



PCT

OK
EGF

Industria y Comercio Organización y Digitalización CSA Ltda
SUPERINTENDENCIA

09-92694

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDO, HIDRATOS Y POLIMEROS DE LA
ETIL-AMIDA DEL ÁCIDO 5-(2,4-DIHIDROXI-5-ISOPROPIL-FENIL)-4- (4-
MORFOLIN-4-IL-METIL-FENIL)-ISOXAZOL-3-CARBOXÍLICO, Y
FORMULACIONES QUE COMPRENDEN ESTAS FORMAS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG y VERNALIS (R & D) LTD.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza y Oakdene Court, 613
Reading Road, Winnersh, Berkshire RG41 5UA Gran Bretaña

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 01 Septiembre de 2009

P2009/000142

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1840, 1841, 1842, 1843, 1844, 1845, 1846, 1847, 1848, 1849, 1850, 1851, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1857, 1858, 1859, 1860, 1861, 1862, 1863, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1870, 1871, 1872, 1873, 1874, 1875, 1876, 1877, 1878, 1879, 1880, 1881, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1890, 1891, 1892, 1893, 1894, 1895, 1896, 1897, 1898, 1899, 1900, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1918, 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119



No. 09-092694- -00000-0000

Fecha 2009-09-01 17:07:35 Dep. 2020 NUECLACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89



**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000142

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG y VERNALIS
(R & D) LTD.

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel y
Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh,
Berkshire RG41 5UA Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y G. Bretaña

Lugar de Constitución: Suiza y G. Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/052443

Fecha Febrero 28, 2008~

Publicación Internacional No. WO 2008/104595

Fecha Septiembre 4, 2008

6

Título (54) SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDO, HIDRATOS Y POLIMORFOS DE LA
ETIL-AMIDA DEL ÁCIDO 5-(2,4-DIHIDROXI-5-ISOPROPIL-FENIL)-4- (4-MORFOLIN-4-IL-
METIL-FENIL)-ISOXAZOL-3-CARBOXÍLICO, Y FORMULACIONES QUE COMPRENDEN
ESTAS FORMAS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/5377, c07d 295/00, a61p 35/00

Prioridad
SI ☒ **NO** ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Marzo 1, 2007

(31) Número de Solicitud

07103346.8

9

Comprobante de pago No. 09-63487

Fecha Agosto 27 de 2009



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-066.177



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



Declaraciones



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



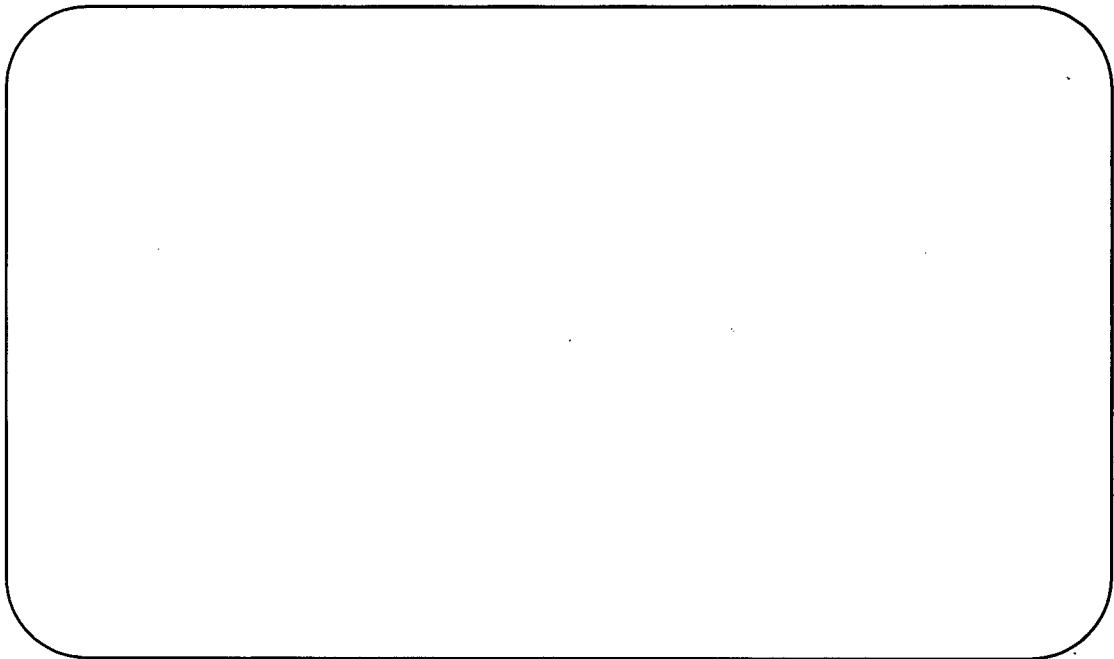
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



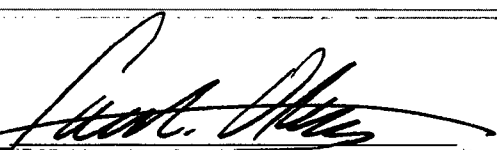
FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/052443

3

1. Martin James DRYSDALE,
Oakdene Court,
613 Reading Road,
Winnersh, Berkshire RG41 5UA
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

2. Brian William DYMOCK,
S*BIO Pte Ltd., 1Science
Park Road, 05-09
The Capricorn, Singapore
Science Park II, Singapore 117528
Singapore
Nacionalidad: Británica

3. Christoph KRELL,
Breisacherstrasse 71/2,
CH-4057 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

4. Michael MUTZ,
Mozartstrasse 33,
79104 Freiburg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

5. Holger PETERSEN,
Akazienweg 1,
79591 Eimeldingen
Alemania
Nacionalidad: Alemana

6. Weijia ZHENG,
250 Massachusetts Avenue,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 63,487
FECHA : AGOSTO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-092694-00000-0000

Fecha: 2009-09-01 17:07:35 Dep. 2020 NULCRLACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 378 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	33886333	26/08/2009	4,497,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 A

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

El suscrito,
NOVARTIS AG
domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

a

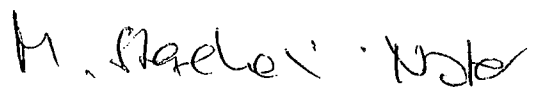
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 30. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

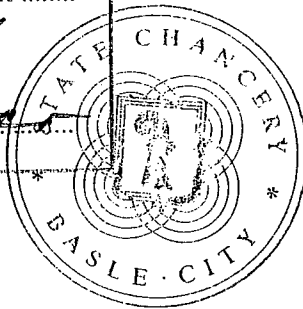
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 2099/18589

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



10

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 September 2008 (04.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/104595 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 295/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/052443

(22) International Filing Date:

28 February 2008 (28.02.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

07103346.8 1 March 2007 (01.03.2007) EP

(71) Applicants (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). **VERNALIS (R & D) LTD.** [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Berkshire RG41 5UA (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DRYSDALE, Martin James** [GB/GB]; Vernalis (R & D) Ltd., Oakdene Court, 613 Reading Road, Winnersh, Berkshire RG41 5UA (GB). **DYMOCK, Brian William** [GB/SG]; S*Bio Pte Ltd., 1 Science Park Road, #05-09 The Capricorn, Singapore Science Park II, Singapore 117528 (SG). **KRELL, Christoph** [CH/CH]; Breisacherstrasse 71/2, CH-4057 Basel (CH). **MUTZ, Michael** [DE/DE]; Mozartstrasse

33, 79104 Freiburg (DE). **PETERSEN, Holger** [DE/DE]; Akazienweg 1, 79591 Eimeldingen (DE). **ZHENG, Weijia** [CN/US]; Novartis Institutes for BioMedical, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) Agent: **GRAFF, Alan**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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.

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

Published:

— with international search report

(54) Title: ACID ADDITION SALTS, HYDRATES AND POLYMORPHS OF 5-(2,4-DIHYDROXY-5-ISOPROPYL-PHENYL)-4-(4-MORPHOLIN-4-YLMETHYL-PHENYL)-ISOXAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID ETHYLAMIDE AND FORMULATIONS COMPRISING THESE FORMS

(57) Abstract: The present invention relates to new salt forms of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-yl-methyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide, in particular the mesylate, hydrochloride, tartrate, phosphate and hemi fumarate salt thereof; to crystalline forms of such salts; to polymorphs of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-yl-methyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide; to hydrates and polymorphs of the new salt forms mentioned above; to the use of the new salt forms mentioned above for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder mediated by Hsp90; to a method for treating a disorder mediated by Hsp90 using the new salt forms; to formulations comprising such salt forms, in particular aqueous solutions suitable for intravenous administration; and to amber glass containers being filled with such formulations.

WO 2008/104595 A1

12

Acid addition salts, hydrates and polymorphs of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide and formulations comprising these forms

The present invention relates to new salt forms and polymorphs of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide, to hydrates and polymorphs of such new salt forms and to new formulations comprising such salt forms.

The Hsp90 family of chaperones is comprised of four known members: Hsp90 α and Hsp90 β both in the cytosol, grp94 in the endoplasmic reticulum and trap-1 in the mitochondria. Hsp90 is an abundant cellular chaperone required for the ATP-dependent refolding of denatured or "unfolded" proteins and for the conformational maturation of a variety of key proteins involved in the growth response of the cell to extracellular factors. These proteins, which are called client proteins, include the steroid receptors as well as various protein kinases. Hsp90 is essential for eukaryotic cell survival and is overexpressed in many tumors. Cancer cells seem to be sensitive to transient inhibition of Hsp90 ATPase activity suggesting that Hsp90 inhibitors could have a potential as new anticancer drugs. Each Hsp90 family member possesses a conserved ATP-binding site at its N-terminal domain, which is found in few other ATP-binding proteins. The weak ATPase activity of Hsp90 is stimulated upon its interaction with various co-chaperone proteins. Several natural compounds such as geldanamycin or radicicol bind at the ATP-binding site of Hsp90 inhibiting its ATPase activity. In cellular systems and in vivo, these drugs upon binding to Hsp90 prevent the folding of the client proteins, which are then degraded in the proteasome. 17-allylamino-17-demethoxy-geldanamycin (17-AAG), a geldanamycin derivative, is tested in Phase I clinical trials. Initial clinical experiences with 17-AAG have offered preliminary evidence that concentrations of the drug associated with activity in pre-clinical systems can be achieved in humans with tolerable toxicity, and provided early evidence of target modulation in at least certain surrogate and tumor compartments. The dose limiting toxicity of 17-AAG is hepatic toxicity. 17-AAG's poor solubility makes it difficult to formulate/administer and its synthesis is difficult (it is generally obtained by fermentation). Therefore alternative compounds with better physicochemical properties and maybe of higher specificity (17-AAG inhibits all these the four Hsp90 paralogs) are needed. WO 2004/072051 discloses such alternative compounds,

13

- 2 -

more specifically a series of isoxazoles derivatives with inhibition properties for heat shock proteins.

5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide is a Hsp90 inhibitors described in WO 2004/072051 (Example 78). The compound can be prepared, for instance, as disclosed in such publication. 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide is a poorly water soluble compound, which shows a solubility in water of less than 0.1 mg/ml. The solubility of the free base in 0.1 N HCl is about 1 – 2.5 mg/ml. Furthermore, the free base is slightly hygroscopic showing a maximum uptake of 1.8 % of water at 80% relative humidity (r.h.) at 25 °C.

Surprisingly, new salt forms of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide were found including the hydrochloride, tartrate, phosphate, hemi fumarate and the mesylate salt. These salts and the free base were found to be crystalline rendering these forms particularly suitable for pharmaceutical development.

Neither of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate and 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride was found to be hygroscopic.

Furthermore, it was found that 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate is superior compared to the free base as well as other salts in terms of solubility. Besides the advantage of exhibiting a high water solubility, the mesylate salt is also suitable to be manufactured reproducibly in a clear acid/base ratio. This finding renders the mesylate salt particularly suitable for the use in liquid formulations for oral as well as for intravenous formulations.

All of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide salts show higher solubility compared with the free base.

The solubility of the hydrochloride salt in water is 2.5-5 mg/ml, at pH 5 it is approximately 1 – 2.5 mg/ml and is less than 1 mg/ml in 0.1 N HCl.



The solubility of the tartrate salt in water is more than 2 mg/ml.

The solubility of the phosphate salt in water is approximately 0.5 – 1.0 mg/ml.

The solubility of the hemi fumarate salt in water is approximately 0.1 – 0.25 mg/ml.

The solubility of the mesylate salt at pH 5 is approximately 1 – 2.5 mg/ml and 10-20 mg/ml in 0.1 N HCl. The solubility in water at pH 4 was found to be 33.5 mg/ml.

In addition to the above, it has been found that 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate can be obtained in the form of hydrates. Modification A is an anhydrous form of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate and forms H_A and H_B are hydrated forms of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.

As a further aspect of the present invention, it has been found that different crystalline forms of the free base and of the mesylate salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide can be obtained.

Finally, it was found that the crystalline form 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride did not change by equilibration in suspension over a range of applied conditions. Lack of polymorphism is a beneficial property for a solid form designated to be developed as a medicament.

Hence, in a first aspect, the present invention relates to new salts of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide, more specifically to 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide tartrate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-

15

isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide phosphate and 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hemi fumarate.

In a second aspect, the present invention relates to new crystalline forms and hydrates of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.

In a third aspect, the present invention relates to new crystalline forms of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide free base.

Additionally, the present invention relates to the use of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide tartrate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide phosphate and 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hemi fumarate for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder mediated by Hsp90.

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated.

The expression "disorders mediated by Hsp90" as used herein denotes disorders, such as tumor diseases, which result from overexpression, activation or dysregulation of Hsp90 or wherein such overexpression, activation or dysregulation play a prominent role.

The expression "free of any other salts" as used herein means that neither any salts derived from inorganic or organic acids, such as sodium chloride, as isotonic agent nor any buffer salts are present. It was observed that in the presence of such other salts crystals are formed sooner or later, which renders the solution of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate unstable and which is in particular an unacceptable risk for a formulation designated to be used for intravenous administration.

16

The expression "chemically stable" as used herein means that 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide does not undergo any chemical reactions, such as solvolysis, especially no hydrolysis, rearrangements or oxidations.

Short Description of the Figures

Figures 1 to 13 X-ray diffraction diagrams of crystalline forms of the free base, the methane sulphonic acid salt, the hydrochloric salt, the tartic acid salt, the phosphoric acid salt and the hemi fumaric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide. In the X-ray diagrams, the angle of refraction 2θ are plotted on the horizontal axis (x-axis) and the relative line intensity (background-corrected peak intensity) on the vertical (y-axis). X-ray powder diffraction patterns are measured with Cu K α radiation source (K α 1 radiation, wavelength $\lambda = 1.54060$ Angström).

Fig. 1 shows the X-ray diffraction diagram of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide free base, form I.

Fig. 2 shows the X-ray diffraction diagram of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide free base, form II.

Fig. 3 shows the X-ray diffraction diagram of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide free base, form III.

Fig. 4 shows the X-ray diffraction diagram of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide free base, form IV.

Fig. 5 shows the X-ray diffraction diagram of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide free base, form V.

Fig. 6 shows the X-ray diffraction diagram of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide free base, form VII.

17

Fig. 7 shows the X-ray diffraction diagram of form I of the methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide.

Fig. 8 shows the X-ray diffraction diagram of hydrate form H_A of methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide.

Fig. 9 shows the X-ray diffraction diagram of hydrate form H_B of methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide.

Fig. 10 shows the X-ray diffraction diagram of the hydrochloric salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide.

Fig. 11 shows the X-ray diffraction diagram of the tartaric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide.

Fig. 12 shows the X-ray diffraction diagram of the phosphoric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide.

Fig. 13 shows the X-ray diffraction diagram of the hemi fumaric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide.

In a preferred embodiment, the form I of the essentially pure methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide shows the X-ray diffraction diagram indicated in Fig. 7.

High preference is also given for the form I of the methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 7, with significant peak intensities at 2-theta values: 16.7, 19.4 and $22.7 \pm 0.2^\circ$. In samples being free of any additional materials (other crystal forms, hydrates, excipients), it should be

possible to observe the following 2-theta values: 8.0, 11.9, 13.9, 14.2, 16.7, 18.5, 19.4, 22.7, 23.3±0.2deg.

In another preferred embodiment, the form H_A of the essentially pure methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide shows the X-ray diffraction diagram indicated in Fig. 8.

High preference is also given for the form H_A of the methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 8, with significant peak intensities at 2-theta values: 18.1 and 20.5, ±0.2deg. In samples being free of any additional materials (other crystal forms, anhydrate, excepients), it should be possible to observe the following 2-theta values: 11.0, 11.6, 14.1, 18.1, 20.1, 20.5, 21.1, 21.7, 21.9, 25.8±0.2deg.

In a other preferred embodiment, the form H_B of the essentially pure methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide shows the X-ray diffraction diagram indicated in Fig. 9.

High preference is also given for the form H_B of the methane sulphonic acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 9, with significant peak intensity at the 2-theta value of 25.4 ±0.2deg. In samples being free of any additional materials (other crystal forms, anhydrate, excepients), it should be possible to observe the following 2-theta values: 6.2, 10.1, 12.6, 14.5, 18.0, 18.5, 19.0, 20.4, 20.9, 21.8, 22.2, 25.4 ±0.2deg.

In another preferred embodiment, the essentially pure hydrochloric salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide shows the X-ray diffraction diagram indicated in Fig. 10.

High preference is also given for the hydrochloric salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 10.

19

In another preferred embodiment, the essentially pure tataric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide shows the X-ray diffraction diagram indicated in Fig. 11.

High preference is also given for the tataric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 11.

In another preferred embodiment, the essentially pure phosphoric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide shows the X-ray diffraction diagram indicated in Fig. 12.

High preference is also given for the phosphoric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 12.

In another preferred embodiment, the essentially pure fumaric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide shows the X-ray diffraction diagram indicated in Fig. 13.

High preference is also given for the fumaric acid salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 13.

The term "essentially pure" is understood in the context of the present invention to mean especially that at least 90, preferably at least 95, and most preferably at least 99 per cent by weight of the crystals of an acid addition salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide are present in the crystal form according to the invention.

In a further aspect the present invention provides a new formulation comprising 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate. More specifically, the present invention provides an aqueous solution comprising 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-



isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate being free of any other salts. Preferably, the aqueous solution has a pH between 3.2 and 5.2.

Preferably, the formulation comprises between around 4.8 and 5.2 mg/ml solution, more preferably 5.0 mg/ml solution, of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate. The pH of such a solution is around 4.2 and therefore at the stability maximum of the mesylate salt. This surprising finding renders the solution particularly suitable for pharmaceutical use. In particular, it allows to use the solution without any other excipients, such as buffers, for stabilizing the drug substance. Furthermore, in view of its high stability the solution comprising between around 4.8 and 5.2 mg/ml solution of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate can be subjected to autoclavation (e.g. by heating to about 120 °C, for 20 to 40 minutes, e.g. 30 minutes, under a pressure of around 2 bar) without causing any color changes or degradation products.

In one embodiment, the formulation consists of the mesylate salt of an isotonic aqueous solution of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide and 5% w/w of glucose or mannitol. The latter embodiment has the further advantage that crystal formation can be avoided even after longer storage time, e.g. several months. Furthermore, the mesylate salt is chemically stable in this formulation. Furthermore, the pH of such a solution prevents Maillard reactions during autoclavation of the 5% glucose solution which would lead to discoloration at neutral pH.

In view of the surprising findings listed above, the present invention provides

- a formulation comprising 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate, which is preferably an aqueous solution comprising 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate being free of any other salts, having preferably a pH between 3.2 and 5.2;
- in particular a formulation consisting of an isotonic aqueous solution of the mesylate salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide and 5% w/w of glucose or mannitol;

- 10 -

- and in particular an aqueous formulation comprising 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate in a concentration between around 4.8 and 5.2 mg/ml.

The aqueous solution described herein above is particularly useful for intravenous administration of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.

Furthermore, it was surprisingly found that 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate is light sensitive as solid as well as in solution. Hence, in a further embodiment, the present invention provides for amber glass containers being filled with the drug substance or the aqueous formulations described herein above.

Furthermore, the present invention provides for a method for treating a disorder mediated by Hsp90 comprising administering to a warm-blooded animal in need thereof a therapeutically active amount of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate or 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride.

EXAMPLES

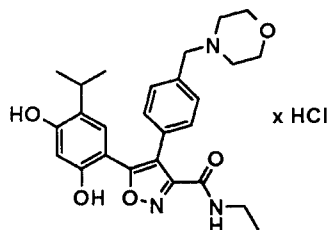
The following Examples illustrate the invention.

Temperatures are measured in degrees celsius (°C). Unless otherwise indicated, the reactions take place at room temperature.

Abbreviations

EtOAc	ethyl acetate
r.h.	relative humidity
RT	room temperature
TBME	tert-butyl methyl ether

Example 1: 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloric acid salt

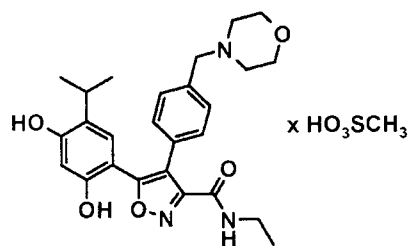


5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide (4.19 g, 9 mmol) is dissolved in absolute alcohol (19.7 ml) under gentle warming. After stirring for 5 min, 6N aqueous hydrochloric acid (1.5 ml, 9 mmol) is added at RT (about 25°C). The clear solution is seeded with a very small amount of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloric acid salt and ethyl acetate (2 ml) is added whereupon the mixture becomes turbid slowly. After 1 h EtOAc (5 ml) is added in portions, and the suspension is stirred at RT overnight. More EtOAc (2 ml) is added. The suspension is stirred for about 5 h and filtered. The filter cake is washed with absolute alcohol/EtOAc 1:1 (v/v) and dried for 16 h at 45°C under reduced pressure to result in the title compound as a white powder.

Melting point (DSC): 237°C

23

Example 2: 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate – Conditions (A)



A stirred suspension of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide (7.76 g, 15 mmol, containing about 9 wt% TBME) in acetone (15 ml) is warmed to 35°C. To the mixture is added a solution of methanesulfonic acid (1.43 g, 14.85 mmol) in water (3.33 g) over 20 min. After 15 min, the solution is warmed to 45°C and clear filtered into a warm flask (about 45°C). The filter is rinsed with acetone/water 9:1 (v/v, 12 ml). The 45°C warm filtrate is diluted with acetone (53 ml) over 30 min and seeded with 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide methanesulfonic acid salt (4 mg) whereupon crystallization begins. After 1 h at 45°C acetone (30 ml) is added. The suspension is stirred at 45°C for 1 h before it is cooled to 24°C over 90 min. TBME (20 ml) is added, and the suspension is stirred at about 24°C for 15 h. Two more portions of TBME (20 ml each) are added followed by 2 h stirring each time. Thereafter, the suspension is cooled to 0-5°C and stirred for 3 h before it is filtered. The filter cake is washed with acetone/tert-butyl methyl ether 3:1 (v/v) and dried under reduced pressure at 50°C for about 17 h to give 7.18 g (85 %) of the title compound as a white, crystalline powder. Melting point: 233°C

When seeding is left out, the formed crystals are of the same form but may contain up to 1.5 wt% of acetone.

Example 3: 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate – Conditions (B)

186.2 mg (0.4 mmol) of 5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide methane sulphonate are dissolved in 0.75 ml acetone. 154 mg of an aqueous solution (25 % w/w) of methane sulphonate (0.4 mmol) are added at RT resulting in a blue solution. After stirring for 2 h, 3.5 ml acetone and

zh

- 13 -

0.5 ml TBME are added. After the solution is stirred for further 12 h, further 3.5 ml of TBME is slowly added, and stirring is continued for further 12 h. The obtained emulsion is filtrated and the obtained solid washed with 0.5 ml TBME. The solid is dried for 16 h at 50 °C at 20 mbar to provide 180 mg of the title compound.

Example 4: Hygroscopicity of the free base, the methane sulphonic acid salt and the hydrochloric salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide

Hygroscopicity is measured using a Dynamic Water Sorption (DVS) apparatus.

Measurements are performed at 25 °C using about 8 – 10 mg of substance. The r.h. is changed in steps of 10 % r.h. as follows: 40 – 0 – 95 – 0 – 40 % r.h. The minimum stage time is 60 min, the maximum 180 min, if the change in mass of 10 min is less than 0.002 %/min, the r.h. is changed to the next step.

Neither of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate and 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride was found to be hygroscopic. The free base is slightly hygroscopic showing a maximum uptake of 1.8 % of water at 80% relative humidity (r.h.) at 25 °C.

Example 5: Manufacturing of 50 mg / 10 mL liquid in ampoule of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate

391.95 g of AUY922 mesylate salt (which corresponds to 325 g free base) and 3.25 kg glucose are dissolved in 65 L water for injection. A colorless to slightly yellowish solution is obtained with a density of 1.018 ± 0.005 g/mL at 20°C, an osmolarity of 315 ± 15 mOsm/kg and a pH of 4.2 ± 1.0 . The solution is filtered through 0.22 µm. 10.5 ± 0.4 mL of the solution are filled into an amber glass ampoule. The ampoule are sealed under nitrogen atmosphere and autoclaved for 30 min at 121°C.

Example 6: Dilution of the 50 mg/10 mL concentrate of Example 5

10 mL of the 50 mg/10 mL ampoule of Example 5 are diluted with commercially available 250 mL 5% glucose solution and administered via a gravimetric infusion line intravenously to the patient.

Example 7: Solubility of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate

The solubility of the 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide (AUY922) mesylate salt in different aqueous media were determined and found to be as follows:

Water (pH of the saturated solution = 3.6) 37.5 mg/mL; 0.9% NaCl solution 12.8 mg/mL; 5% glucose solution 39 mg/mL; 5% mannitol solution 39 mg/mL; 5% glucose solution pH 4 35.6 mg/mL; 5% glucose solution pH 7 37.5 mg/mL; Buffer solutions pH 4.0 (acetate buffer) 14.6 mg/mL; pH 5.0 (acetate buffer) 3.2 mg/mL; pH 6.0 (phosphate buffer) 0.6 mg/mL; pH 7.0 (phosphate buffer) 0.7 mg/mL; pH 8.0 (borate buffer) 1.8 mg/mL.

High solubilities were found in glucose and mannitol solutions. In buffered solutions a pH of 4 was leading to highest solubilities.

Example 8: Stress tests in solution or suspensions of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate

The stability of the AUY922 mesylate salt in different aqueous media were determined under stress conditions (4 weeks at 50°C) and the following appearance/content recovery/sum of by- and degradation products were found:

Water: colorless solution/97.0%/0.32%; 0.9% NaCl: solution colorless solution/98.5%/0.34%; 5% glucose solution: colorless solution/99.6%/0.34%.

Buffer solutions pH1.0 (HCl): colorless solution/96.7%/2.83%; pH2.0 (citrate buffer): colorless solution/97.8%/0.58%; pH3.0 (citrate buffer): colorless solution/99.2%/0.47%; pH 4.0 (acetate buffer): colorless solution/100.5%/0.36%; pH 5.0 (acetate buffer): colorless solution/99.1%/0.50%; pH 6.0 (phosphate buffer): colorless suspension/96.2%/0.49%; pH



6.8 (phosphate buffer): colorless suspension/96.3%/0.79%; pH8.0 (borate buffer): colorless suspension/88.5%/0.26%.

This data demonstrate the stability maximum of the AU922 mesylate salt at pH 4. Further it was shown that 5% glucose solution resulted in max. stability compared to other aqueous media.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. Use of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide tartrate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide phosphate or 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hemi fumarate for the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder mediated by Hsp90.
2. The use according to claim 1 wherein 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate is used.
3. The use according to claim 2, wherein the medicament is administered intravenously.
4. Method for treating a disorder mediated by Hsp90 comprising administering to a warm-blooded animal in need thereof a therapeutically active amount of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide tartrate, 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide phosphate or 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hemi fumarate.
5. 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.
6. 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride.
7. 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide tartrate.



8. 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide phosphate.
9. 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hemi fumarate.
10. A crystalline form of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.
11. The crystalline form according to claim 10, which is 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate anhydrate.
12. Crystalline form I of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate anhydrate.
13. The crystalline form according to claim 13 which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 7, in which the relative peak intensities of each peak do not deviate by more than 10% from the relative peak intensities in the diagram shown in Fig. 7.
14. The crystalline form according to claim 10, which is a hydrate of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.
15. Hydrate form H_A of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.
16. The hydrate form according to claim 15 which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 8, in which the relative peak intensities of each peak do not deviate by more than 10% from the relative peak intensities in the diagram shown in Fig. 8.
17. Hydrate form H_B of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.



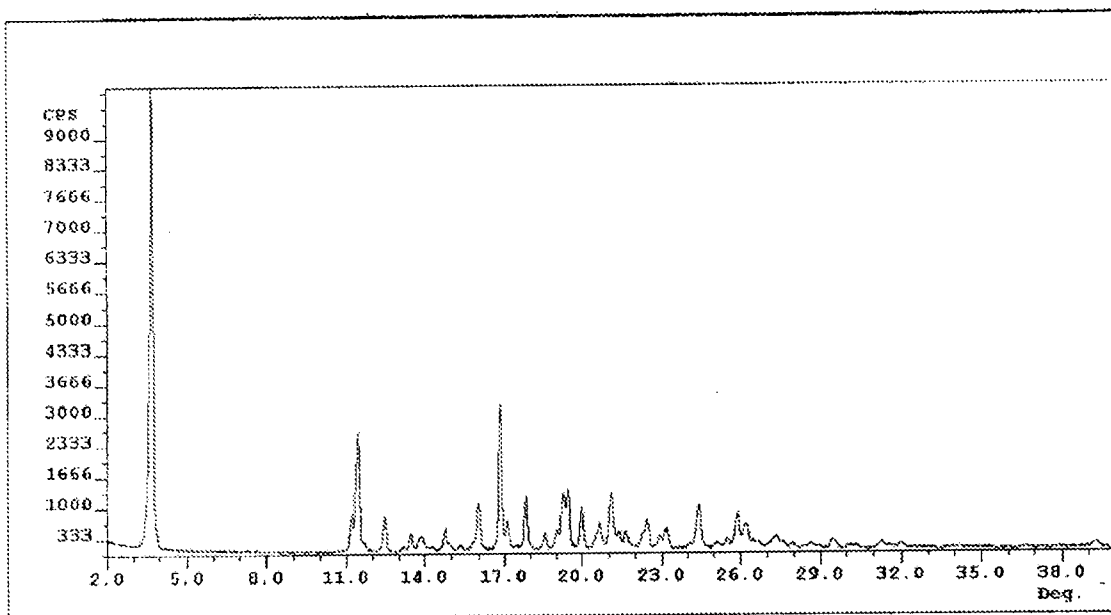
18. The hydrate form according to claim 17 which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 9, in which the relative peak intensities of each peak do not deviate by more than 10% from the relative peak intensities in the diagram shown in Fig. 9.
19. A crystalline form of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hydrochloride.
20. A crystalline form according to claim 19 which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 10, in which the relative peak intensities of each peak do not deviate by more than 10% from the relative peak intensities in the diagram shown in Fig. 10.
21. A crystalline form of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide tartrate.
22. A crystalline form according to claim 21 which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 11, in which the relative peak intensities of each peak do not deviate by more than 10% from the relative peak intensities in the diagram shown in Fig. 11.
23. A crystalline form of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide phosphate.
24. A crystalline form according to claim 23 which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 12, in which the relative peak intensities of each peak do not deviate by more than 10% from the relative peak intensities in the diagram shown in Fig. 12.
25. A crystalline form of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide hemi fumarate.
26. A crystalline form according to claim 25 which shows an X-ray diffraction diagram of the type shown in Fig. 13, in which the relative peak intensities of each peak do not deviate by more than 10% from the relative peak intensities in the diagram shown in Fig. 13.
27. A formulation comprising 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.

20

- 19 -

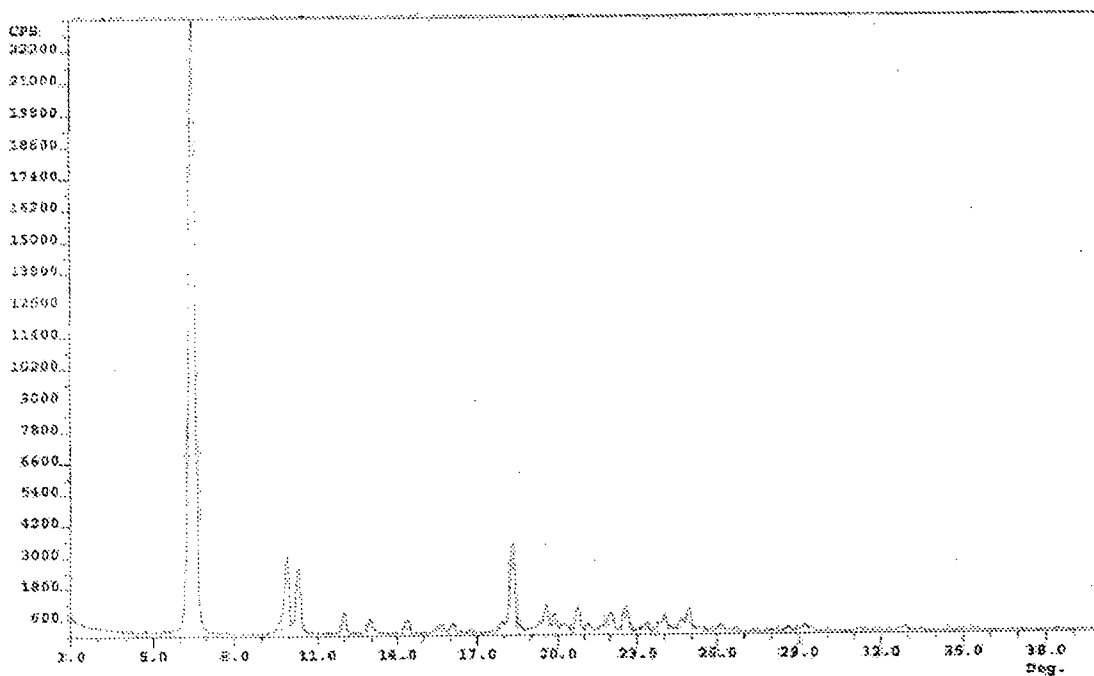
28. The formulation according to claim 27, which is an aqueous solution comprising 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate being free of any other salts.
29. The formulation according to claim 28 having a pH between 3.2 and 5.2 pH.
30. A formulation consisting of an isotonic aqueous solution of the mesylate salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide and 5% w/w of glucose.
31. A formulation consisting of an isotonic aqueous solution of the mesylate salt of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide and 5% w/w of mannitol.
32. The formulation according to any one of claims 28 to 30 comprising between around 4.8 and 5.2 mg/ml of 5-(2,4-dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-4-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-isoxazole-3-carboxylic acid ethylamide mesylate.
33. An amber glass container being filled with a formulation according to any one of claims 27 to 31.

Fig. 1/13



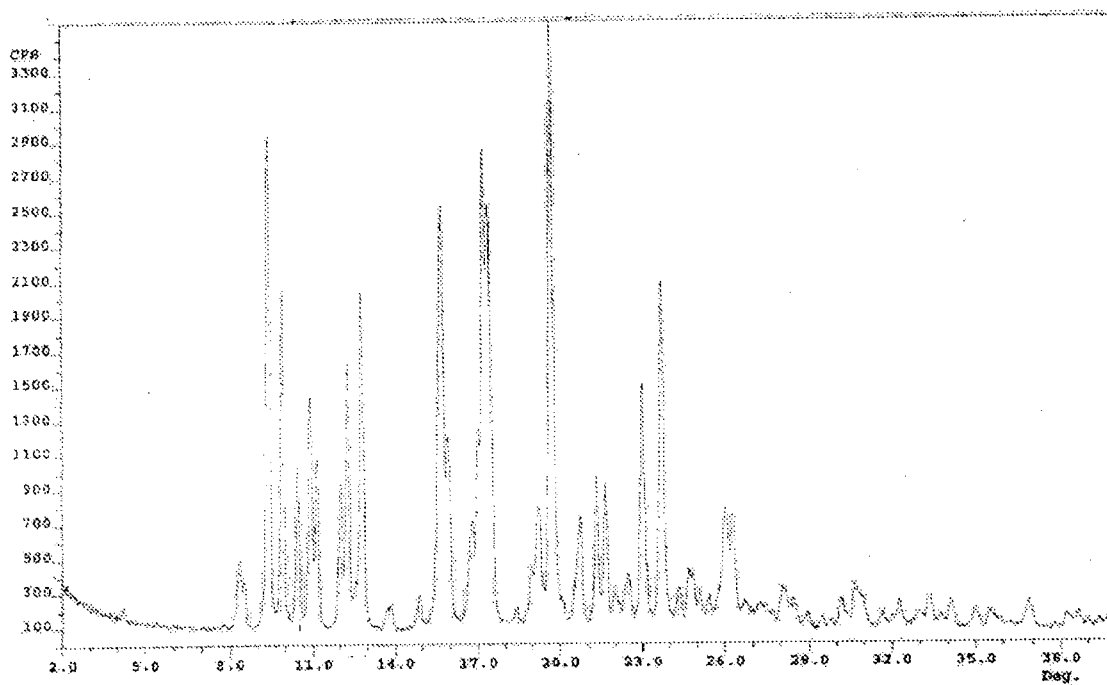
32

Fig. 2/13



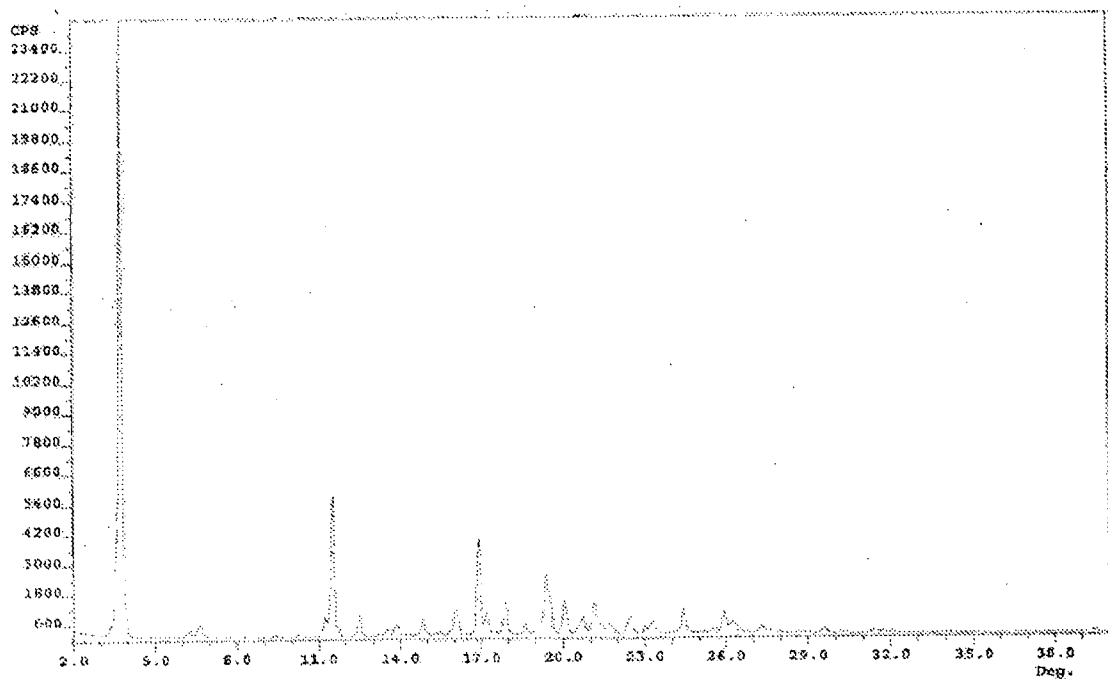
Handwritten signature

Fig. 3/13



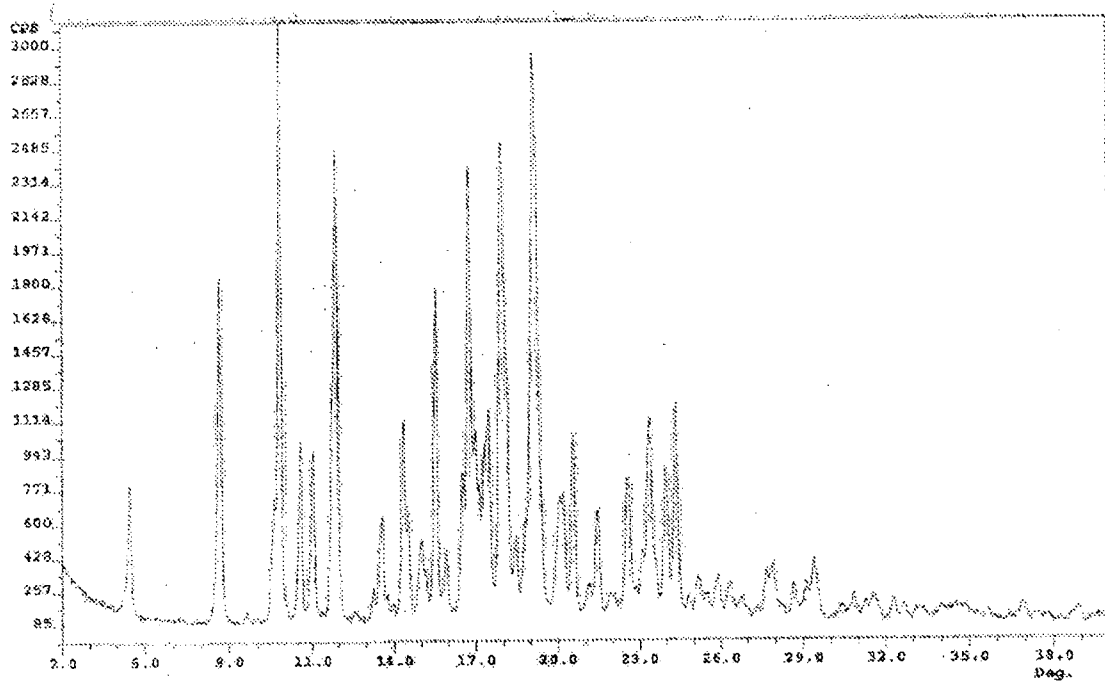
34

Fig. 4/13



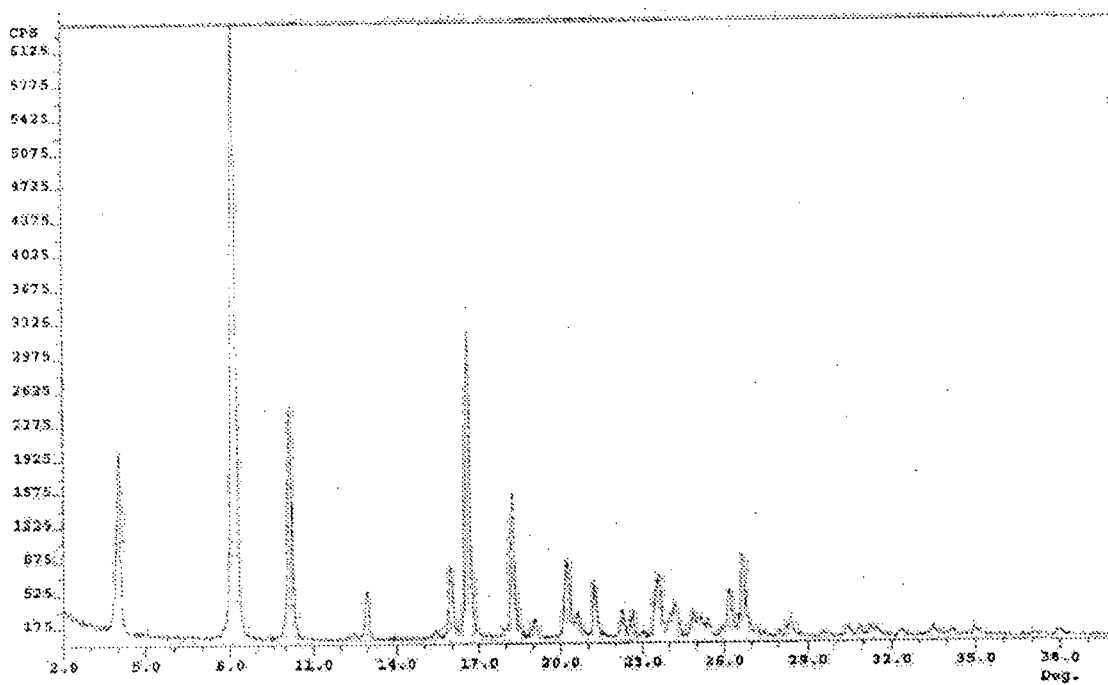
35

Fig. 5/13



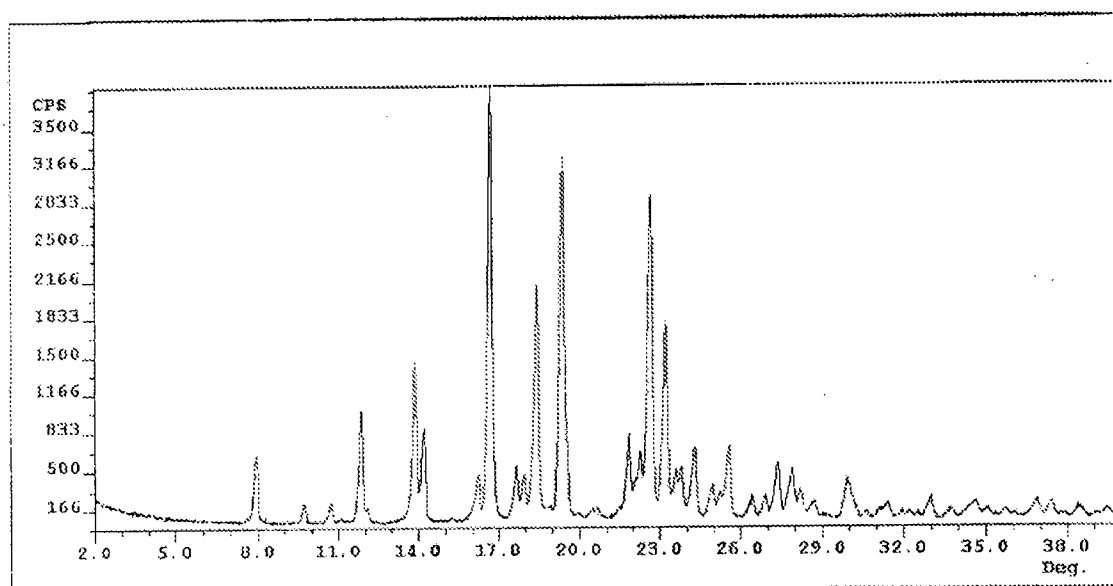
36

Fig. 6/13



23

Fig. 7/13



[Handwritten signature]

Fig. 8/13

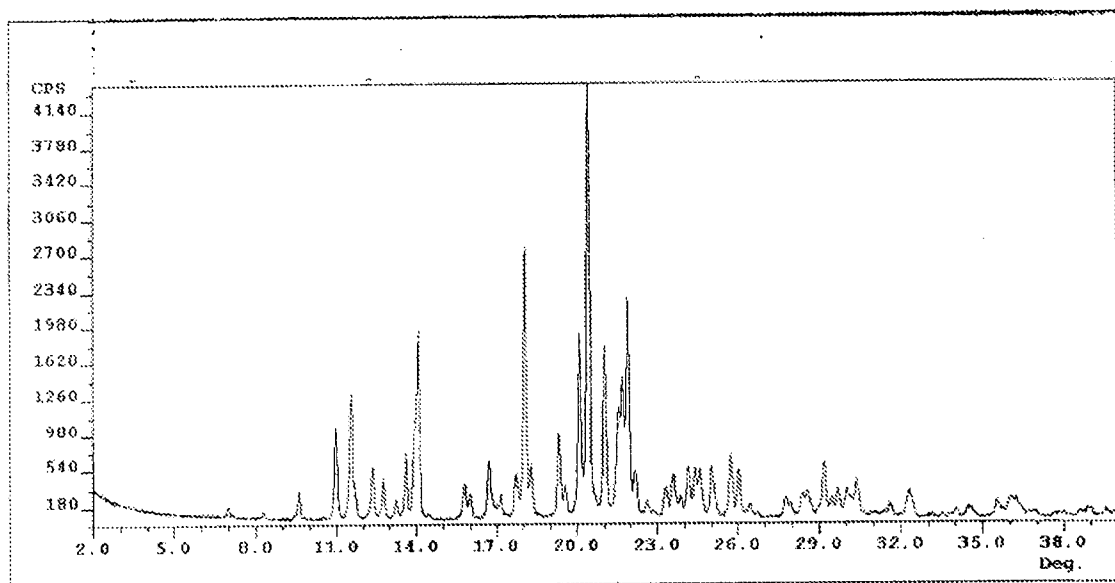
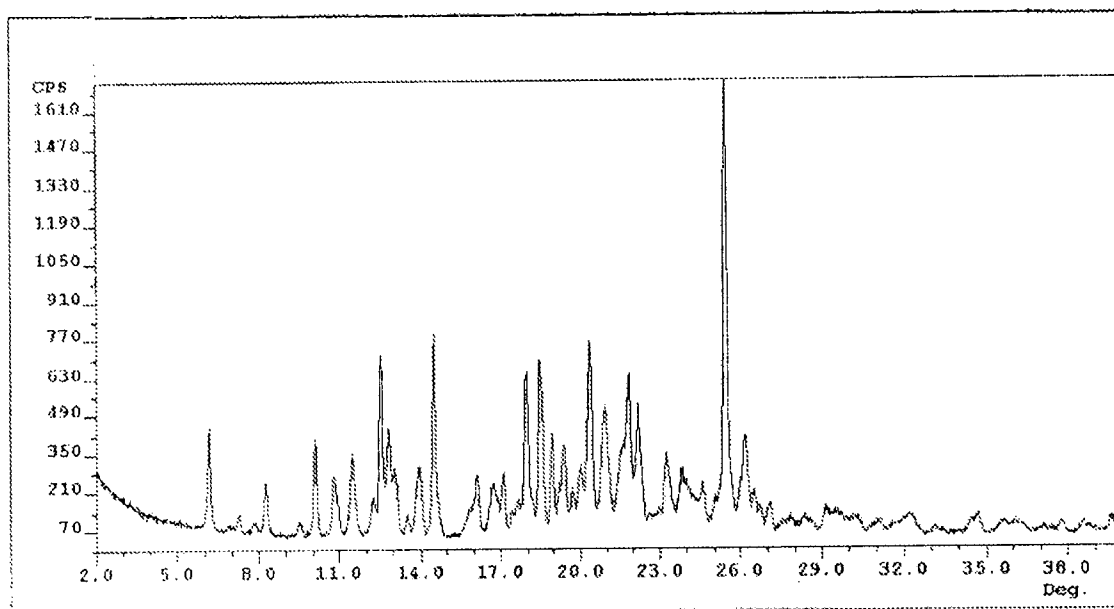
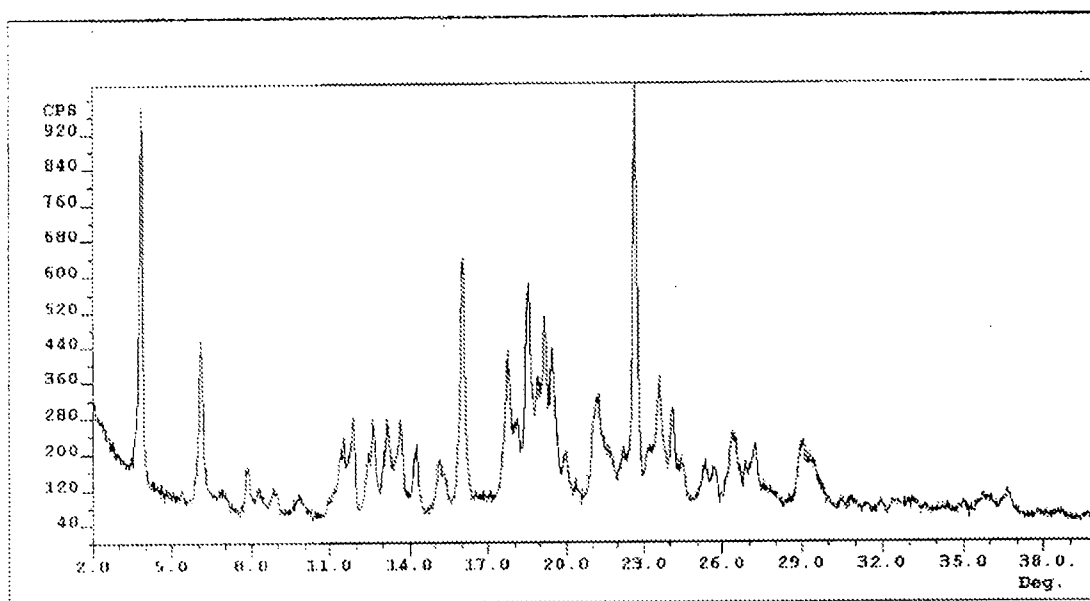


Fig. 9/13



20

Fig. 10/13



21

Fig. 11/13

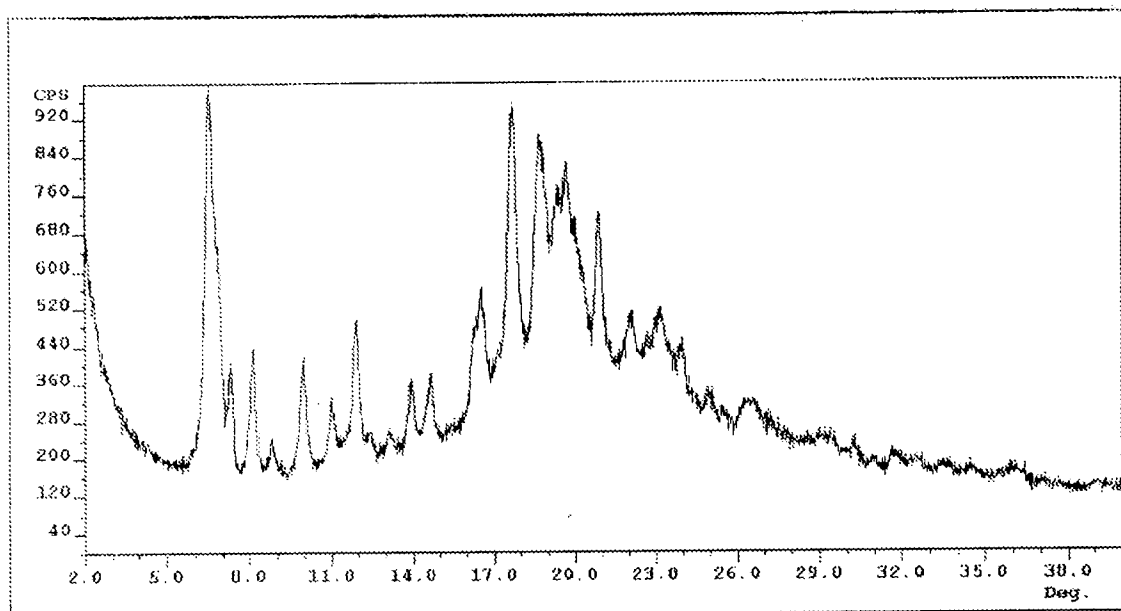
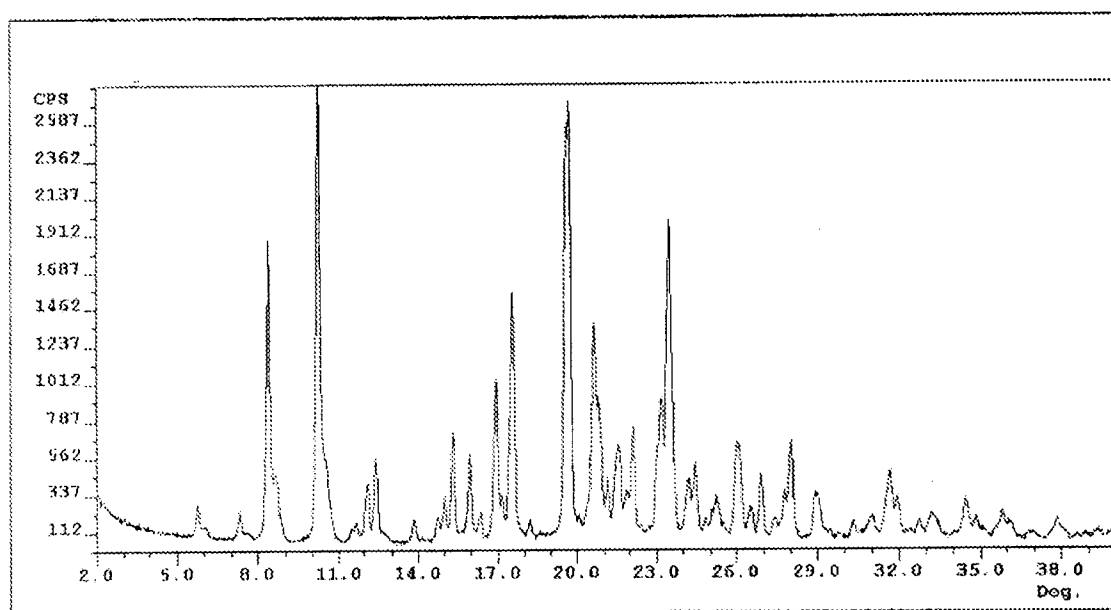
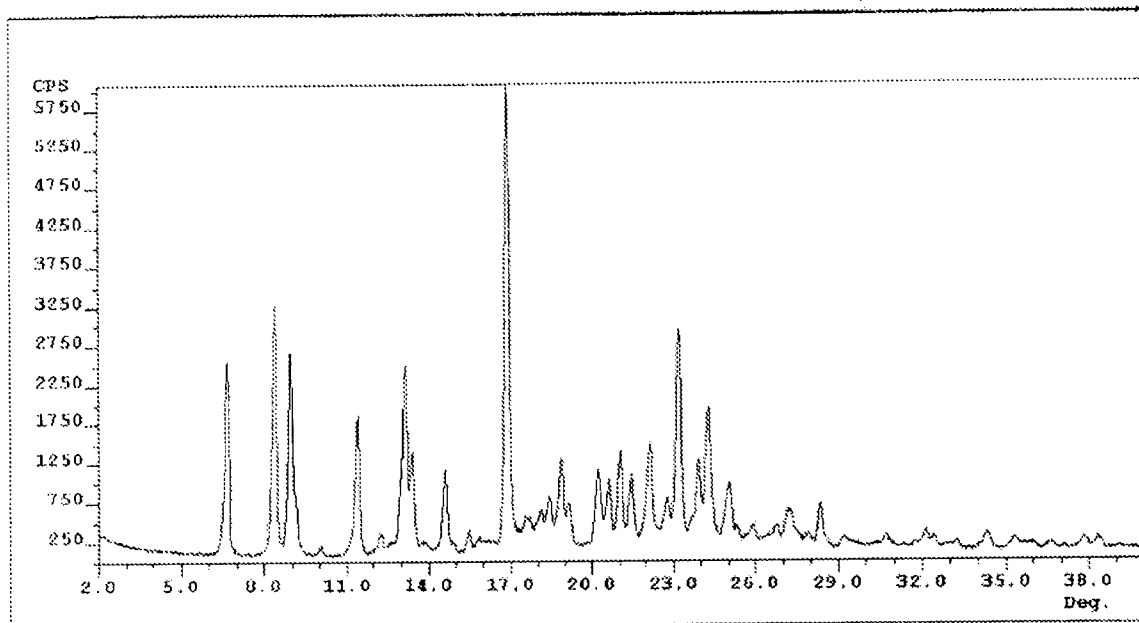


Fig. 12/13



VB

Fig. 13/13



WM

SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDO, HIDRATOS Y POLIMORFOS DE LA
ETIL-AMIDA DEL ÁCIDO 5-(2,4-DIHIDROXI-5-ISOPROPIL-FENIL)-4-
(4-MORFOLIN-4-IL-METIL-FENIL)-ISOXAZOL-3-CARBOXÍLICO, Y
FORMULACIONES QUE COMPRENDEN ESTAS FORMAS

5

La presente invención se refiere a nuevas formas de sal y polimorfos de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, a hidratos y polimorfos de estas nuevas formas de sal, y a nuevas
10 formulaciones que comprenden estas formas de sal.

La familia de chaperonas Hsp90 está comprendida de cuatro miembros conocidos: Hsp90 α y Hsp90 β , ambos en el citosol, grp94 en el retículo endoplásmico, y trap-1 en la mitocondria. Hsp90 es una chaperona celular abundante requerida para repliegue dependiente
15 del ATP de las proteínas desnaturalizadas o "desplegadas", y para la maduración conformacional de una variedad de proteínas clave involucradas en la respuesta de crecimiento de la célula a los factores extracelulares. Estas proteínas, que se denominan como proteínas cliente, incluyen los receptores de esteroides, así como
20 diferentes cinasas de proteína. Hsp90 es esencial para la sobrevivencia celular eucariótica, y se sobre-expresa en muchos tumores. Las células de cáncer parecen ser sensibles a la inhibición transitoria de la actividad de ATPasa de Hsp90, sugiriendo que los inhibidores de Hsp90 podrían tener un potencial como nuevos
25 fármacos contra el cáncer. Cada miembro de la familia Hsp90 posee

un sitio de enlace de ATP conservado en su dominio N-terminal, que se encuentra en otras pocas proteínas de enlace de ATP. La débil actividad de la ATPasa de Hsp90 se estimula después de su interacción con diferentes proteínas co-chaperonas. Varios compuestos naturales, tales como geldanamicina o radicicol, se enlazan en el sitio de enlace de ATP de Hsp90, inhibiendo su actividad de ATPasa. En los sistemas celular e *in vivo*, estos fármacos, al enlazarse con Hsp90, impiden el pliegue de las proteínas cliente, las cuales entonces se degradan en el proteasoma. La 17-alil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina (17-AAG), un derivado de geldanamicina, se prueba en estudios clínicos en Fase I. Las experiencias clínicas iniciales con la 17-AAG han ofrecido una evidencia preliminar de que se pueden alcanzar concentraciones del fármaco asociadas con la actividad en sistemas pre-clínicos en seres humanos con una toxicidad tolerable, y han proporcionado una primera evidencia de la modulación objetivo en cuando menos ciertos compartimientos subrogados y tumorales. La toxicidad limitante de la dosis de la 17-AAG es la toxicidad hepática. La pobre solubilidad de la 17-AAG la hace difícil de formular/administrar, y es difícil su síntesis (en general se obtiene mediante fermentación). Por consiguiente, se necesitan compuestos alternativos con mejores propiedades fisicoquímicas, y tal vez de una especificidad más alta (la 17-AAG inhibe los cuatro parálogos de Hsp90). La Publicación Internacional Número WO 2004/072051 da a conocer estos compuestos alternativos, más específicamente una serie de

derivados de isoxazol con propiedades de inhibición para las proteínas de choque por calor.

La etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico es un inhibidor de Hsp90 descrito en la Publicación Internacional Número WO 2004/072051 (Ejemplo 78). El compuesto se puede preparar, por ejemplo, como se da a conocer en esta publicación. La etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico es un compuesto pobremente soluble en agua, que muestra una solubilidad en agua de menos de 0.1 miligramos/mililitro. La solubilidad de la base libre en HCl 0.1N es de aproximadamente 1 a 2.5 miligramos/mililitro. Adicionalmente, la base libre es ligeramente higroscópica, mostrando una máxima absorción del 1.8 por ciento de agua con una humedad relativa del 80 por ciento (r. h.) a 25°C.

De una manera sorprendente, se encontraron nuevas formas de sal de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, incluyendo la sal de clorhidrato, tartrato, fosfato, hemi-fumarato, y mesilato. Se encontró que estas sales y la base libre son cristalinas, haciendo que estas formas sean particularmente adecuadas para el desarrollo farmacéutico.

No se encontró que el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico ni el clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-

isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico
fueran higroscópicos.

Adicionalmente, se encontró que el mesilato de etil-amida del
ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-
5 isoxazol-3-carboxílico es superior, comparándose con la base libre,
así como con otras sales en términos de solubilidad. Además de la
ventaja de exhibir una alta solubilidad en agua, la sal de mesilato
también es adecuada para fabricarse de una manera reproducible en
una clara proporción de ácido/base. Este hallazgo hace que la sal de
10 mesilato sea particularmente adecuada para utilizarse en
formulaciones líquidas para administración oral, así como para
formulaciones intravenosas.

Todas las sales de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-
isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico
15 muestran una solubilidad más alta, comparándose con la base libre.

La solubilidad de la sal de clorhidrato en agua es de 2.5 a 5
miligramos/mililitro; a un pH de 5 es de aproximadamente 1 a 2.5
miligramos/mililitro, y es menor de 1 miligramo/mililitro en HCl 0.1N.

La solubilidad de la sal de tartrato en agua es mayor de 2
20 miligramos/mililitro.

La sal de fosfato en agua es de aproximadamente 0.5 a 1.0
miligramos/mililitro.

La solubilidad de la sal de hemi-fumarato en agua es de
aproximadamente 0.1 a 0.25 miligramos/mililitro.

25 La solubilidad de la sal de mesilato a un pH de 5 es de

aproximadamente 1 a 2.5 miligramos/mililitro, y de 10 a 20 miligramos/mililitro en HCl 0.1N. Se encontró que la solubilidad en agua a un pH de 4 es de 33.5 miligramos/mililitro.

En adición a lo anterior, se ha encontrado que el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, se puede obtener en la forma de hidratos. La modificación A es una forma anhidra del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y las formas H_A y H_B son las formas hidratadas del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

Como un aspecto adicional de la presente invención, se ha encontrado que se pueden obtener diferentes formas cristalinas de la base libre y de la sal de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

Finalmente, se encontró que la forma cristalina del clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico no cambiaba mediante su equilibrio en suspensión sobre un intervalo de condiciones aplicadas. La falta de polimorfismo es una propiedad benéfica para una forma sólida diseñada para desarrollarse como un medicamento.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a nuevas sales de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-

isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, más específicamente al mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, 5 tartrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, fosfato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y hemi-fumarato de etil-amida del ácido 10 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas e hidratos del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico. 15

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de la base libre de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, tartrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, 20 25

3-carboxílico, fosfato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y hemi-fumarato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, para la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por Hsp90.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia, dentro del contexto de esta divulgación, tienen los significados, a menos que se indique
10 de otra manera.

La expresión "trastornos mediados por Hsp90", como se utiliza en la presente, denota los trastornos, tales como enfermedades tumorales, que resultan de la sobre-expresión, activación, o mala regulación de Hsp90, o en donde esta sobre-expresión, activación, o
15 mala regulación tiene un papel prominente.

La expresión "libre de cualesquiera otras sales", como se utiliza en la presente, significa que no hay sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como cloruro de sodio, como un agente isotónico, ni cualesquiera sales reguladoras del pH
20 presentes. Se observó que, en la presencia de estas otras sales, se forman los cristales más pronto o más tarde, lo cual hace que la solución del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico sea inestable, y el cual es en particular un riesgo inaceptable para
25 una formulación diseñada para utilizarse para administración

intravenosa.

La expresión "químicamente estable", como se utiliza en la presente, significa que la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico no sufre reacciones químicas, tales como solvólisis, en especial no sufre hidrólisis, reconfiguraciones, ni oxidaciones.

Breve Descripción de las Figuras

Las Figuras 1 a 13 son diagramas de difracción de rayos-X de las formas cristalinas de la base libre, la sal de ácido metan-sulfónico, la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido tartárico, la sal de ácido fosfórico, y la sal de ácido fumárico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico. En los diagramas de rayos-X, los ángulos de refracción $2\text{-}\theta$ están graficados sobre el eje horizontal (eje-x), y la intensidad de línea relativa (intensidad pico corregida por el fondo) sobre el eje vertical (eje-y). Los patrones de difracción en polvo de rayos-X se miden con una fuente de radiación de Cu K α (radiación K α 1, longitud de onda $\lambda = 1.54060$ Ångstroms).

La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la base libre de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, forma I.

La Figura 2 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la base libre de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, forma II.

La Figura 3 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la

base libre de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, forma III.

La Figura 4 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la base libre de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, forma IV.

La Figura 5 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la base libre de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, forma V.

La Figura 6 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la base libre de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, forma VII.

La Figura 7 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la forma I de la sal de ácido metan-sulfónico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

La Figura 8 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la forma de hidrato H_A de la sal de ácido metan-sulfónico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

La Figura 9 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la forma de hidrato H_B de la sal de ácido metan-sulfónico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

La Figura 10 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la sal de ácido clorhídrico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-



5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

La Figura 11 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la sal de ácido tartárico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

5 La Figura 12 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la sal de ácido fosfórico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

La Figura 13 muestra el diagrama de difracción de rayos-X de la sal de ácido hemi-fumárico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

En una modalidad preferida, la forma I de la sal de ácido metan-sulfónico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico pura muestra el diagrama de difracción de rayos-X indicado en la Figura 7.

También se da una alta preferencia para la forma I de la sal de ácido metan-sulfónico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 7, con intensidades pico significativas en los valores 2-teta: 16.7, 19.4, y 22.7 ± 0.2 grados. En las muestras que están libres de cualesquiera materiales adicionales (otras formas de cristal, hidratos, excipientes), debe ser posible observar los siguientes valores 2-teta: 8.0, 11.9, 13.9, 14.2, 16.7, 18.5, 19.4,



22,7, 23.3 ± 0.2 grados.

En otra modalidad preferida, la forma H_A de la sal de ácido metan-sulfónico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

5 esencialmente pura, muestra el diagrama de difracción de rayos-X indicado en la Figura 8.

También se da una alta preferencia para la forma H_A de la sal de ácido metan-sulfónico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,

10 que muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 8, con intensidades pico significativas en los valores 2-teta: 18.1 y 20.5 ± 0.2 grados. En las muestras que están libres de cualesquiera materiales adicionales (otras formas de cristal, anhidrato, excipientes), debe ser posible observar los siguientes

15 valores 2-teta: 11.0 , 11.6 , 14.1 , 18.1 , 20.1 , 20.5 , 21.1 , 21.7 , 21.9 , 25.8 ± 0.2 grados.

En otra modalidad preferida, la forma H_B de la sal de ácido metan-sulfónico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

20 esencialmente pura, muestra el diagrama de difracción de rayos-X indicado en la Figura 9.

También se da una alta preferencia para la forma H_B de la sal de ácido metan-sulfónico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico,

25 que muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado

SS

en la Figura 9, con una intensidad pico significativa en el valor 2-teta de 25.4 ± 0.2 grados. En las muestras que están libres de cualesquiera materiales adicionales (otras formas de cristal, anhidrato, excipientes), debe ser posible observar los siguientes

5 valores 2-teta: 6.2, 10.1, 12.6, 14.5, 18.0, 18.5, 19.0, 20.4, 20.9, 21.8, 22.2, 25.4 ± 0.2 grados.

En otra modalidad preferida, la sal de ácido clorhídrico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico esencialmente pura, muestra el

10 diagrama de difracción de rayos-X indicado en la Figura 10.

Se da también una alta preferencia para la sal de ácido clorhídrico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en

15 la Figura 10.

En otra modalidad preferida, la sal de ácido tartárico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico esencialmente pura, muestra el diagrama de difracción de rayos-X indicado en la Figura 11.

20 También se da una alta preferencia para la sal de ácido tartárico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 11.

En otra modalidad preferida, la sal de ácido fosfórico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-

25

56

metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico esencialmente pura, muestra el diagrama de difracción de rayos-X indicado en la Figura 12.

También se da una alta preferencia para la sal de ácido fosfórico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-
5 4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 12.

En otra modalidad preferida, la sal de ácido fumárico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico esencialmente pura, muestra el
10 diagrama de difracción de rayos-X mostrado en la Figura 13.

También se da una alta preferencia para la sal de ácido fumárico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 13.

15 El término "esencialmente pura" se entiende en el contexto de la presente invención para significar en especial que cuando menos el 90, de preferencia cuando menos el 95, y muy preferiblemente cuando menos el 99 por ciento en peso de los cristales de una sal de adición de ácido de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico
20 están presentes en la forma de cristal de acuerdo con la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una nueva formulación que comprende el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-
25 isoxazol-3-carboxílico. De una manera más específica, la presente

invención proporciona una solución acuosa que comprende el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que está libre de cualesquiera otras sales. De preferencia, la solución acuosa tiene un

5 pH de entre 3.2 y 5.2.

De una manera preferible, la formulación comprende entre alrededor de 4.8 y 5.2 miligramos/mililitro de solución, más preferiblemente 5.0 miligramos/mililitro de solución, del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-

10 il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico. El pH de esta solución es de alrededor de 4.2, y por consiguiente, está en el máximo de estabilidad de la sal de mesilato. Este descubrimiento sorprendente hace que la solución sea particularmente adecuada para uso farmacéutico. En particular, permite utilizar la solución sin ningún

15 otro excipiente, tal como reguladores del pH, para estabilizar la sustancia de fármaco. Adicionalmente, en vista de su estabilidad, la solución que comprende entre alrededor de 4.8 y 5.2 miligramos/mililitro de solución de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-

20 3-carboxílico se puede someter a paso por autoclave (por ejemplo, mediante calentamiento a aproximadamente 120°C, durante 20 a 40 minutos, por ejemplo durante 30 minutos, bajo una presión de alrededor de 2 bar), sin provocar cambios de color ni productos de degradación.

25 En una modalidad, la formulación consiste en la sal de mesilato

58

de una solución acuosa isotónica de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y el 5 por ciento en peso/peso de glucosa o manitol. La última modalidad tiene la ventaja adicional de que se puede evitar la formación de cristal inclusive después de un tiempo de almacenamiento más largo, por ejemplo, de varios meses. Además, la sal de mesilato es químicamente estable en esta formulación. Adicionalmente, el pH de esta solución impide reacciones de Maillard durante el paso por autoclave de la solución con glucosa al 5 por ciento, lo cual conduciría a una decoloración a un pH neutro.

En vista de los descubrimientos sorprendentes mencionados anteriormente, la presente invención proporciona:

- Una formulación que comprende el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que de preferencia es una solución acuosa que comprende el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que está libre de cualesquiera otras sales, que tiene de preferencia un pH de entre 3.2 y 5.2;

- en particular, una formulación que consiste en una solución acuosa isotónica de la sal de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y el 5 por ciento en peso/peso de glucosa o manitol;

- y en particular, una formulación acuosa que comprende el

mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico en una concentración de entre alrededor de 4.8 y 5.2 miligramos/mililitro.

La solución acuosa descrita anteriormente en la presente es particularmente útil para la administración intravenosa del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

Adicionalmente, se encontró de una manera sorprendente que el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico es sensible a la luz como un sólido, así como en solución. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la presente invención proporciona recipientes de vidrio ámbar que se rellenan con la sustancia de fármaco o las formulaciones acuosas descritas anteriormente en la presente.

Además, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno mediado por Hsp90, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente activa del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, o del clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

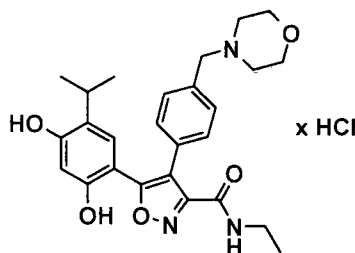
Las temperaturas se miden en grados Celsius (°C). A menos

que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente.

Abreviaturas

EtOAc	Acetato de etilo.
5 r. h.	Humedad relativa.
RT	Temperatura ambiente.
TBME	Terbutil-metil-éster.

Ejemplo 1: Sal de ácido clorhídrico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

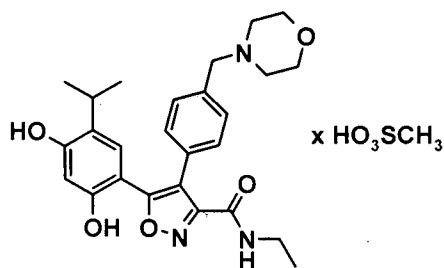


La etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (4.19 gramos, 19 milimoles) se disuelve en alcohol absoluto (19.7 mililitros) bajo calentamiento suave. Después de agitar durante 5 minutos, se agrega ácido clorhídrico 6N (1.5 mililitros, 9 milimoles) a temperatura ambiente (a aproximadamente 25°C). La solución transparente se siembra con una cantidad muy pequeña de la sal de ácido clorhídrico de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y se agrega acetato de etilo (2 mililitros), sobre lo cual, la mezcla se hace turbia lentamente. Después de 1 hora, se agrega EtOAc (5 mililitros) en

porciones, y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega más EtOAc (2 mililitros). La suspensión se agita durante aproximadamente 5 horas, y se filtra. La torta del filtro se lava con alcohol absoluto/EtOAc, 1:1 (volumen/volumen), y se seca durante 16 horas a 45°C bajo presión reducida, para dar como resultado el compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión (DSC): 237°C.

Ejemplo 2: Mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico - Condiciones (A).



Una suspensión agitada de la etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (7.76 gramos, 15 milimoles, conteniendo aproximadamente el 9 por ciento en peso de terbutil-metil-éter) en acetona (15 mililitros), se calienta a 35°C. A la mezcla se le agrega una solución de ácido metan-sulfónico (1.43 gramos, 14.85 milimoles) en agua (3.33 gramos) durante 20 minutos. Después de 15 minutos, la solución se calienta a 45°C, y se filtra transparente en un matraz caliente (a aproximadamente 45°C). El filtro se enjuaga con acetona/agua, 9:1 (volumen/volumen, 12 mililitros). El filtrado

caliente a 45°C se diluye con acetona (53 mililitros) durante 30 minutos, y se siembra con la sal del ácido metan-sulfónico de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (4 miligramos), sobre lo cual
5 empieza la cristalización. Después de 1 hora a 45°C, se agrega acetona (30 mililitros). La suspensión se agita a 45°C durante 1 hora, antes de enfriarse a 24°C durante 90 minutos. Se agrega terbutil-metil-éter (20 mililitros), y la suspensión se agita a aproximadamente 24°C durante 15 horas. Se agregan dos porciones más de terbutil-metil-éter (20 mililitros cada una), seguidas por 2 horas de agitación
10 cada vez. Posteriormente, la suspensión se enfría a 0-5°C, y se agita durante 3 horas antes de filtrarse. La torta del filtro se lava con acetona/terbutil-metil-éter, 3:1 (volumen/volumen), y se seca bajo presión reducida a 50°C durante aproximadamente 17 horas, para
15 dar 7.18 gramos (85 por ciento) del compuesto del título como un polvo cristalino blanco.

Punto de fusión: 233°C.

Cuando se deja fuera la siembra, los cristales formados son de la misma forma, pero pueden contener hasta el 1.5 por ciento en
20 peso de acetona.

Ejemplo 3: Mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico - Condiciones (B).

186.2 miligramos (0.4 milimoles) del ácido metan-sulfónico de
25 etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-

63

il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, se disuelven en 0.75 mililitros de acetona. Se agregan 154 miligramos de una solución acuosa (al 25 por ciento en peso/peso) de ácido metan-sulfónico (0.4 milimoles) a temperatura ambiente, dando como resultado una solución azul.

5 Después de agitar durante 2 horas, se agregan 3.5 mililitros de acetona y 0.5 mililitros de terbutil-metil-éter. Después de que la solución se agita durante 12 horas adicionales, se agregan lentamente 3.5 mililitros adicionales de terbutil-metil-éter, y se continúa la agitación durante 12 horas adicionales. La emulsión
10 obtenida se filtra, y el sólido obtenido se lava con 0.5 mililitros de terbutil-metil-éter. El sólido se seca durante 16 horas a 50°C a 20 mbar, para proporcionar 180 miligramos del compuesto del título.

Ejemplo 4: Higroscopicidad de la base libre, la sal de ácido metan-sulfónico, y la sal de clorhidrato de la etil-amida del ácido
15 **5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.**

Se mide la higroscopicidad utilizando un aparato Dynamic Water Sorption (DVS). Las mediciones se llevan a cabo a 25°C, utilizando de aproximadamente 8 a 10 miligramos de sustancia. La
20 humedad relativa se cambia por pasos del 10 por ciento de humedad relativa como sigue: 40 - 0 - 95 - 0 - 40 por ciento de humedad relativa. El tiempo de etapa mínimo es de 60 minutos, y el máximo de 180 minutos; si el cambio en la masa de 10 minutos es menor del 0.002 por ciento/minuto, se cambia la humedad relativa hasta el
25 siguiente paso.

Se encontró que ni el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico ni el clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico eran higroscópicos. La base libre es altamente higroscópica, mostrando una máxima absorción del 1.8 por ciento de agua con una humedad relativa del 80 por ciento (r. h.) a 25°C.

Ejemplo 5: Fabricación de 50 miligramos/10 mililitros de líquido en una ampolleta de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

391.95 gramos de la sal de mesilato AUY922 (que corresponde a 325 gramos de la base libre), y 3.25 kilogramos de glucosa, se disuelven en 65 litros de agua para inyección. Se obtiene una solución incolora a ligeramente amarillenta con una densidad de 1.018 ± 0.005 gramos/mililitro a 20°C, una osmolaridad de 315 ± 15 mOsm/kilogramo, y un pH de 4.2 ± 1.0 . La solución se filtra a través de 0.22 micras. Se rellenan 10.5 ± 0.4 mililitros de la solución en una ampolleta de vidrio ámbar. La ampolleta se sella bajo una atmósfera de nitrógeno, y se pasa por autoclave durante 30 minutos a 121°C.

Ejemplo 6: Dilución de 50 miligramos/10 mililitros del concentrado del Ejemplo 5.

10 mililitros de la ampolleta de 50 miligramos/mililitro del Ejemplo 5 se diluyen con 250 mililitros de la solución de glucosa al 5 por ciento comercialmente disponible, y se administran por medio de

una línea de infusión gravimétrica intravenosamente al paciente.

Ejemplo 7: Solubilidad del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico

5 Se determinó la solubilidad de la sal de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico (AUY922) en diferentes medios acuosos, y se encontró que es como sigue:

10 Agua (pH de la solución saturada = 3.6), 37.5 miligramos/mililitro; solución de NaCl al 0.9 por ciento, 12.8 miligramos/mililitro; solución de glucosa al 5 por ciento, 39 miligramos/mililitro; solución de manitol al 5 por ciento, 39 miligramos/mililitro; solución de glucosa al 5 por ciento, pH de 4, 35.6 miligramos/mililitro; solución de glucosa al 5 por ciento, pH de 15 7, 37.5 miligramos/mililitro; soluciones reguladoras, pH de 4.0 (regulador de acetato), 14.6 miligramos/mililitro; pH de 5.0 (regulador de acetato), 3.2 miligramos/mililitro; pH de 6.0 (regulador de fosfato), 0.6 miligramos/mililitro; pH de 7.0 (regulador de fosfato), 0.7 miligramos/mililitro; pH de 8.0 (regulador de borato), 1.8 20 miligramos/mililitro.

Se encontraron altas solubilidades en las soluciones de glucosa y manitol. En las soluciones reguladas a un pH de 4, se condujo a solubilidades más altas.

Ejemplo 8: Pruebas de tensión en soluciones o
25 **suspensiones de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-**

dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

Se determinó la estabilidad de la sal de mesilato AUY922 en diferentes medios acuosos bajo condiciones de tensión (4 semanas a 50°C), y se encontró la siguiente apariencia/recuperación de contenido/suma de sub-productos de degradación:

Agua: Solución incolora/97.0 por ciento/0.32 por ciento; NaCl al 0.9 por ciento: solución incolora/98.5 por ciento/0.34 por ciento; solución de glucosa al 5 por ciento: solución incolora/99.6 por ciento/0.34 por ciento.

Soluciones reguladoras, pH de 1.0 (HCl): solución incolora/96.7 por ciento/2.83 por ciento; pH de 2.0 (regulador de citrato): solución incolora/97.8 por ciento/0.58 por ciento; pH de 3.0 (regulador de citrato): solución incolora/99.2 por ciento/0.47 por ciento; pH de 4.0 (regulador de acetato): solución incolora/100.5 por ciento/0.36 por ciento; pH de 5.0 (regulador de acetato): solución incolora/99.1 por ciento/0.50 por ciento; pH de 6.0 (regulador de fosfato): suspensión incolora/96.2 por ciento/0.49 por ciento; pH de 6.8 (regulador de fosfato): suspensión incolora/96.3 por ciento/0.79 por ciento; pH de 8.0 (regulador de borato): suspensión incolora/88.5 por ciento/0.26 por ciento.

Estos datos demuestran la máxima estabilidad de la sal de mesilato de AUY922 a un pH de 4. Además, se demostró que la solución de glucosa al 5 por ciento daba como resultado la máxima estabilidad, comparándose con otros medios acuosos.

REIVINDICACIONES

1. El uso de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, tartrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, fosfato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, o hemi-fumarato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por Hsp90.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se utiliza el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el medicamento se administra intravenosamente.

4. Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por Hsp90, el cual comprende administrar a un animal de sangre caliente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, tartrato de etil-amida del ácido 5-

(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, fosfato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, o hemi-fumarato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

5. Mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

6. Clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

10 7. Tartrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

8. Fosfato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

15 9. Hemi-fumarato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

10. Una forma cristalina del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

20 11. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 10, la cual es un anhidrato de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

25 12. La forma cristalina I del anhidrato de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

GA

13. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 12, la cual muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 7, en donde las intensidades pico relativas de cada pico no se desvían por más del 10 por ciento de las intensidades pico relativas en el diagrama mostrado en la Figura 7.

14. La forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 10, la cual es un hidrato de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

15. La forma de hidrato H_A del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

16. La forma de hidrato de acuerdo con la reivindicación 15, la cual muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 8, en donde las intensidades pico relativas de cada pico no se desvían por más del 10 por ciento de las intensidades pico relativas en el diagrama mostrado en la Figura 8.

17. La forma de hidrato H_B del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

18. La forma de hidrato de acuerdo con la reivindicación 17, la cual muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 9, en donde las intensidades pico relativas de cada pico no se desvían por más del 10 por ciento de las intensidades pico relativas en el diagrama mostrado en la Figura 9.

19. Una forma cristalina del clorhidrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

20. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 19, la cual muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 10, en donde las intensidades pico relativas de cada pico no se desvían por más del 10 por ciento de las intensidades pico relativas en el diagrama mostrado en la Figura 10.

21. Una forma cristalina del tartrato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

22. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 21, la cual muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 11, en donde las intensidades pico relativas de cada pico no se desvían por más del 10 por ciento de las intensidades pico relativas en el diagrama mostrado en la Figura 11.

23. Una forma cristalina del fosfato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

24. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 23, la cual muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo mostrado en la Figura 12, en donde las intensidades pico relativas de cada pico no se desvían por más del 10 por ciento de las intensidades pico relativas en el diagrama mostrado en la Figura 12.

25. Una forma cristalina del hemi-fumarato de etil-amida del

ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

26. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 25, la cual muestra un diagrama de difracción de rayos-X del tipo
5 mostrado en la Figura 13, en donde las intensidades pico relativas de cada pico no se desvían por más del 10 por ciento de las intensidades pico relativas en el diagrama mostrado en la Figura 13.

27. Una formulación que comprende el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-
10 fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

28. La formulación de acuerdo con la reivindicación 27, la cual es una solución acuosa que comprende el mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-
15 fenil)-isoxazol-3-carboxílico, que está libre de cualesquiera otras sales.

29. La formulación de acuerdo con la reivindicación 28, la cual tiene un pH de entre 3.2 y 5.2.

30. Una formulación que consiste en una solución acuosa isotónica de la sal de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-
20 dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y el 5 por ciento en peso/peso de glucosa.

31. Una formulación que consiste en una solución acuosa isotónica de la sal de mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-
25 dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y el 5 por ciento en peso/peso de manitol.

32. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, la cual comprende entre alrededor de 4.8 y 5.2 miligramos/mililitro del mesilato de etil-amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico.

33. Un recipiente de vidrio ámbar que se rellena con una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31.

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas formas de sal de etil-
amida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-
5 metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, en particular la sal de mesilato,
clorhidrato, tartrato, fosfato, y hemi-fumarato de la misma; a formas
cristalinas de estas sales; a polimorfos de la etil-amida del ácido 5-
(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-
3-carboxílico; a hidratos y polimorfos de las nuevas formas de sal
10 mencionadas anteriormente; al uso de las nuevas formas de sal
mencionadas anteriormente, para la fabricación de un medicamento
para el tratamiento de un trastorno mediado por Hsp90; a un método
para el tratamiento de un trastorno mediado por Hsp90, utilizando las
nuevas formas de sal; a formulaciones que comprenden estas formas
15 de sal, en particular soluciones acuosas adecuadas para
administración intravenosa; y a recipientes de vidrio ámbar que se
rellenan con estas formulaciones.

* * * * *

20

25

24

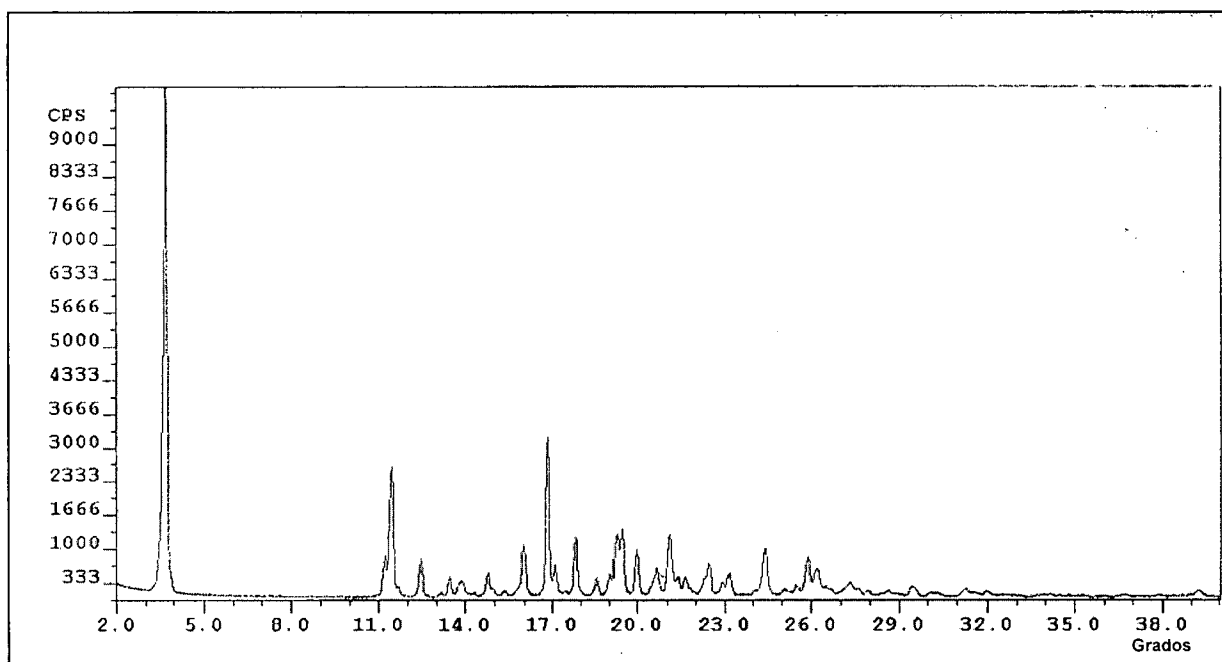


FIG. 1

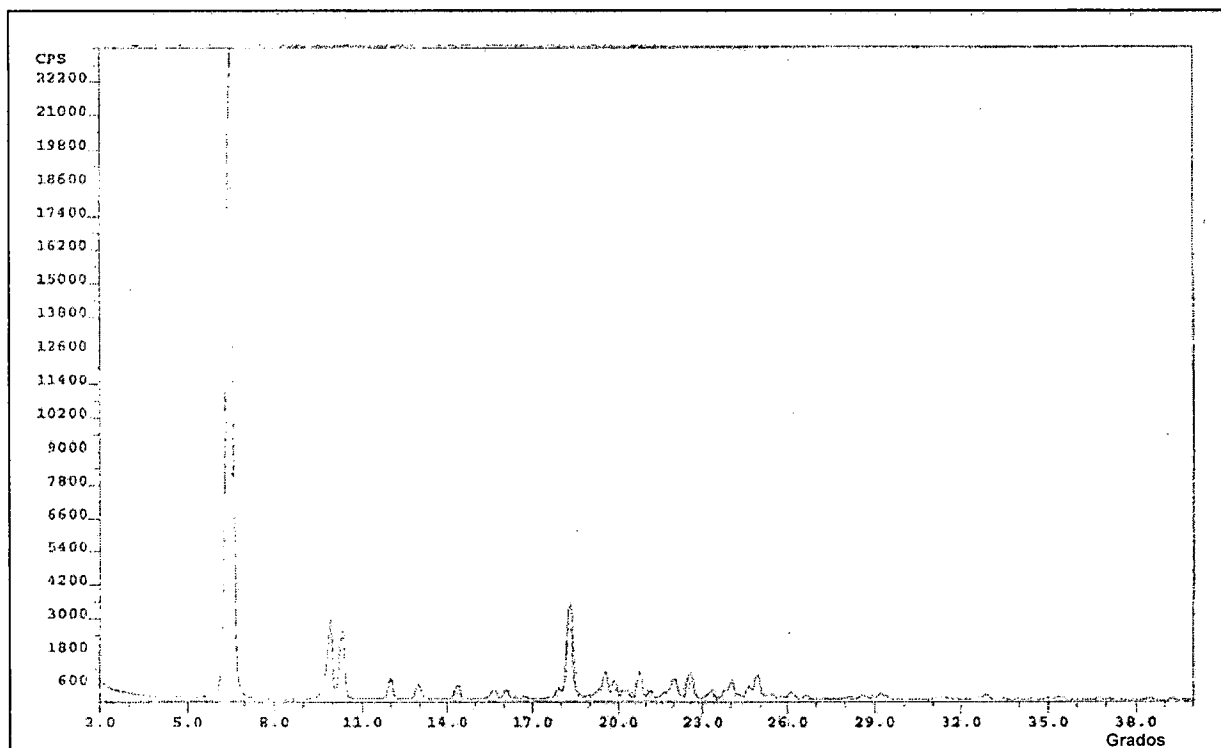


FIG. 2

26

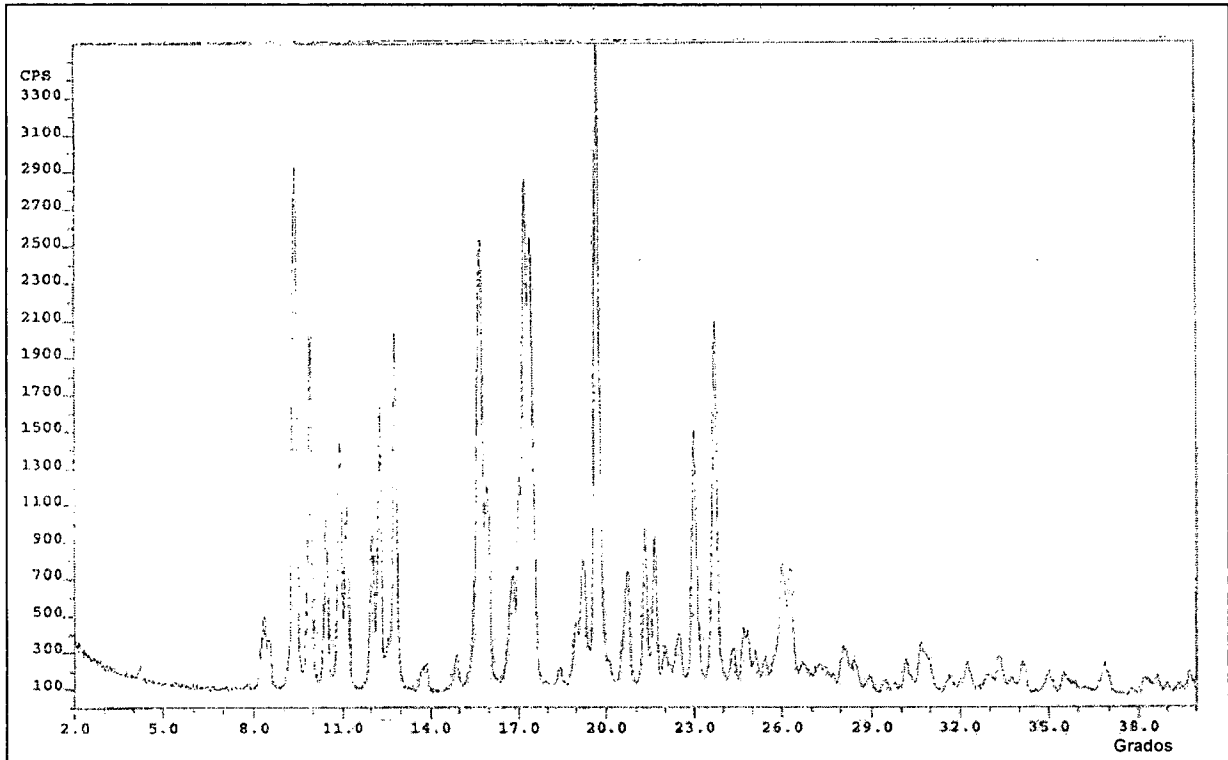


FIG. 3

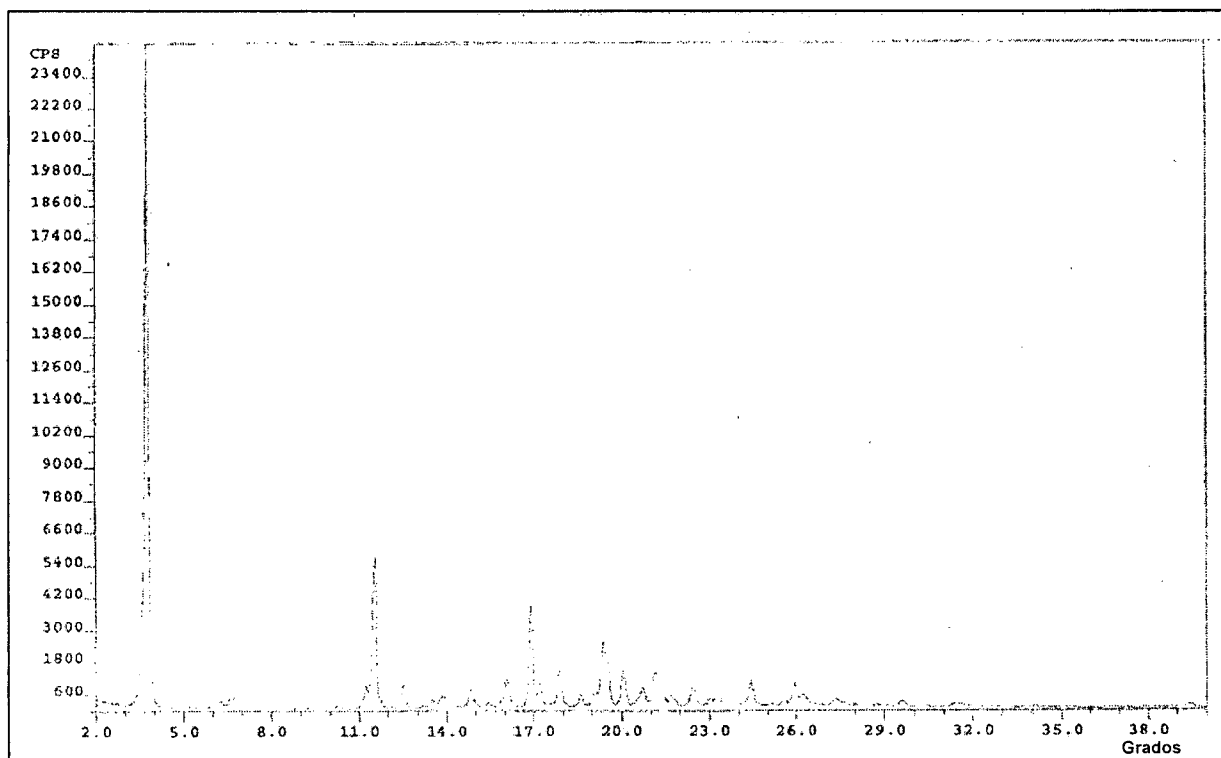


FIG. 4

29

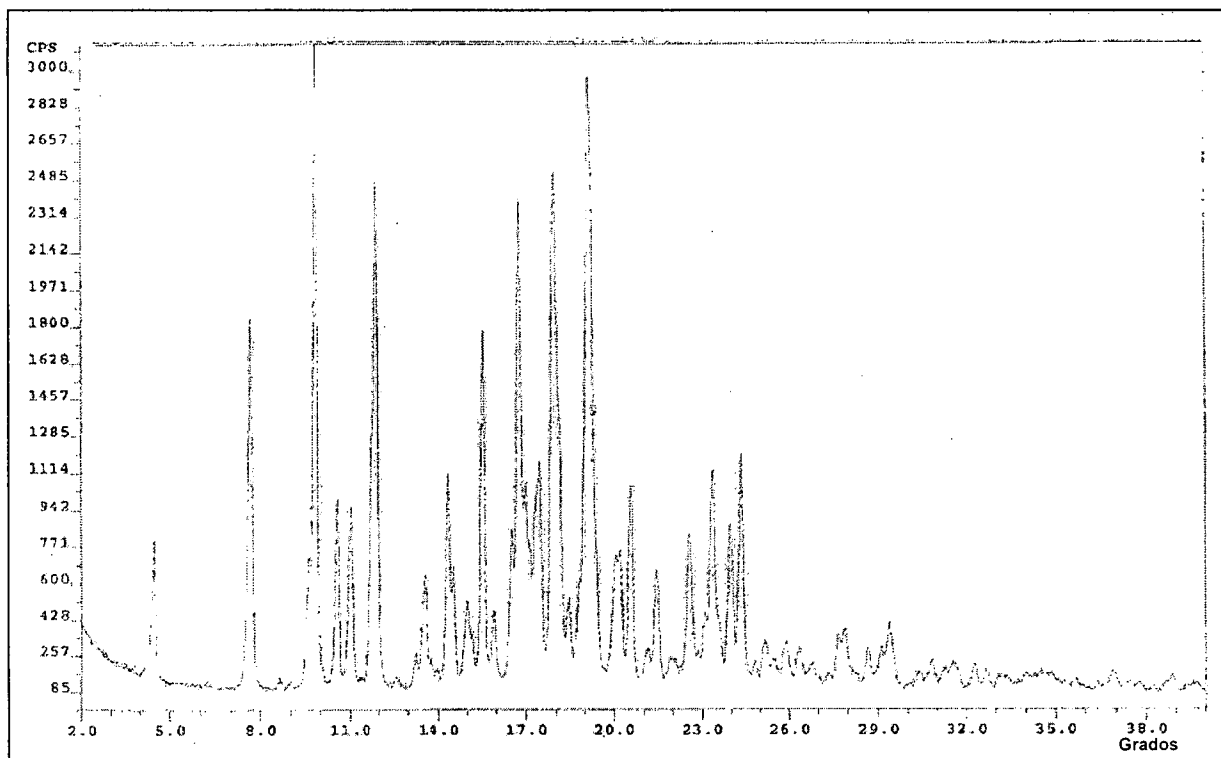


FIG. 5

7A

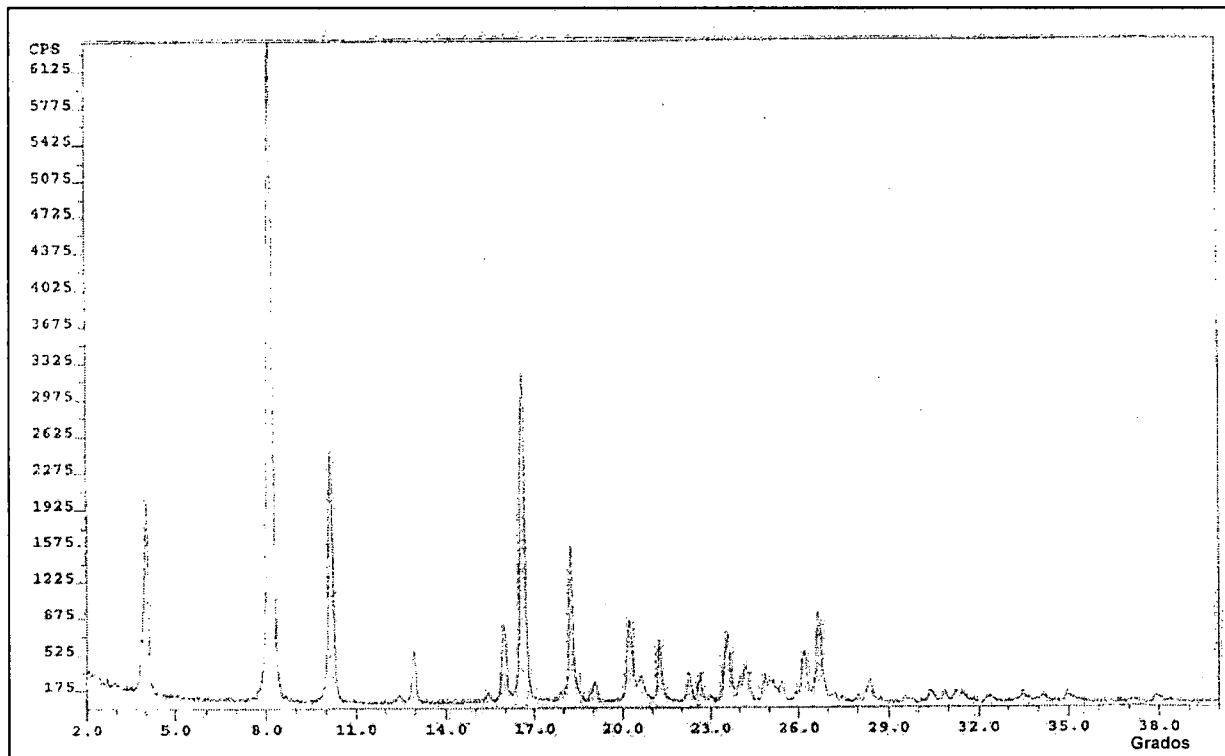


FIG. 6

D

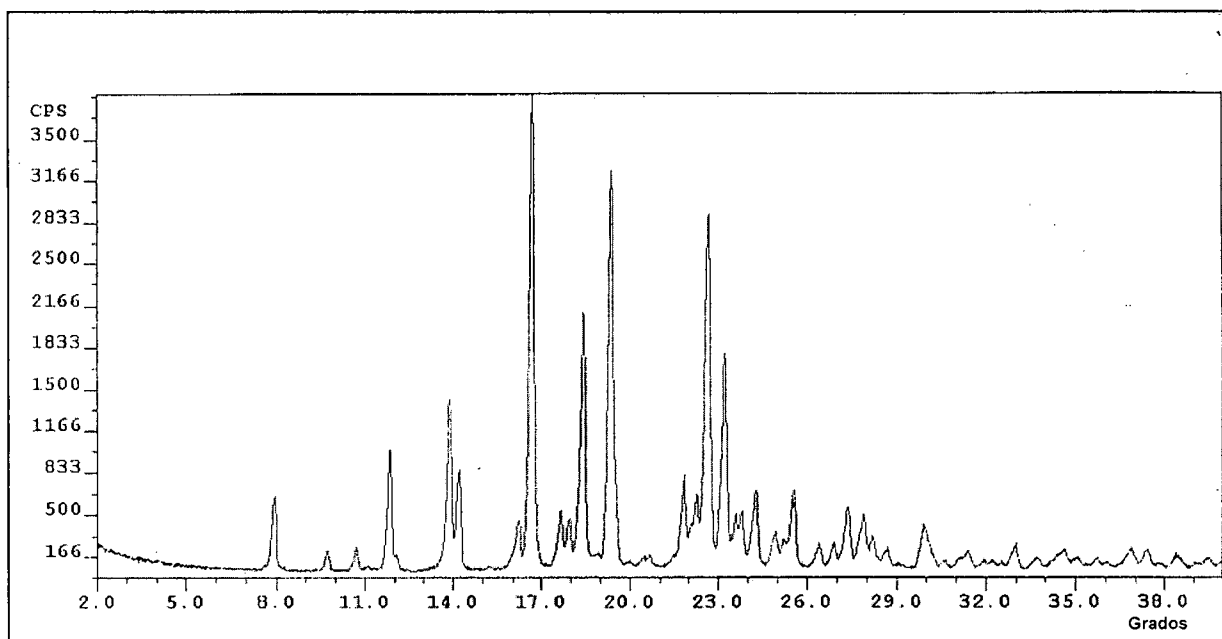


FIG. 7

8

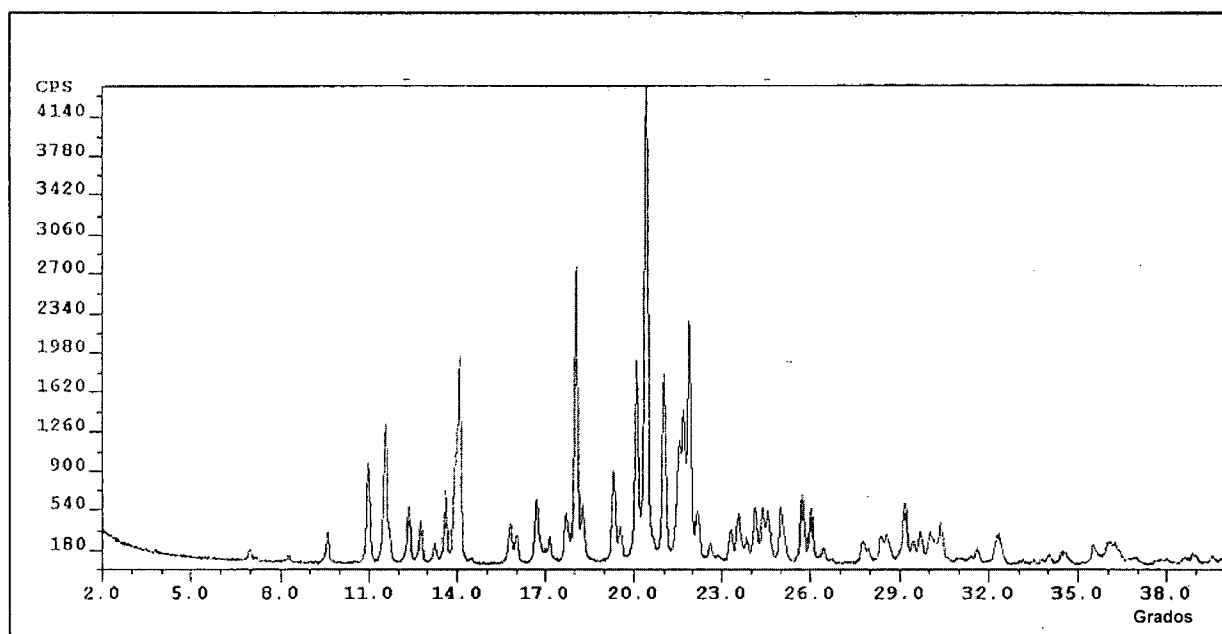
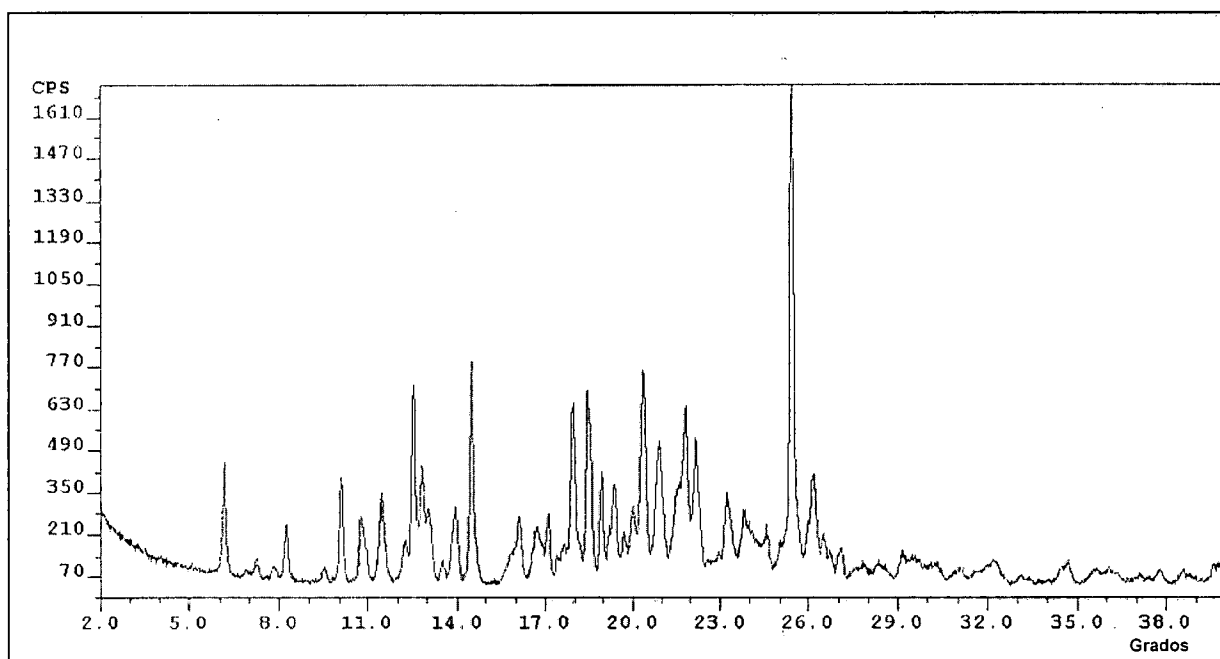


FIG. 8

**FIG. 9**

f3

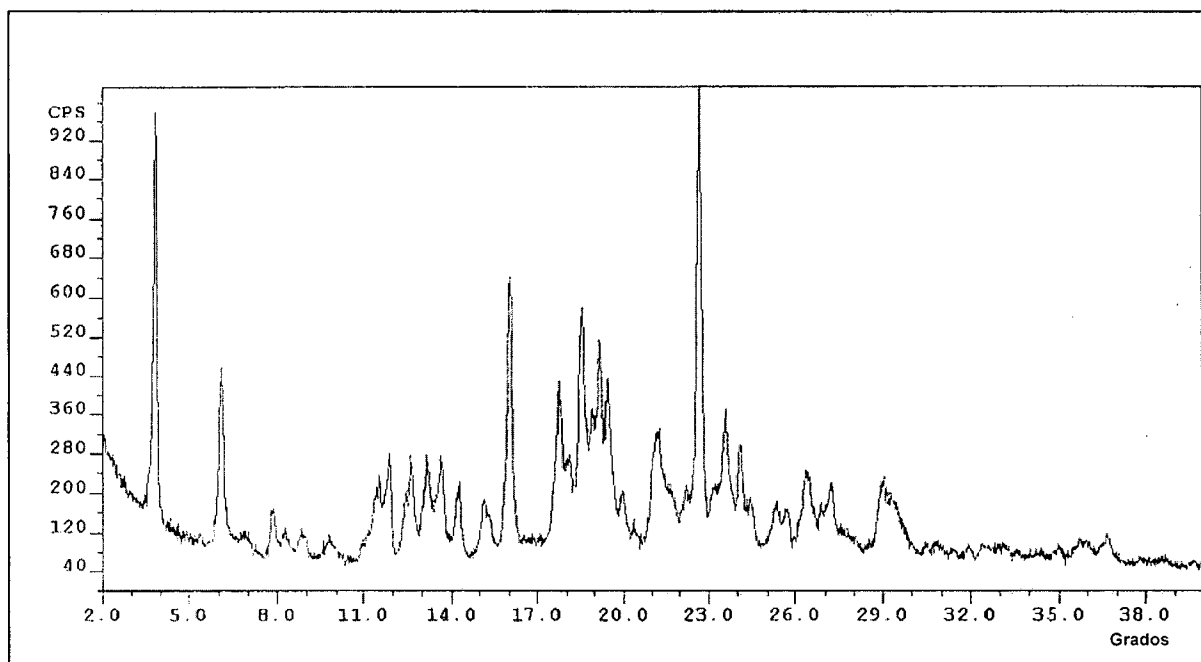


FIG. 10

sl

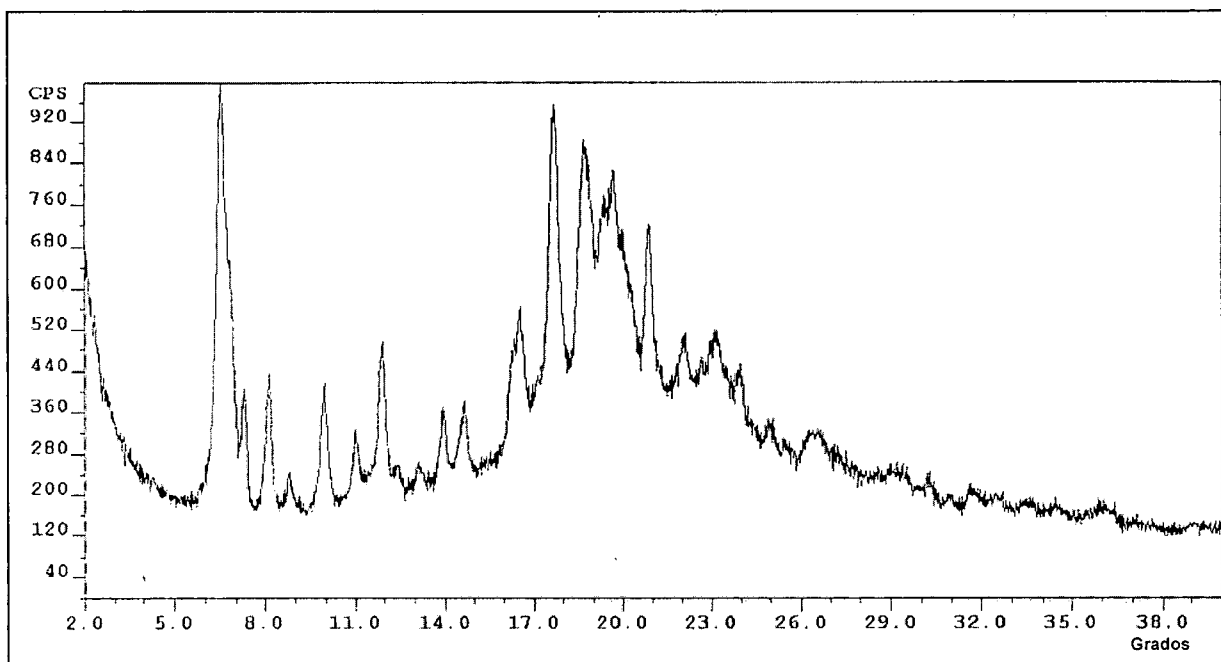


FIG. 11

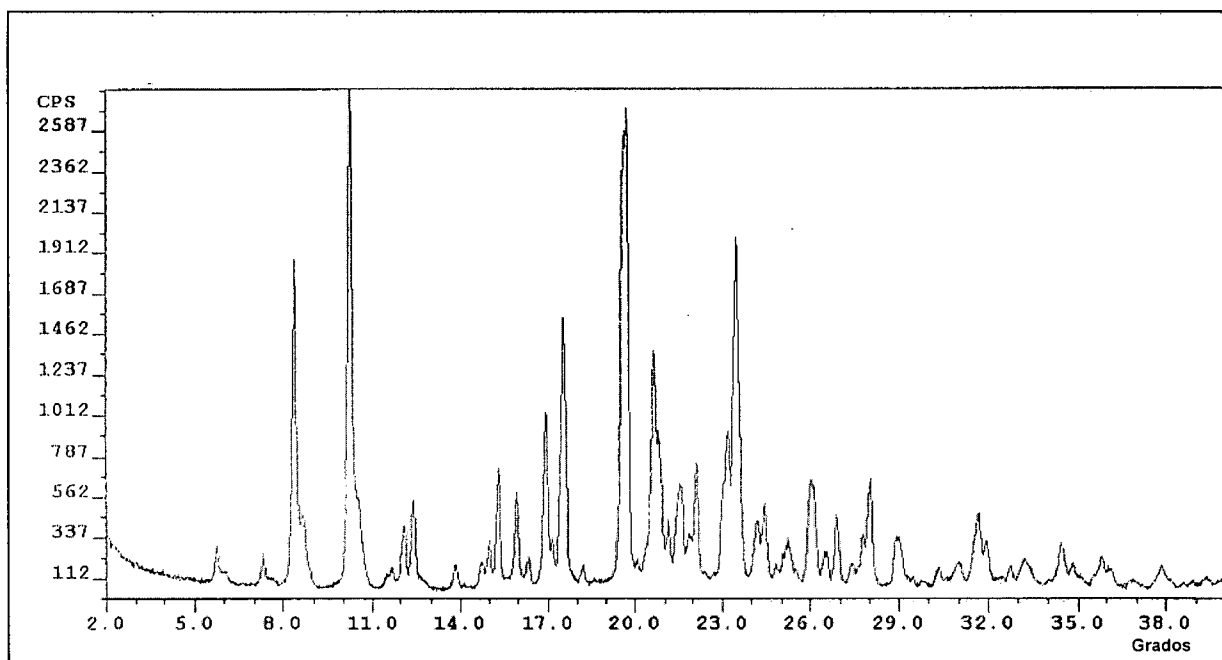
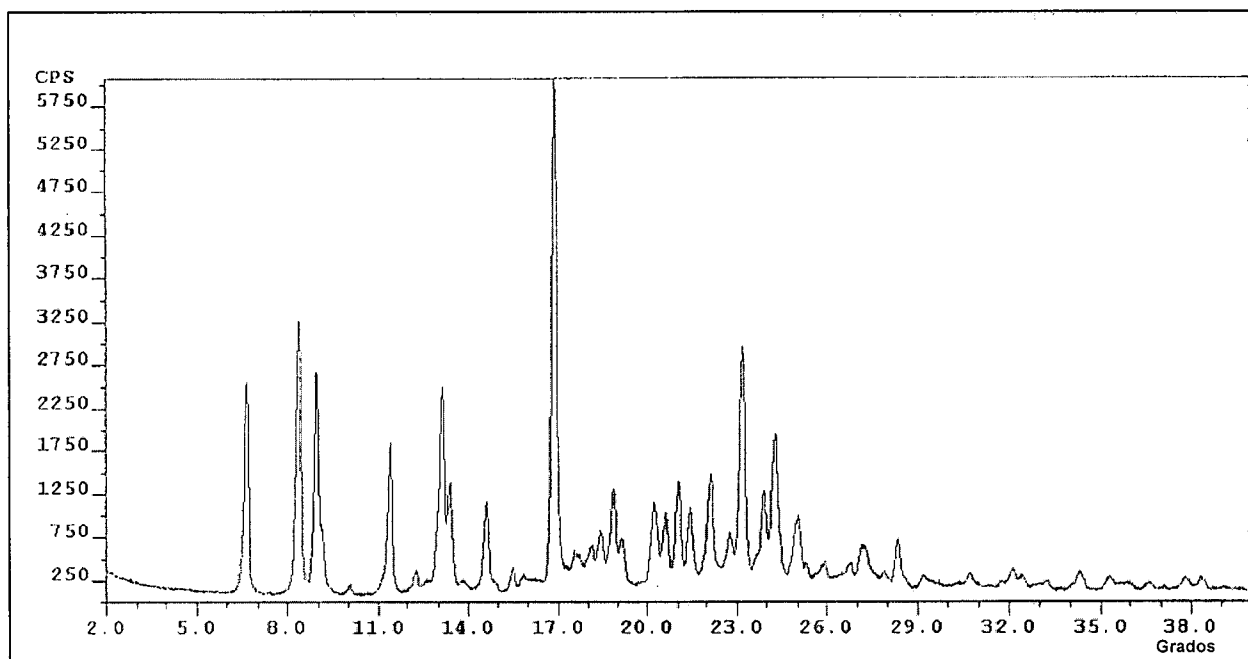


FIG. 12

**FIG. 13**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/052443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/5377 C07D295/00 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)

A61K C07D

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/072051 A (VERNALIS CAMBRIDGE LTD [GB]; CANCER REC TECH LTD [GB]; INST OF CANCER) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application example 78	1-33
Y	MORISSETTE SHERRY L ET AL: "HIGH-THROUGHPUT CRYSTALLIZATION: POLYMORPHS, SALTS, CO-CRYSTALS AND SOLCATES OF PHARMACEUTICAL SOLIDS" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, AMSTERDAM, NL, vol. 56, no. 3, 2004, pages 275-300, XP009072233 ISSN: 0169-409X abstract page 276 pages 285-286	1-33

☒ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

16 May 2008

Date of mailing of the international search report

26/05/2008

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

Renard, Delphine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/052443

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 abstract pages 164-166 pages 177-179	1-33
Y	----- TONG W-Q ET AL: "IN SITU SALT SCREENING-A USEFUL TECHNIQUE FOR DISCOVERY SUPPORT AND PREFORMULATION STUDIES" PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 3, no. 2, May 1998 (1998-05), pages 215-223, XP001203865 ISSN: 1083-7450 abstract page 216 pages 221-222; table 1	1-9, 27-33
Y	----- GOULD P L: "SALT SELECTION FOR BASIC DRUGS" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 1/3, 1986, pages 201-217, XP002074725 ISSN: 0378-5173 figure 5; tables 1,3 pages 212-213	1-9, 27-33
Y	----- US 2006/070405 A1 (JONES SUSAN [US] ET AL) 6 April 2006 (2006-04-06) paragraph [0037] -----	33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/052443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004072051 A	26-08-2004	AU 2004210779 A1	26-08-2004
		BR PI0407403 A	03-10-2006
		CA 2515726 A1	26-08-2004
		EP 1611112 A1	04-01-2006
		JP 2006517572 T	27-07-2006
		KR 20050103925 A	01-11-2005
		MX PA05008335 A	04-05-2006
		US 2006241106 A1	26-10-2006
US 2006070405 A1	06-04-2006	NONE	