uso en formas farmacéuticas líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Pueden estar presentes otros materiales diversos en forma de recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad farmacéutica. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo los agentes

edulcorantes, saporíferos y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los
5 agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica y goma de tragacanto, (2) fosfátidos que se encuentran en la naturaleza tales como semilla y lecitina de soja, (3) ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de
10 dichos ésteres con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saporíferos.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de
15 cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más
20 agentes colorantes; uno o más agentes saporíferos; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demlucente, y un conservante, tal
25 como metil y propil parabenos y agentes saporíferos y colorantes.

El compuesto de la fórmula (II) de esta invención también puede administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, en forma de presentaciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol o hexadecil alcohol, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso, o glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites ilustrativos que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Son ésteres de ácidos grasos adecuados, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, de amonio y trietanolamina de ácidos grasos y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y

acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasos, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un componente individual que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Los tensioactivos ilustrativos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes de

dispersión o humectantes adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o humectantes que pueden ser un fosfátido que se encuentra en la naturaleza tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Son diluyentes y disolventes que pueden emplearse, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono - o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante

adecuado que es sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dicho material es, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención utiliza dispositivos de liberación transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la liberación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada en este documento como referencia). Dichos parches pueden construirse para liberación continua, pulsátil o según la demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas poliméricas y de gel polimérico que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de liberación mecánica. La construcción y uso de dispositivos de liberación mecánica para la liberación de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Las técnicas directas para administrar, por ejemplo, un fármaco directamente en el cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de liberación de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de estos sistemas de liberación implantable, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de

Estados Unidos Nº 5.011.472, expedida el 30 de abril de 1991.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de una dispersión sólida. La dispersión sólida puede ser una solución sólida, solución vítrea, suspensión vítrea, precipitación amorfa en un
5 vehículo cristalino, compuesto o formación de complejo eutéctico o monotéctico y combinaciones de los mismos.

Un aspecto de la invención de particular interés es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, donde la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como polivinilpirrolidona,
10 copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polialquilenglicol (es decir, polietilenglicol), hidroxialquil celulosa (es decir, hidroxipropil celulosa), hidroxialquil metil celulosa (es decir, hidroxipropil metil celulosa), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol vinílico/acetato de vinilo,
15 glicéridos poliglicolizados, goma xantana, carragenano, citosan, quitina, polidextrina, dextrina, almidón y proteínas.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, donde la matriz comprende un azúcar y/o alcohol de azúcar y/o ciclodextrina, por ejemplo sacarosa, lactosa, fructosa,
20 maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomalta, inulina, maltodextrina, p-ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter ciclodextrina.

Otros vehículos adecuados que son útiles en la formación de la matriz de la dispersión sólida incluyen, pero sin limitación, alcoholes, ácidos
25 orgánicos, bases orgánicas, aminoácidos, fosfolípidos, ceras, sales, ésteres de

ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán y urea.

La dispersión sólida del compuesto de fórmula (II) en la matriz puede contener ciertos ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como tensioactivos, cargas, disgregantes, inhibidores de la recristalización, 5 plastificantes, desespumantes, antioxidantes, antiadherentes, modificadores del pH, deslizantes y lubricantes.

La dispersión sólida de la invención se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de dispersiones sólidas, tales como tecnología de fusión/fundido, extrusión por fusión en 10 caliente, evaporación del disolvente (es decir, liofilización, secado por pulverización o formación de capas de polvo de gránulos), coprecipitación, tecnología de fluidos supercríticos y procedimiento giratorio electrostático.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, 15 denominados en general vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas farmacéuticas apropiadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en este documento como referencia:

20 Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1998**, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* **1999**, 53(6), 324-349; y Nema, S. *et al*, "Excipients and 25 Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science &*

Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos usados habitualmente que pueden utilizarse de forma apropiada para formular la composición para la vía de administración deseada incluyen:

5 **agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico y ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amoniaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina y trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón activado);

propulsores de aerosol (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ y CClF_3)

15 **agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y benzoato sódico);

20 **conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado,

25

ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico y metabisulfito sódico);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, 5 siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes tamponantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato sódico dihidrato)

agentes vehiculantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe 10 de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostático y agua bacteriostática para inyección)

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato 15 disódico y ácido edético)

colorantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, Rojo FD&C N° 3, Rojo FD&C N° 20, Amarillo FD&C N° 6, Azul FD&C N° 2, Verde D&C N° 5, Naranja D&C N° 5, Rojo D&C N° 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 20 bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes de encapsulación (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 25 gelatina y ftalato de acetato de celulosa)

saporíferos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vanilina);

humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

5 **agentes de levigación** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

10 **bases de pomadas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrófilo, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);

potenciadores de la penetración (liberación transdérmica) (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, monohidroxi o polihidroxi alcoholes, 15 alcoholes mono- o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

plastificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de 20 dietilo y glicerol);

disolventes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

25 **agentes reforzantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol

cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases de supositorios (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

- 5 **tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitán);

- 10 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar agar, bentonita, cabómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

- 15 **antiadherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio y talco);

- 20 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comestible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

diluyentes para cápsulas y comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

- 25 **agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen,

pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);

excipientes de compresión directa para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico dibásico);

disgregantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, almidón glicolato sódico y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacificantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);

agentes de pulido para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera camauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de abejas, cetil cetílico y parafina);

agentes tonificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro sódico);

agentes para aumentar la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, heptadecaetileno oxietanol, lecitina, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol y estearato de polioxietileno).

Se cree que un especialista en la técnica, utilizando la información anterior, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. Sin embargo, lo siguiente son ejemplos de formulación farmacéutica que pueden usarse en el procedimiento de la presente invención. Sólo tienen fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ningún modo.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse como sigue:

Solución Estéril IV: Una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención se prepara usando agua inyectable estéril, y el pH se ajusta si es necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5% y se administra como una infusión IV durante 60 minutos.

15 **Polvo liofilizado para administración IV:** Puede prepararse una preparación estéril con (i) 100 – 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32 – 327 mg/ml de citrato sódico y (iii) 300 – 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5% a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye
20 adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y se administra en embolada IV o por infusión IV durante 15–60 minutos.

Suspensión intramuscular: Para inyección intramuscular, puede prepararse la siguiente solución o suspensión:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

25 5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de Cáscara Dura: Se preparan un gran número de cápsulas
5 individuales cargando cápsulas de gelatina de dos piezas convencionales cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de Gelatina Blandas: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de
10 algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina molida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicina
15 miscible en agua.

Comprimidos: Se preparan un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de manera que la monodosis contenga 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg
20 de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para mejorar el sabor, potenciar la elegancia y estabilidad o retardar la absorción.

Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata: Éstas son formas farmacéuticas oral sólidas preparadas por procedimientos convencionales y
25 nuevos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la inmediata

disolución y liberación de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos solidifican en comprimidos o comprimidos encapsulados sólidos por técnicas de liofilización y extracción en estado sólido.

- 5 Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas deseadas para la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

Dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención:

- 10 Basándose en técnicas de laboratorio convencionales para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, por medio de ensayos de toxicidad convencionales y por medio de ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por medio de la
- 15 comparación de estos resultados con los resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones
- 20 puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y unidad farmacéutica empleados, la vía de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza de la afección tratada.

- La cantidad total del ingrediente activo a administrar variará
- 25 generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200

mg/kg, y preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Una dosificación individual puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día. La dosificación diaria para administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario será preferiblemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica es preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diario será preferiblemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección tal como determinará el médico que realice el diagnóstico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo pueden determinarse por los especialistas en la técnica usando ensayos de tratamiento convencionales.

Procedimiento para la preparación:

La invención proporciona además un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula (II) por disolución del compuesto de la fórmula (I) por ejemplo en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 5 2005/009961, en un disolvente inerte y añadiendo agua hasta que precipita el compuesto de la fórmula (II). El compuesto de la fórmula (II) se obtiene de esta manera.

Asimismo, la invención proporciona un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (II) suspendiendo el compuesto de la fórmula (I) por ejemplo en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 10 2005/009961, en un disolvente acuoso y después agitando o removiendo hasta que se consigue el grado de conversión deseado. Los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (II) se obtiene de esta manera.

Son disolventes inertes adecuados alcoholes inferiores, por ejemplo 15 metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, 1-pentanol o cetonas tales como acetona, o alcanos tales como n-pentano, ciclopentano, n-hexano, ciclohexano o tetrahidrofurano, o acetonitrilo, o tolueno, o acetato de etilo, o 1,4-dioxano o mezclas de los disolventes mencionados, o mezclas de los disolventes mencionados con agua. Se da 20 preferencia a acetona, metanol, etanol y mezclas de los disolventes mencionados.

Se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (II) disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 2005/009961, en etanol y añadiendo agua hasta 25 que precipita el compuesto de la fórmula (II). El compuesto de la fórmula (II) se

obtiene de esta manera.

Asimismo, se da preferencia a la preparación del compuesto de la fórmula (II) suspendiendo el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, obtenido como se describe en el documento WO 2005/009961, en un
5 disolvente acuoso y después agitando o removiendo hasta que se consigue el grado de conversión a una temperatura de 25°C. Los cristales se aíslan y se secan. El compuesto de la fórmula (II) se obtiene de esta manera.

Los procedimientos se realizan generalmente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible trabajar a presión elevada o a presión reducida
10 (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kpa).

Se cree que un especialista en la técnica, usando la información anterior e información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión.

Debe ser evidente para un especialista en la técnica que pueden
15 realizarse cambios y modificaciones en esta invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención como se ha indicado en este documento.

Todas las publicaciones, solicitudes y patentes citadas anteriormente y a continuación se incorporan en este documento como referencia.

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

Ejemplos de trabajo

Los termogramas se obtienen usando un calorímetro de exploración diferencial DSC 7 o Piris-1 y un analizador termogravimétrico TGA 7 de Perkin-Elmer. Los difractogramas de rayos X se registran en un difractómetro de transmisión Stoe. Los espectros IR, FIR, NIR y Raman se registran usando espectrómetros de Fourier IFS 66v (IR, FIR), IFS 28/N (NIR) y RFS 100 (Raman) de Bruker. Los espectros de RMN de ^{13}C en estado sólido se registran usando el espectrómetro de RMN DRX400 de Bruker.

Ejemplo 1: Preparación de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato

Ejemplo 1.1

Se disuelven 400 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en acetona y la solución se filtra. A un cuarto del filtrado se le añade agua hasta que se produce la precipitación. El precipitado se filtra y se seca a temperatura ambiente con humedad ambiental. La muestra se ensaya gravimétricamente y corresponde al compuesto del título.

Ejemplo 1.2

Se disuelven 400 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en 50 ml de etanol y la solución se filtra. Un cuarto de la solución se pone en el congelador para la cristalización a aproximadamente -

20°C hasta que el disolvente se evapora. El residuo se ensaya por difracción de rayos X y corresponde al compuesto del título.

Ejemplo 1.3

Se suspenden 100 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en 2 ml de una mezcla de acetonitrilo-agua (1:1) y se agitan a 25°C. Después de una semana, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente y a humedad ambiental. El residuo se ensaya gravimétricamente y corresponde al compuesto del título.

Ejemplo 1.4

Se suspenden 100 mg de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en el polimorfo I, preparado como se describe en el documento WO 2005/009961, en 2 ml de una mezcla de tetrahidrofurano-agua (1:1) y se agitan a 10°C. Después de dos semanas, la suspensión se filtra y el residuo se seca a temperatura ambiente y a humedad ambiental. El residuo se ensaya por difracción de rayos X y corresponde al compuesto del título.

Tab. 1: Calorimetría de Exploración Diferencial y Termogravimetría

	Monohidrato	Polimorfo I
Punto de Fusión [°C]	-	186-206
Pérdida de masa [% en peso]	3,6	<0,4

Tab. 2: Difractometría de rayos X

Pico Máximo [2 Theta]	
Monohidrato	Polimorfo I
5,9	7,2
8,1	7,3
9,5	8,6
11,8	10,7
14,9	11,5
16,2	12,1
16,7	13,4
17,2	13,6
17,7	14,0
18,6	14,5
19,0	14,8
20,5	15,6
20,8	16,0
21,2	16,5
22,0	17,2
22,2	18,6
22,4	18,8
22,8	19,1
23,1	19,8
23,7	20,1
24,1	20,2
24,3	20,4
24,7	21,8

Pico Máximo [2 Theta]	
Monohidrato	Polimorfo I
24,9	22,9
26,0	23,5
26,2	23,8
26,3	24,2
27,1	24,9
27,2	25,2
27,6	25,9
27,8	26,0
28,7	26,4
29,2	26,6
30,8	27,2
	27,4
	28,2
	29,1
	29,4
	30,4
	30,9
	31,6
	32,7
	33,0
	33,4
	35,1
	35,3
	35,8
	36,1
	36,6
	37,3

Tab. 3: Espectroscopía de IR

Picos máximos [cm ⁻¹]	
Monohidrato	Polimorfo I
509	512
536	535
577	563
648	572
662	654
694	722
710	744
723	785
749	811
792	836
807	871
817	880
839	906
852	970
863	996
884	1030
900	1044
914	1108
964	1116
997	1131
1029	1143
1102	1151
1123	1176
1146	1207
1162	1233
1192	1246
1225	1261
1247	1300
1256	1317
1266	1336

Picos máximos [cm ⁻¹]	
Monohidrato	Polimorfo I
1298	1416
1311	1431
1323	1471
1336	1487
1411	1506
1431	1546
1469	1572
1485	1596
1498	1657
1544	1720
1573	3077
1591	3255
1609	3306
1656	3350
1716	3389
3108	
3252	
3375	

Tab. 4: Espectroscopía Raman

Picos máximos [cm ⁻¹]	
Monohidrato	Polimorfo I
85	85
116	105
146	151
176	213
186	245
228	317
241	340
281	352
318	375

Picos máximos [cm ⁻¹]	
Monohidrato	Polimorfo I
356	397
385	438
443	457
541	465
564	551
649	659
661	691
698	701
750	746
793	786
807	811
844	849
861	921
920	970
997	997
1031	1030
1103	1099
1116	1111
1128	1116
1258	1209
1267	1261
1290	1284
1313	1300
1336	1314
1410	1336
1501	1405
1556	1427
1573	1504
1592	1541
1610	1597
1628	1613

Picos máximos [cm ⁻¹]	
Monohidrato	Polimorfo I
1715	1657
2951	1717
3069	2951
3104	3071
	3090

Tab. 5: Espectroscopía FIR

Picos máximos [cm ⁻¹]	
Monohidrato	Polimorfo I
109	99
134	117
153	155
172	166
191	187
239	207
265	217
307	231
318	241
353	263
364	297
384	306
403	318
431	329
441	341
453	367
461	375
485	396
	438
	454
	463

Tab. 6: Espectroscopía NIR

Picos máximos [cm ⁻¹]	
Monohidrato	Polimorfo I
4097	4041
4221	4098
4512	4190
4584	4230
4660	4296
4784	4414
4906	4542
5127	4604
6025	4681
6605	4808
	4924
	6033
	6632
	8858

Tab. 7: Espectroscopía de RMN de ¹³C en estado sólido

Picos máximos [ppm]	
Monohidrato	Polimorfo I
28	25
110	105
115	112
117	116
121	121
126	125
133	127
139	131
151	139
167	149
	150
	152

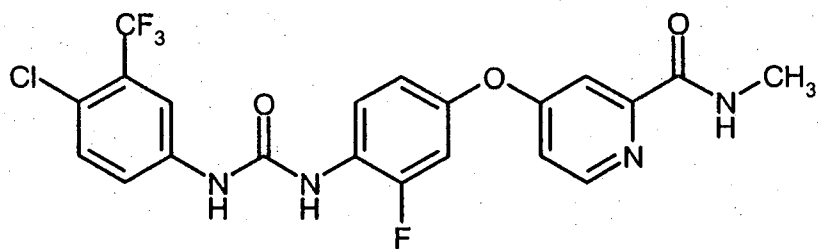
Picos máximos [ppm]	
Monohidrato	Polimorfo I
	166

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

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de la fórmula (II)



x H₂O

(II)

2. El compuesto de la reivindicación 1 que muestra en la difracción de rayos X un pico máximo del ángulo 2 Theta de 21,2.
3. El compuesto de la reivindicación 1 que muestra en el espectro FIR un pico máximo de 353 cm⁻¹.
4. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende disolver 4-[4-({4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida y añadir agua hasta que se produce la precipitación.

5. La preparación del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende suspender 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en un disolvente acuoso y después agitar o sacudir hasta que se produce la conversión en el compuesto de la fórmula (D).
6. Un compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.
7. Un compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de tumores sólidos, linfomas, sarcomas, leucemias, cánceres de mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza y el cuello, de tiroides y/o de paratiroides.
8. Un uso del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.
9. El uso de la reivindicación 8 para el tratamiento de tumores sólidos, linfomas, sarcomas, leucemias, 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 la cabeza y el cuello, de tiroides y/o de paratiroides.

10. Una composición farmacéutica que comprende principalmente el compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, ninguna fracción significativa de otra forma de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida y uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que contiene más del 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en relación con la cantidad total del compuesto de la fórmula (II) presente en la composición.
12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 ó 11 para el tratamiento de trastornos.
13. Un procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos usando una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o de una composición farmacéutica como se ha definido en una de las reivindicaciones 10 a 12.
14. Una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más agentes farmacéuticos distintos.
15. La combinación de la reivindicación 14 en la que el uno o más agentes

farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de transducción de señal, agentes anticancerosos o antieméticos.

16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 5 12 que comprende uno o más agentes farmacéuticos distintos.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 en la que el uno o más agentes farmacéuticos distintos son agentes antihiperproliferativos, agentes citotóxicos, inhibidores de transducción de señal, agentes 10 anticancerosos y/o antieméticos.

RESUMEN

La presente invención se refiere a 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-
5 carboxamida monohidrato, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que lo comprenden y a su uso en el combate de trastornos.

Fig 1: Termogramas DSC y TGA de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato y polimorfo I

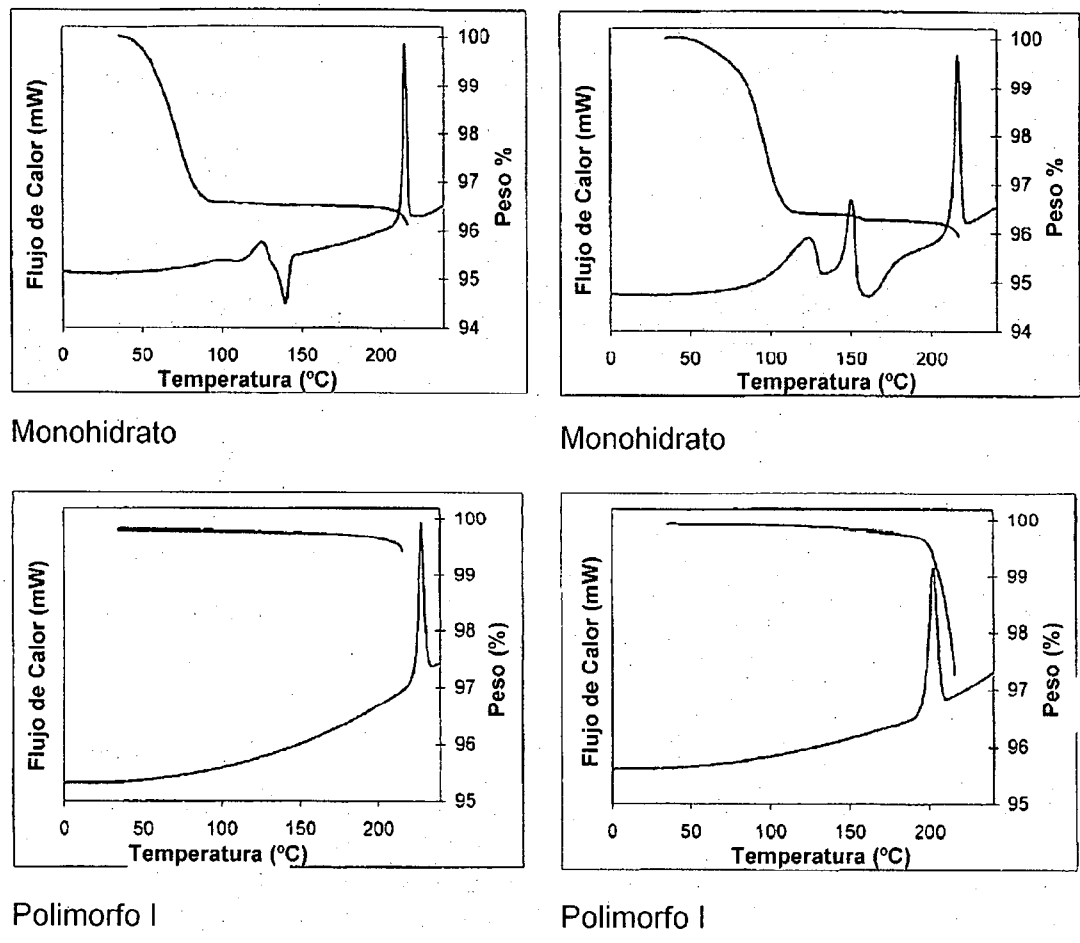


Fig. 2: Difractogramas de rayos X de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

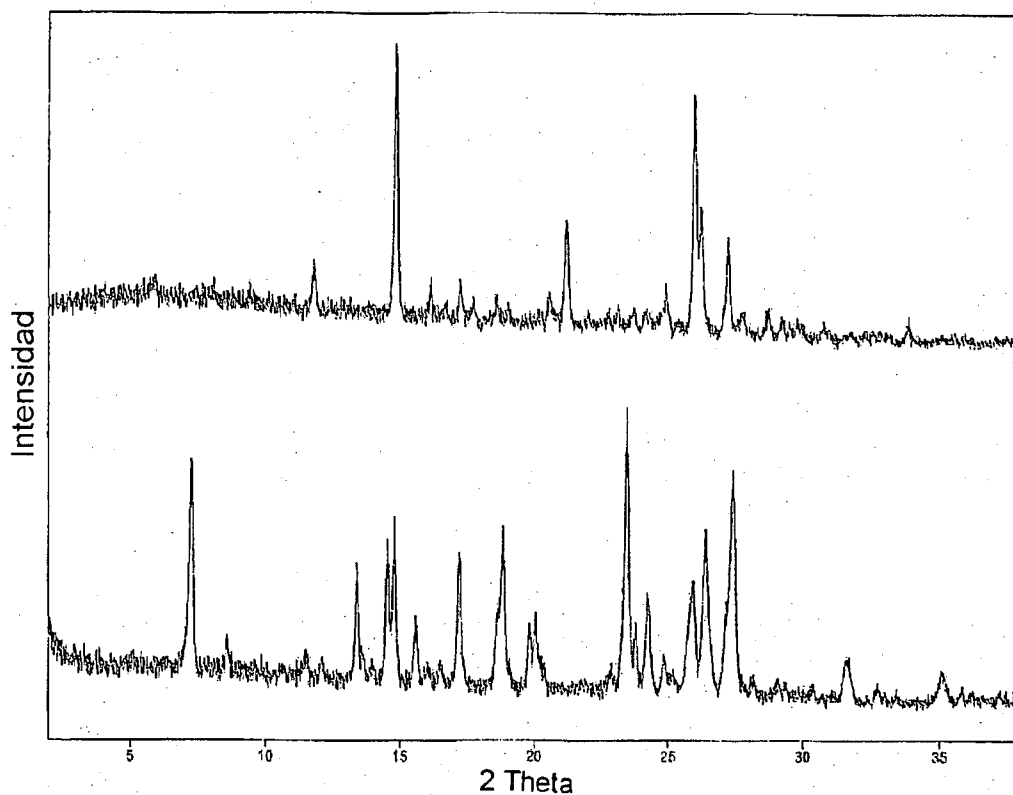


Fig. 3: Espectro de IR de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

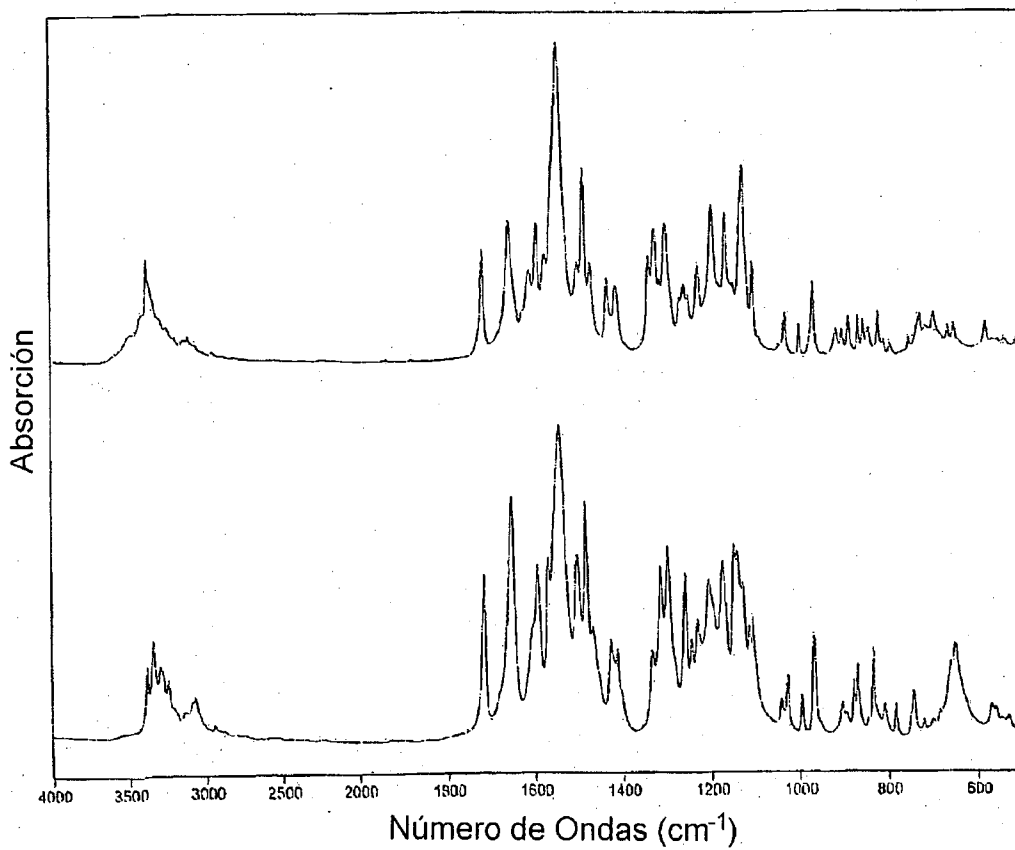
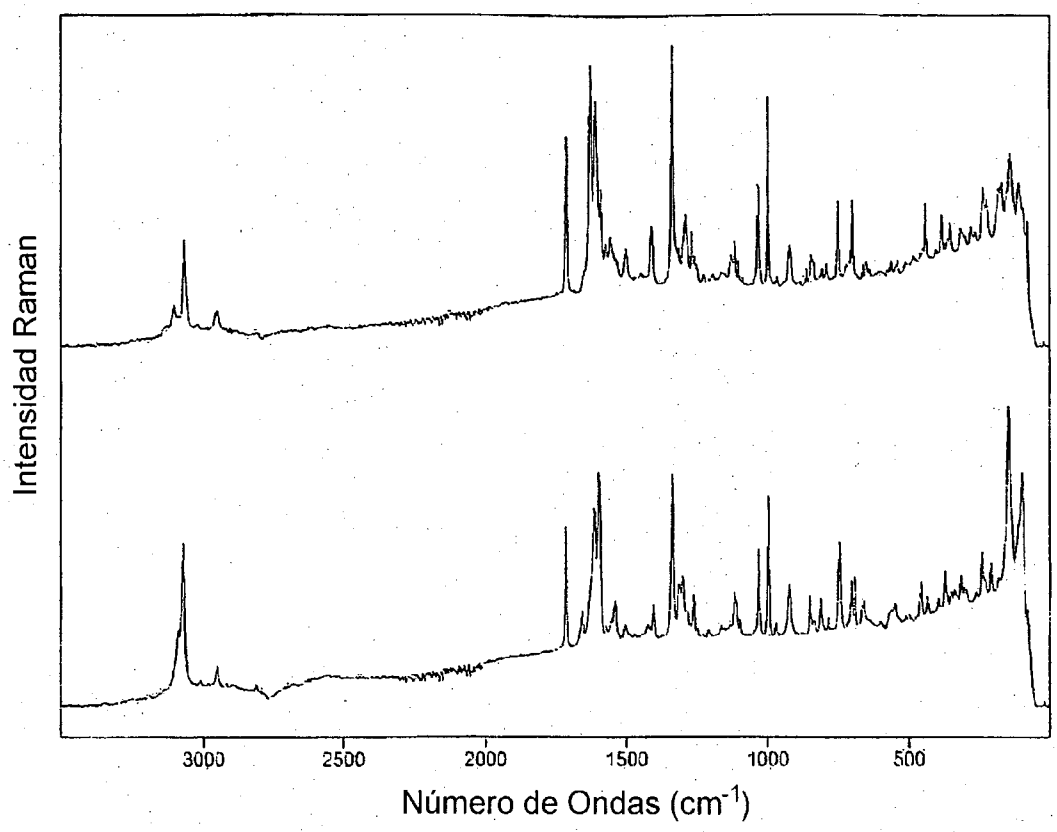


Fig. 4: Espectro Raman de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)



- 5/7 -

Fig. 5: Espectro FIR de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

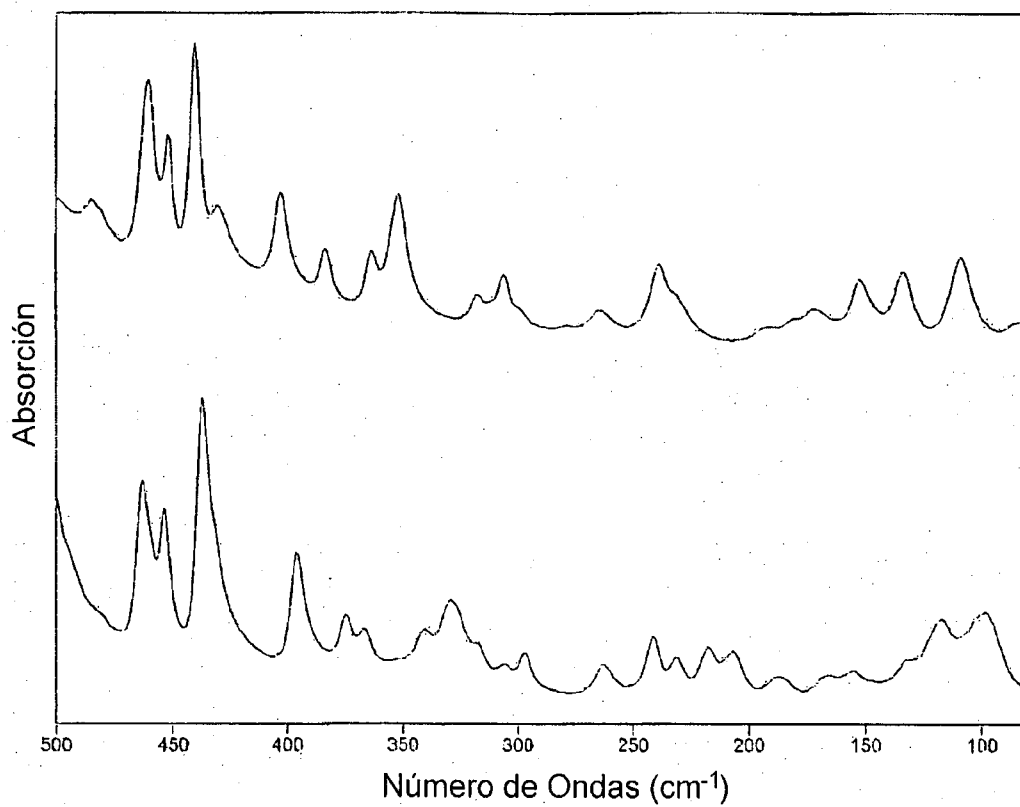


Fig. 6: Espectro NIR de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)

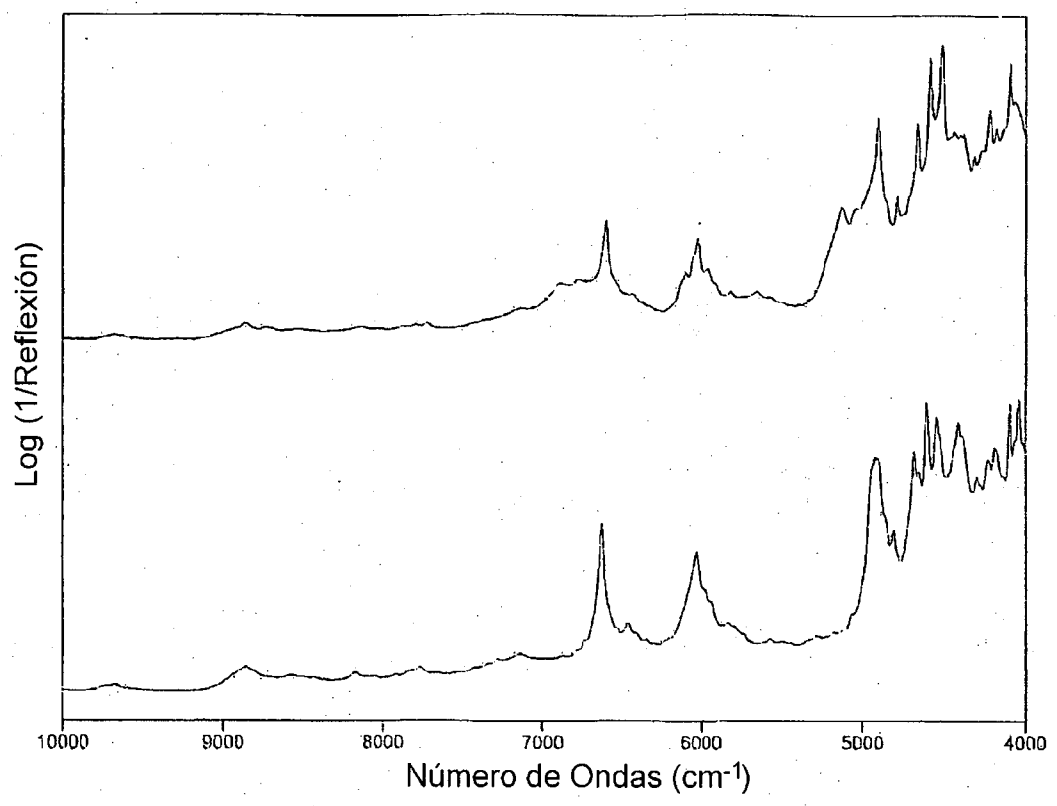
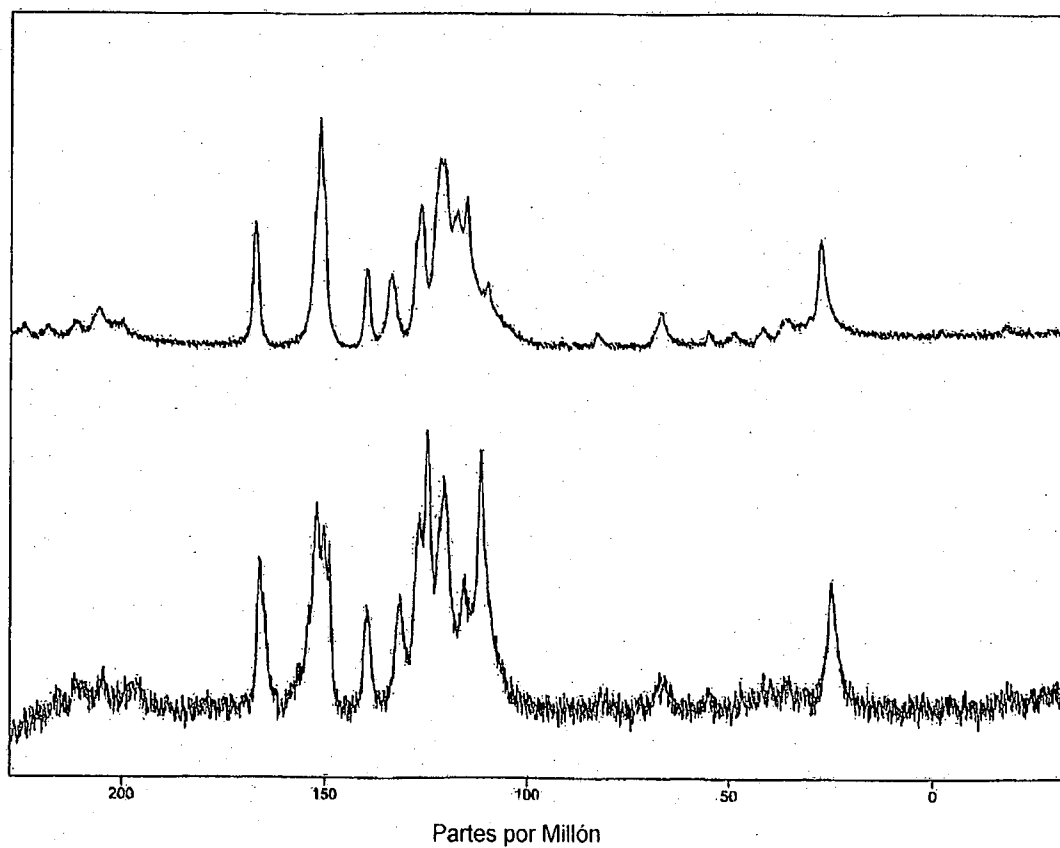


Fig. 7: Espectro de RMN de ^{13}C en estado sólido de 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato (primero) y polimorfo I (segundo)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es): **GRUNENBERG, Alfons; STIEHL, Juergen; TENBIEG, Katharina; y KEIL, Birgit**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		06021296.6		11/10/2006		EP

(85) Fecha inicio fase nacional: **11-05-09**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **29 - 09 -07**

No. de solicitud **PCT/EP2007/ 008503**

(87) Publicación internacional

Fecha: **17 - 04 - 08 (dd/mm/aa)**

N° publicación: **WO/2008/ 043446 A1**

(54) Título: **4-[4-({[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]CARBAMOIL}AMINO)-3-FLUOROFENOXI]-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA MONOHIDRATO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es): **GRUNENBERG, Alfons; STIEHL, Juergen; TENBIEG, Katharina; y KEIL, Birgit**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

06021296.6

11/10/2006

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **11-05-09**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT:

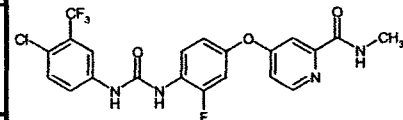
Fecha de presentación de la solicitud: **29 - 09 -07**

No. de solicitud **PCT/EP2007/ 008503**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **17 - 04 - 08**

No.Publicación: **WO/2008/043446 A1**



x H₂O

(II)

(54) Título:

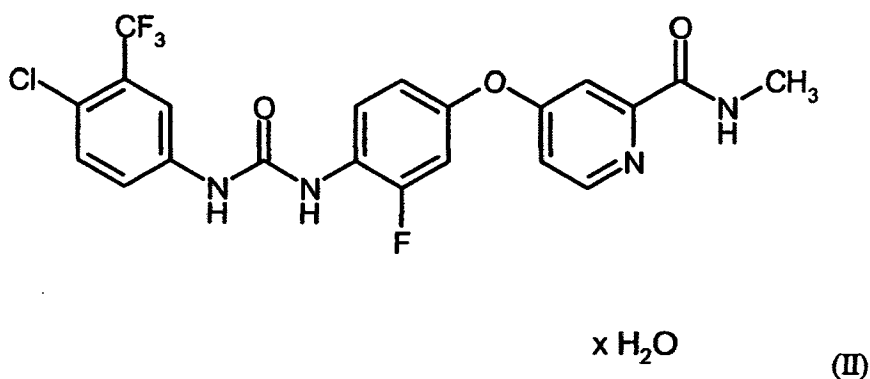
4-[4-({[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]CARBAMOIL}AMINO)-3-FLUOROFENOXI]-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA MONOHIDRATO

(57) Resumen: **Un compuesto de la fórmula (II)**

CONTINUA AL RESPALDO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT GRUNENBERG, Alfons; (72) Inventor(es) STIEHL, Juergen; TENBIEG, Katharina; y KEIL, Birgit (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 06021296.6	(32) Fecha 11/10/06	(33) País EP	(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11-05-09 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 29 - 09 -07 No. de solicitud PCT/EP2007/ 008503
(54) Título: 4-[4-({[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]CARBAMOIL}AMINO)-3-FLUOROFENOXI]-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA MONOHIDRATO		(87) Publicación Internacional Fecha: 17-04 - 08 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO/08/ 043446 A1	

Resumen: Un compuesto de la fórmula (II)



Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de

Mario Delgado Echeverry
Marca: PCT / EP2007 / 008503

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025191 - 00000-0000

Fecha: 2009-03-11 16:03:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 15,971
FECHA : FEBRERO 26 DE 2009

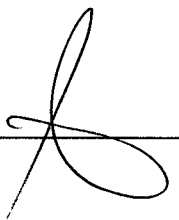
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	98547352	26/02/2009	24,427,780.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
7		TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025191- -00000-0000

Fecha: 2009-03-11 16:03:47 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 4,280
 FECHA : ENERO 19 DE 2009

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
 Marca: PCT/EC/2007/1008503
 Expediente: 1008503

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92986633	19/01/2009	14,158,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR
			25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

ON: VEINTICINCO MIL PESOS

ONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



No. 09-025191- -00000-0000

Fecha: 2009-03-11 16:03:47
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 107

io
IA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[] ✓

MODELO DE UTILIDAD

[]

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que 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 11-03-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 25191
	Solicitud internacional	pct/ep2007/008503
	Fecha inicio fase nacional	11/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 5875

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 el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

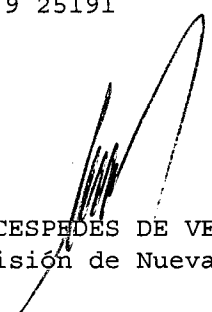
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 25191



ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 MAYO 2009.
adpall