



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT



21. EXPEDIENTE No.

07-137454

54. TÍTULO FORMAS CRISTALINAS DE 4-[(2,4-DICLORO-5-METOXIFENIL)AMINO]-
6-METOXI-7-[3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPOXI]-3-QUINOLINOCARBO
NITRIL Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4209

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

74. APODERADO Alvaro Correa Ordoñez TP 20.2281

22. BOGOTÁ, D. C., Dic. 28 de 2007

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137454-00000-0000

Fecha: 2007-12-28 16:58:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYTEH

Dirección: Five Giralda Farms, Nueva Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: TESCONI, Marc, Sadler; FEIGELSON, Gregg; STRONG, Henry y WEN, Hong

Dirección: 15 Lake Region Boulevard, Monroe, NY 10950; 173 Bull Mill Road, Chester, NY 10918; 45 Baier Avenue, Somerset, NJ 08873; 22 Moss Avenue, Westfield, NJ 07090 Estados uNidos de América respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Canadiense, Estadounidense, respectivamente

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/025160

Fecha 28-JUN-06

Publicación Internacional No. WO 2007/005462

Fecha 11-ENE-07

⑥ Título (54)

FORMAS CRISTALINAS DE 4-[(2,4-DICLORO-5-METOXIFENIL)AMINO]-6-METOXI-7-[3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPOXI]-3-QUINOLINOCARBONITRIL Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 215/54; A61K 31/4709

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒ X

NO

☐

US

01-JUL-05

60/696,381

⑨

Comprobante de pago No. 07-93808

Fecha 19-NOV-07

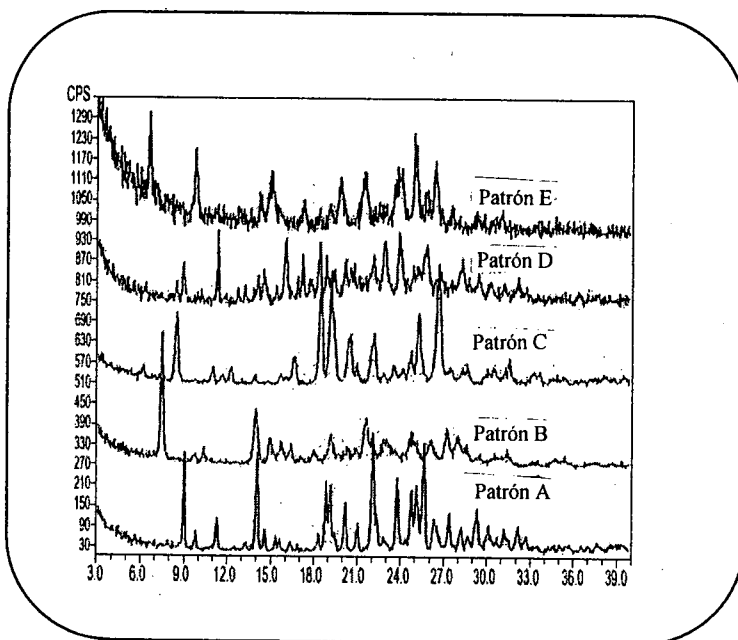
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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: Extractos, reporte de búsqueda internacional, opinión escrita, notificación de presentación de documento de prioridad e invitación a corrección defecto en la pub. internacional.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

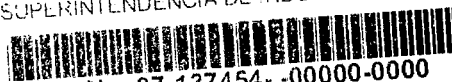
BOGMRH/BOGDMS-#99089-V1.DOC P2007/000397

00000023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137454- -00000-0000

 Fecha: 2007-12-28 16:58:08
 Tra 11: PATENTE Y II
 Act. 411: PRESENTACION

 Dep. 2020 NUECREACION
 Eve: 378 FASE NACIONAL I
 Folios: 145

 RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,808
 FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57478456	19/11/2007	47,408,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

- 1 -

TITLE

**CRYSTALLINE FORMS OF 4-[(2,4-DICHLORO-5-METHOXYPHENYL)AMINO]-6-METHOXY-7-[3-(4-METHYL-1-PIPERAZINYL)PROPOXY]-3-QUINOLINECARBONITRILE
AND METHODS OF PREPARING THE SAME**

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0001] This invention is directed to crystalline forms of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, methods of preparing these forms and pharmaceutical compositions containing them. These compounds are useful in treating cancers, particularly pancreatic and prostate cancer.

Related Background Art

[0002] 3-Cyanoquinoline derivatives have been shown to have anti-tumor activity that may make them useful as chemoagents in treating various cancers, including pancreatic cancer, melanoma, lymphatic cancer, parotid tumors, Barrett's esophagus, esophageal carcinomas, head and neck tumors, ovarian cancer, breast cancer, epidermoid tumors, cancers of the major organs, such as

kidney, bladder, larynx, stomach, and lung, colonic polyps and colorectal cancer and prostate cancer.

[0003] In the following U.S. patents, 3-cyanoquinoline derivatives are disclosed and shown to possess anti-tumor activity: Nos. 6,002,008; 6,432,979; and 6,617,333.

[0004] There continues to be a need for forms of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile that are more stable, but still possess a high degree of solubility.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] This invention is directed to isolated polymorphs of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile including Form I, Form II, Form III, Form IV, Form V and Form VI having x-ray diffraction patterns as shown in Figure 1 and Figure 11. A particular preferred polymorph is a monohydrate (Form I) having an x-ray diffraction pattern wherein at least one or more, and most preferably all, of the 2θ angles ($^{\circ}$) of significant peaks are at about: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.33, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, and 29.51.

[0006] Another aspect of this invention is a crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate (Form I) having a transition temperature to a liquid of about 109°C to about 115°C.

[0007] The invention is also directed to pharmaceutical compositions containing a therapeutically effective amount of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which has an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Figs. 1 and 11 selected from the group consisting of Patterns A, B, C, D, E and F, wherein more than 50% by weight of the crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile present is one of the selected forms.

[0008] This invention is also directed to methods of preparing crystalline forms of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, including the monohydrate, alcoholates, and mixtures of both. One method of preparing 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate (Form I) comprises the step of treating anhydrous 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, known herein as Form V, with heated water. Another method of preparing 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate (Form I) comprises the step of converting other polymorphs of 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which have a x-ray diffraction pattern substantially the same as one of Patterns B, C, D and F, as shown in Figs. 1 and 11, by treatment with water. The water can be heated or at a temperature where no heat source or cold source is applied, in which case the water would be at room temperature.

A BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- [0009] Figure 1. The XRD scans of five different polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile.
- [0010] Figure 2. A dynamic vapor sorption isotherm plot of Form I.
- [0011] Figure 3. A differential scanning calorimeter plot and a thermogravimetric analysis plot of Form V after suspension in water for two months and ten days at room temperature.
- [0012] Figure 4. The XRD scans of Form I, Form V and the metastable hydrate created after Form V is left suspended in water for two months and ten days at room temperature.
- [0013] Figure 5. The XRD scan of two batches of Form II.
- [0014] Figure 6. The XRD scan of Form III.
- [0015] Figure 7. The XRD scan of Form IV.

[0016] Figure 8. The XRD scan of Form V.

[0017] Figure 9. A differential scanning calorimeter plot and a thermogravimetric analysis plot of Form I.

[0018] Figure 10. The XRD scan of five batches of Form I.

[0019] Figure 11. The XRD scans of Form VI (bottom), Form I (top), as a standard, and the form resulting from exposing Form VI to hot water.

DETAILED DESCRIPTION

[0020] The present invention is directed to isolated crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which can exist in six different forms, an anhydrous form and four different hydrated or alcoholated forms. As used herein the term "isolated" means that more than 50% of the crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile present is one of Forms I, II, III, IV, V and VI and more preferably at least 70% to 90% of the crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile present is in one of Forms I, II, III, IV, V and VI.

[0021] Form I is a monohydrate and is more stable than the other polymorph forms. It gives substantially Pattern A when scanned by XRD as shown in Figs. 1 and 10. Form I generally does not lose water when exposed to 0% relative humidity for 10 days, or when heated to 90°C for over 100 hours. Form I is not hygroscopic, as it generally only gains about 0.52% weight when subjected to about 90% relative humidity, as shown by the dynamic vapor sorption plot in Fig. 2. Form I also possesses the highest transition temperature of all the hydrated forms.

[0022] Form II is also a monohydrated form as determined by Karl Fisher analysis and when scanned by XRD gives substantially Pattern B shown in Figs. 1 and 5. Form III is a monoisopropyl alcoholate as determined by GLC and NMR. Form IV is likely a hydrated polymorph, though its structure is unclear. When scanned by XRD, Forms III and IV, give substantially Patterns C and D, as

shown in Figs. 6 and 7, respectively. Form VI is a methanolate form and gives substantially XRD Pattern F, as shown in Fig. 11.

[0023] Forms II, III, IV and Form VI can all be transformed into Form I by treatment with water, e.g. by heating in water. The water may be at room temperature. The water may be heated to at least about 90°C, and as high as at least about 95°C.

[0024] Form V is the anhydrous form, producing substantially Pattern E in Figs. 1 and 8 when scanned by XRD, and has the highest transition temperature of all the polymorphic forms, i.e., about 148°C. It is also readily converted to Form I by treatment with heated water. The water is heated to at least about 90°C, and more preferably is heated to at least about 95°C. In addition, Form V can be converted into a hydrated Form II by treatment with water at room temperature over a period of 2 months, as shown by differential scanning calorimetry and thermogravimetric analysis in Fig. 3. This hydrated form is different from either Form I or V, as shown by the XRD scan in Fig. 4. For this reason Form I is viewed as the more stable form, even though Form V has the higher transition temperature.

[0025] Shown in Table 1 are 2θ angles from the x-ray diffraction patterns of Forms II, III, IV and V. It should be understood that at least one of these peaks must be present in a given form, and preferably at least a majority of the listed peaks will be present for a given form. In a most preferred embodiment all the peaks are present for a given form, although one skilled in the art will recognize that whether all the peaks are observed for a given form may be highly dependent on the concentration level of the form.

Table 1.

XRD 2θ Angles for Patterns B (Form II), C (Form III), D (Form IV) and E (Form V).

Form II 2θ	Form III 2θ	Form IV 2θ	Form V 2θ
7.62	6.28	8.58	6.70
9.89	8.64	9.04	10.00
10.49	11.17	11.5	14.45

14.19	11.81	12.94	15.27
15.24	12.45	13.42	17.49
16.08	14.11	14.33	19.94
16.76	15.92	14.73	20.06
18.46	16.88	16.27	21.65
21.79	18.75	17.46	24.14
23.16	19.44	17.83	25.24
24.88	20.70	18.65	26.55
26.36	21.17	19.46	
27.40	22.36	20.38	
28.28	24.88	20.72	
28.76	25.42	22.29	
	26.81	23.02	
		24.05	
		26.00	

[0026] Form I is also more stable, and therefore more desirable, because it can withstand exposure to various environments for a prolonged period of time without degradation. For example, Form I has remained substantially pure and physically unchanged after being exposed to 510 foot-candles (~5490 lux) light for two weeks, 75% humidity at 40°C for 3 months, and 90°C for 2 weeks, as determined by XRD and HPLC.

[0027] Form I has the highest transition temperature of all the hydrated forms. Typically Form I upon heating dehydrates between 95°C and 100°C and then transitions to a liquid in the range of 109°C to 115°C, but the most likely transition temperature, when substantially pure, is 112°C. The other hydrated forms usually transition to a liquid between 76°C to 90°C. Table 2 shows the transition temperatures of the various forms.

Table 2. List of different batches in different crystal forms.

Pattern (XRD)	Crystallization	Solid to Liquid Transition temperatures and Comments
A	refluxed in 95°C water	Transitions at 112°C, monohydrate
	Acetone/water (3/1)	Transitions at 112°C, monohydrate
	IPA/H2O (1/1)	Transitions 109-115°C, monohydrate, low crystallinity
	Acetone/water (2/1)	Transitions at 112°C, monohydrate

Pattern (XRD)	Crystallization	Solid to Liquid Transition temperatures and Comments
	Acetone/water	Transitions at 94°C, monohydrate
B	IPA/H ₂ O (2/1)	Transitions at 90°C,) Converts to "I" in 95°C water
C	IPA/H ₂ O (2/1)	Transitions at 82°C, 11.5% weight loss by TGA indicates that it is a monoisopropyl alcoholate Converts to "I" in 95°C water
D	Acetone/water,(7/2)	Transitions at 76°C Converts to "I" in 90°C water
	Acetone/water	Transitions at 80°C
E	Acetone/water	Transitions at 145°C Converts to "I" in 95°C water
F	Methanol	Converts to "I" in 95°C water

[0028] The XRD patterns of Forms I, II, III, IV, V or VI can be determined by using techniques and equipment known to those skilled in the art of analytical chemistry and X-ray crystallography. The XRD patterns shown in Figures 1, 4, 5, 6, 7, 8 and 11 were produced using X-ray powder diffraction (Scintag Inc., Cupertino, CA), with voltage at 45kV, current at 40.0mA, power at 1.80kW, a scan range (2 θ) of 3° to 40°, scan step size of 0.02°, and a total scan time of 22'38".

[0029] The XRD patterns shown in Figures 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10 and 11 were produced using powder samples. The XRD pattern for each form is unique to that form. Each pattern is comprised of a set of diffraction peaks, which can be expressed in 2 theta angles, d-spacing and/or relative peak intensities.

[0030] The 2 theta diffraction angles and the corresponding d-spacing values account for the positions of the peaks found in a XRD pattern. D-spacing values are calculated with observed 2 theta angles and copper Ka1 wavelength using the Bragg equation. Variations in these numbers can result from using different diffractometers and also from the method of sample preparation. However, more variation can be expected for the relative peak intensities. Therefore,

identification of the various forms should be based upon the observed 2 theta angles and the d-spacings, and less importance should be given to the intensities.

[0031] Form I has at least one, preferably a majority and most preferably all, of the following characteristic 2 theta angles ($^{\circ}$) peaks: 9.19, 9.98, 11.48, 14.32, 14.85, 15.64, 19.16, 19.45, 19.71, 20.46, 21.29, 22.33, 22.58, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, 28.42, 29.51, 30.32, 31.40, and 32.39.

[0032] One skilled in the art would understand that the XRD patterns of Forms I, II, III, IV, V and VI obtained as described herein could contain additional peaks.

[0033] The water content of the forms described herein was measured by the Karl Fisher method, which is well known to those skilled in the art, using a 756 KF Brinkmann Coulometer, with HYDRANAL-WATER Standard 1.00 used as the standard.

[0034] The water content of the hydrated forms described herein, including Figs. 3 and 9, was measured using thermogravimetric analysis. A Perkin Elmer thermogravimetric analyzer was used for these analyses. The conditions were a 20mL/minute nitrogen gas purge, a scan range of 25 $^{\circ}$ C to 300 $^{\circ}$ C, and a scan rate of 10 $^{\circ}$ C/minute.

[0035] The hygroscopicity of the anhydrous Form V and the hydrated forms was determined using dynamic vapor sorption, including the plot for Form I shown in Fig. 2. This was performed under the following conditions. RH was set at 0%, 30%, 52.5%, 75% and 90%, with the sample exposed for 3 hours at each RH for two full cycles.

[0036] Transition temperatures and heat flow for the various forms, including the plot shown in Figs. 3 and 9, was determined using a Perkin Elmer differential scanning calorimeter. The conditions were a 20mL/minute nitrogen gas purge, a scan range of 25 $^{\circ}$ C to 300 $^{\circ}$ C, and a scan rate of 10 $^{\circ}$ C/minute.

[0037] Pure, crystalline solids have a characteristic transition temperature, the temperature at which point the substance changes state, in the present case the solid transitions to a liquid. The transition between the solid and the liquid is so sharp for small samples of a pure substance that transition temperatures can be measured to 0.1 $^{\circ}$ C. Because it is difficult to heat solids to temperatures above their transition temperatures, and because pure solids tend to transition over a

very small temperature range, transition temperatures are often used to help identify compounds. Measurements of the transition temperature of a solid can also provide information about the purity of the substance. Pure, crystalline solids transition over a very narrow range of temperatures, whereas mixtures transition over a broad temperature range. Mixtures also tend to transition at temperatures below the transition temperatures of the pure solids.

[0038] The crystalline compounds of the present invention may be provided orally, by intralesional, intraperitoneal, intramuscular or intravenous injection; infusion; liposome-mediated delivery; topical, nasal, anal, vaginal, sublingual, urethral, transdermal, intrathecal, ocular or otic delivery. In order to obtain consistency in providing the compound of this invention it is preferred that a compound of the invention is in the form of a unit dose. Suitable unit dose forms include tablets, capsules and powders in sachets or vials. Such unit dose forms may contain from 0.1 to 300 mg of a compound of the invention and preferably from 2 to 100 mg. Still further preferred unit dosage forms contain 50 to 150 mg of a compound of the present invention. The crystalline compounds of the present invention can be administered orally. Such compounds may be administered from 1 to 6 times a day, more usually from 1 to 4 times a day. The effective amount will be known to one of skill in the art; it will also be dependent upon the form of the compound. One of skill in the art could routinely perform empirical activity tests to determine the bioactivity of the compound in bioassays and thus determine what dosage to administer.

[0039] The crystalline compounds of the invention may be formulated with conventional excipients, such as a filler, a disintegrating agent, a binder, a lubricant, a flavoring agent, a color additive, or a carrier. The carrier may be for example a diluent, an aerosol, a topical carrier, an aqueous solution, a nonaqueous solution or a solid carrier. The carrier may be a polymer or a toothpaste. A carrier in this invention encompasses any of the standard pharmaceutically accepted carriers, such as phosphate buffered saline solution, acetate buffered saline solution, water, emulsions such as an oil/water emulsion or a triglyceride emulsion, various types of wetting agents, tablets, coated tablets and capsules.

[0040] When provided orally or topically, such compounds would be provided to a subject by delivery in different carriers. Typically, such carriers contain excipients such as starch, milk, sugar, certain types of clay, gelatin, stearic acid, talc, vegetable fats or oils, gums, or glycols. The specific carrier would need to be selected based upon the desired method of delivery, for example, phosphate buffered saline (PBS) could be used for intravenous or systemic delivery and vegetable fats, creams, salves, ointments or gels may be used for topical delivery.

[0041] The crystalline compounds of the present invention may be delivered together with suitable diluents, preservatives, solubilizers, emulsifiers, adjuvants and/or carriers useful in treatment or prevention of neoplasm. Such compositions are liquids or lyophilized or otherwise dried formulations and include diluents of various buffer content (for example, Tris-HCl, acetate, phosphate), pH and ionic strength, additives such as albumins or gelatin to prevent absorption to surfaces, detergents (for example, TWEEN 20, TWEEN 80, PLURONIC F68, bile acid salts), solubilizing agents (for example, glycerol, polyethylene glycerol), anti-oxidants (for example ascorbic acid, sodium metabisulfate), preservatives (for example, thimerosal, benzyl alcohol, parabens), bulking substances or tonicity modifiers (for example, lactose, mannitol), covalent attachment of polymers such as polyethylene glycol, complexation with metal ions, or incorporation of the compound into or onto particulate preparations of hydrogels or liposomes, micro-emulsions, micelles, unilamellar or multilamellar vesicles, erythrocyte ghosts, or spheroblasts. Such compositions will influence the physical state, solubility, stability, rate of *in vivo* release, and rate of *in vivo* clearance of the compound or composition. The choice of compositions will depend on the physical and chemical properties of the compound capable of treating or preventing a neoplasm.

[0042] The crystalline compounds of the present invention may be delivered locally via a capsule that allows a sustained release of the compound over a period of time. Controlled or sustained release compositions include formulation in lipophilic depots (for example, fatty acids, waxes, oils).

[0043] One embodiment of the composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of at least one of the crystalline forms of 4-[(2,4-

dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which has an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Figs. 1 and 11 selected from the group consisting of Patterns A, B, C, D, E and F, and a pharmaceutical acceptable carrier. In a preferred embodiment more than 50%, more preferably at least 80%, more preferably greater than 90% by weight of the crystalline form is Form I. A more specific embodiment is where this composition comprises either acetic acid or a detergent, or both. More preferably the composition will comprise acetic acid in a weight percentage range of about 0.01% to about 0.1% and the detergent in a weight percentage range of about 0.5% to about 5.0%. The most preferred embodiment of this composition is where it is comprised of about 2.0% by weight detergent and about 0.06% by weight acetic acid.

[0044] Another preferred embodiment of the composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of at least one of the crystalline forms of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which has an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Figs. 1 and 11 selected from the group consisting of Patterns A, B, C, D, E and F, and a pharmaceutical acceptable carrier that is selected from a sugar or polyol or cellulose. In a preferred embodiment more than 50%, more preferably at least 80%, more preferably greater than 90% of the crystalline form is Form I, having a x-ray diffraction pattern substantially the same as Pattern A, as shown in Fig. 1. A more preferred embodiment is where the sugar or polyol could be mannitol, sorbitol, or xylitol, with mannitol being the most preferred. In a more specific embodiment the composition would contain both mannitol and cellulose, and more preferably the crystalline forms of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, the mannitol and the cellulose are individually present in amounts of about 20 to about 50 percent by weight. The most preferred embodiments of the composition of the present invention are shown in Table 3.

Table 3.

Contents (% w/w) of Compositions		
Composition No.	1	2
Ingredients		
Crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile	26.32	41.67
A surfactant, such as poloxamer	3.00	3.00
A disintegrant, such as crospovidone	3.00	3.00
Cellulose, micro crystalline	25.00	25.00
Mannitol	42.18	26.83
A lubricant or stabilizer, such as magnesium stearate	0.25	0.25

[0045] 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile is a weak base with an intrinsic (neutral form) solubility of approximately 0.06 µg/mL at pH 8.0. It is partially ionized in de-ionized water where it dissolves to 1.8µg/mL with a resulting pH of 7.2. Solubility is enhanced about 100-fold to 0.1 to 0.4 mg/mL with the addition of about 2% Tween80, a detergent. Solubility is further enhanced to 3-4 mg/mL (~1000-fold) with the addition of about 0.06% acetic acid (in-situ acetate salt vehicle). The acetate formulation has the advantage of eliminating variability in solubility due to polymorphism (see Table 4 below).

[0046] 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile has poor water solubility and wettability. However, due to the success in solubilizing the compound in the in-situ acetate salt vehicle, micronization is not required for formulation. Furthermore, with the high solubility (>200 mg/mL) and better wettability in stomach acid, micronization is also not required for human formulation.

Table 4. Solubility Information for 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile.

Batch Size (g)	95	50	120	54	18.5	550
Use	Rat/Dog MTD(1v)	Rat PK(PO)	Rat MTD (PO)	Dog PK(PO)	Genotoxicity	Dog MTD (PO)
Water content % (1g)	3.68	3.27	3.24	7.06	3.76	336.
Particle Size μm (Malvern)	N/D	50% = 9.87 90% < 20.2	50% 10.2 90% < 30.0	50% 11.7 90% < 24.1	50% = 10.5 90% < 29.1	50% = 8.3 90% < 20.8
Polymorphism (XRD)	Pattern A	Pattern A	Pattern D	Pattern D	N/D	Pattern A
Solubility (mg/mL2)						
Water	0.0018 (pH 7.2)	N/D*	N/D*	N/D*	N/D	N/D
2%Tween 80/03%MC	0.16 (pH 8.3)	0.20 (pH 8.4)	0.07 (pH 7.7)	0.06 (pH 7.8)	N/D	0.41 (pH 7.4)
2%Tween80/0.5%MC	4.0 (pH 5.4)	N/D	3.5 (pH 5.0)	2.68 (pH 5.2)	N/D	4.25 (pH 5.7)
0.06% acetic acid						

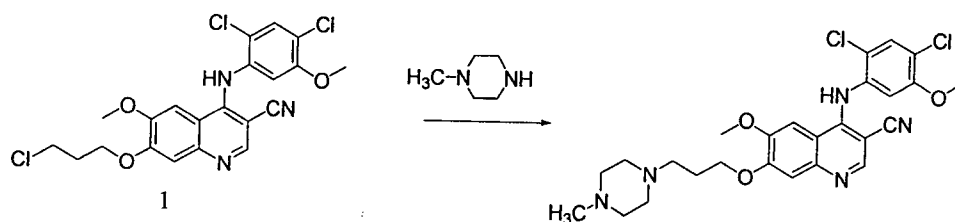
N/D = Not Determined. *Milled batches contained a significant amount of fines, which could not be removed from solution by centrifugation. Filtration led to erroneously low measurements due to the adsorption of solubilized 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile to the filter material.

[0047] The dose provided to a patient will vary depending upon what is being administered, the purpose of the administration, the manner of administration, and the like. A “therapeutically effective amount” is an amount sufficient to cure or ameliorate symptoms of the disease being treated, such as cancer.

[0048] The crystalline compounds of this invention may be delivered alone or in combination with other compounds.

[0049] 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile was prepared as described in Scheme 1. 7-(3-chloropropoxy)-4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-3-quinolinecarbonitrile, 1, was alkylated with N-methylpiperazine in the presence of sodium iodide either neat or in a solvent such as ethylene glycol dimethyl ether. This preparation has been reported in the literature, [Boschelli, D. H., et. al., J. Med. Chem., 44, 3965 (2001)].

Scheme 1



DETAILED DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0050] Figure 1. The XRD scans of five different polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-

piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile. The crystalline monohydrate, Form I, is shown as Pattern A, while the crystalline anhydrous form, Form V, is shown as Pattern E. Patterns B, C and D are from three other polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, or mixture of polymorphs, which have not been fully characterized.

[0051] Figure 2. This is a dynamic vapor sorption plot which shows that 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, gained only 0.52% from 0%RH to 90%RH. Therefore, this form must be considered non-hygroscopic.

[0052] Figure 3. This is a differential scanning calorimeter (DSC) plot and a thermogravimetric analysis (TGA) plot of Form V after suspension in water for two months and ten days at room temperature. The low transitioning temperature shown in the DSC and the rapid dehydration shown in the TGA indicates that after suspension in water for two months and ten days indicates that the anhydrate has hydrated to a metastable hydrate crystal form.

[0053] Figure 4. XRD scans of Form I, Form V and Form V after it was suspended in water for two months and ten days at room temperature, which shows that the metastable hydrate which results from this exposure has a different structure than either Form I or Form V.

[0054] Figure 5. An XRD scan of two different batches of Form II, which is a crystalline monohydrate of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinoline carbonitrile.

[0055] Figure 6. An XRD scan of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinoline carbonitrile in Form III.

[0056] Figure 7. An XRD scan of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinoline carbonitrile in Form IV.

[0057] Figure 8. An XRD scan of the anhydrous crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperaziny)propoxy]-3-quinoline carbonitrile, Form V.

[0058] Figure 9. This is a DSC plot and a TGA plot of Form I. The DSC plot shows that Form I has a transitioning range of about 108°C to 120°C. The TGA plot evidences that Form I is a monohydrate since it shows that there is approximately a 3.5% loss of weight upon heating to 150°C.

[0059] Figure 10. An XRD scan of five batches of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperaziny)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate in Form I.

[0060] Figure 11. XRD scans of Form VI (bottom), Form I (top), and the form resulting from heating Form VI in water (middle). Thus, it is shown that Form VI can be converted from into Form I by exposure to water, like Forms II, III, IV and V.

[0061] This invention will be more fully described in conjunction with the following specific example, which should not to be construed as limiting the scope of this invention.

EXAMPLE 1

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperaziny)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, from Form V.

[0062] Non-crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperaziny)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile was crystallized from a solution of 50:50 (v/v) acetone and water to give Form V. The resulting crystalline solid was recovered by filtration, and then suspended in water heated to about 80°C for approximately 5 minutes. This mixture was then filtered to yield the titled compound and having a transitioning range of 109°C to 115°C.

EXAMPLE 2

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I.

[0063] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile (1.8 kg), isopropyl alcohol (12 L), and water (6 L) were added to a 50-L flask under nitrogen. The mixture was heated to 75°C and filtered through a polypropylene cloth. The mixture was cooled to room temperature - crystallization began at about 37°C. The mixture was cooled further to 4°C and then filtered. The cake was washed with 5 L of a 50/50 mixture of isopropyl alcohol/water (v/v). The resulting wet cake and 14 L of water were added to a 50-L flask. The mixture was heated to 95°C and held for 5 hours. The hot mixture was filtered through a polypropylene cloth, filter cake washed with 2.5 L of water, and dried in a forced air oven at 40°C to give 1.37 kg of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile Form I by XRD scans.

EXAMPLE 3

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form II.

[0064] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile (5 g) and 50 mL of a mixture of 2/1 isopropyl alcohol/ water (v/v) were added to a 125 mL flask, and heated to reflux. The mixture was cooled over night to room temperature and then to 5°C. After filtration, the cake was washed with 15 mL of a 2/1 mixture of isopropyl alcohol/water (v/v) and vacuum dried at 45°C to give 3.92 g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form II by XRD scans.

EXAMPLE 4

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monoisopropyl alcoholate, Form III.

[0065] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile (5 g) and 40 mL of a mixture of 2/1 isopropyl alcohol/ water (v/v) were added to a 125 flask, and heated to reflux. The mixture was cooled over night to room temperature and filtered. The cake was washed with 15 mL of a 2/1 mixture of isopropyl alcohol/water (v/v) and vacuum dried at 45°C to give 4.51 g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monoisopropyl alcoholate as determined by GLC and NMR and determined to be Form III by XRD scans.

EXAMPLE 5

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monoisopropyl alcoholate, Form III.

[0066] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile (5 g) and 40 mL of a mixture of 2/1 isopropyl alcohol/ water (v/v) were added to a 125 flask and heated to 70°C. The hot mixture was filtered; the filtrate was heated to 70°C to redissolve the material. The mixture was cooled to room temperature. Crystallization began at about 45°C. After stirring overnight, the mixture was cooled to 5°C. The cake was washed with 15 mL of a 2/1 mixture of isopropyl alcohol/water (v/v) and then with 20 mL of water to give 6.58g of wet 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile. A sample of the wet product (0.30 g) was vacuum dried at 40°C to give 0.19 g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monoisopropyl

alcoholate as determined by GLC and NMR and determined to be Form III by XRD scans.

EXAMPLE 6

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form IV.

[0067] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile (5 g) and 30 mL of acetone were added to a 100-mL flask and heated to reflux to give a solution. The hot mixture was filtered to clarify. The small amount of residue on filter paper was washed with 3 ml of acetone. Water (10 ml) was added to the hot filtrate. The mixture was cooled to 0-5°C with an ice-water bath and filtered. The cake was washed with 15 ml of a 3/1 mixture of acetone/water (v/v) water and vacuum dried at 45°C to give 3.48 g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form IV by XRD scans.

EXAMPLE 7

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form VI.

[0068] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile (10 g) and 200 mL of methanol were heated to 65°C and held with stirring for 30 minutes. The hot mixture was cooled to room temperature and filtered. The material obtained was washed with 80 mL MeOH and dried *in vacuo* to give 8.31 g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile methanolate Form VI by XRD scans.

EXAMPLE 8

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, from Form II.

[0069] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form II (1.0 g) was refluxed for 16 hours with 30 ml of water. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The cake was washed with 10 ml of water and vacuum dried at 45°C to give 0.89g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I by XRD scans.

EXAMPLE 9

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, from Form III.

[0070] 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form III (2.0 g) was stirred for 24 hours with 40 ml of water at 95°C. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The cake was washed with 10 ml of water and vacuum dried at 45°C to give 1.83g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I by XRD scans.

EXAMPLE 10

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, from Form III.

[0071] The wet 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monoisopropyl

alcoholate, form III (6.28g) from example 5, and 40 mL of water were added to a 100-mL flask.

[0072] The mixture was heated to 95°C and sampled after 3, 5, and 20 hours. All three samples gave of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I by XRD scans.

EXAMPLE 11

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, from form IV.

[0073] 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, Form IV (1.0 g) was refluxed for 24 hours with 20 ml of water. The mixture was cooled to 35°C and filtered. The cake was washed with 10 ml of water and vacuum dried at 45°C to give 0.95 g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I by XRD scans.

EXAMPLE 12

Preparation of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, from form VI.

[0074] 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile methanolate, Form VI (1.0 g) was heated with stirring for 5 hours at 95°C in 12 mL of water. The mixture was cooled to room temperature and filtered. The cake was washed with 2 mL water and vacuum dried at 45°C to give 0.9 g of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I by XRD scans.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An isolated crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate having an x-ray diffraction pattern wherein at least one of the 2θ angles ($^{\circ}$) of the significant peaks are at about: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.33, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, and 29.51.
2. The crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate of Claim 1, having an x-ray diffraction pattern wherein 2θ angles ($^{\circ}$) of significant peaks are at about: 9.19, 9.98, 11.48, 14.32, 14.85, 15.64, 19.16, 19.45, 19.71, 20.46, 21.29, 22.33, 22.58, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, 28.42, 29.51, 30.32, 31.40, and 32.39.
3. The crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate of Claim 2, having the x-ray diffraction pattern substantially as shown in Fig. 1 as Pattern A.
4. An isolated crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate having a transition temperature to a liquid of about 109°C to about 115°C .
5. The crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate of Claim 4, wherein the transition temperature to a liquid is about 112°C .
6. A method of preparing 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile

monohydrate (Form I) comprising the step of treating anhydrous 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile with heated water.

7. A method of preparing 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate (Form I) comprising the step of converting polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which have a x-ray diffraction pattern substantially the same as one of Patterns B, C, D and F, as shown in Figs. 1 and 11, by treatment with water.

8. The method of Claim 6, wherein the water is heated to at least about 90°C.

9. The method of Claim 8, wherein the water is heated to at least about 95°C.

10. The method of Claim 7, wherein the water is at a temperature where no heat source or cold source is applied.

11. The method of Claim 10, wherein the water is at room temperature.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which has an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Figs. 1 and 11 selected from the group consisting of Patterns A, B, C, D, E and F, wherein more than 50% by weight of the crystalline form present is one of the forms selected, and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. The composition of Claim 12, wherein the selected crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile has an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Fig. 1, Pattern A.

14. The composition of Claim 12, further comprising acetic acid.
15. The composition of Claim 12, further comprising a detergent.
16. The composition of Claim 12, further comprising about 0.5% to about 5.0% by weight of a detergent and about 0.01% to about 0.1% by weight acetic acid.
17. The composition of Claim 12, further comprising about 2.0% by weight detergent and about 0.06% by weight acetic acid.
18. The composition of Claim 12, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is selected from a sugar, a polyol and cellulose, or a combination thereof.
19. The composition of Claim 18, wherein the pharmaceutically acceptable carrier is a polyol and cellulose.
20. The composition of Claim 19, wherein the polyol is selected from mannitol, sorbitol and xylitol.
21. The composition of Claim 20, wherein the polyol is mannitol.
22. The composition of Claim 21, wherein the crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, the mannitol and the cellulose are individually present in amounts of about 20 to about 50 percent by weight.
23. An isolated crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate having an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Fig. 5.
24. An isolated crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile having an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Fig. 6.

25. An isolated crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile having an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Fig. 7.
26. An isolated crystalline form of anhydrous 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile having an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Fig. 8.
27. An isolated crystalline form of anhydrous 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile having an x-ray diffraction pattern substantially as shown in Fig. 11.
28. An isolated crystalline form of anhydrous 4-[(2,4-dichloro-5-methoxy-7-[3-(4-methyl-3-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile having a transition temperature to a liquid is between about 145°C and about 148°C.

ABSTRACT

[0075] This invention is directed to a crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate having an x-ray diffraction pattern wherein 2 θ angles (°) of significant peaks are at about: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.33, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, and 29.51, and a transition temperature of about 109°C to about 115°C.

FCHS_WS 1818864_1

FIG. 1

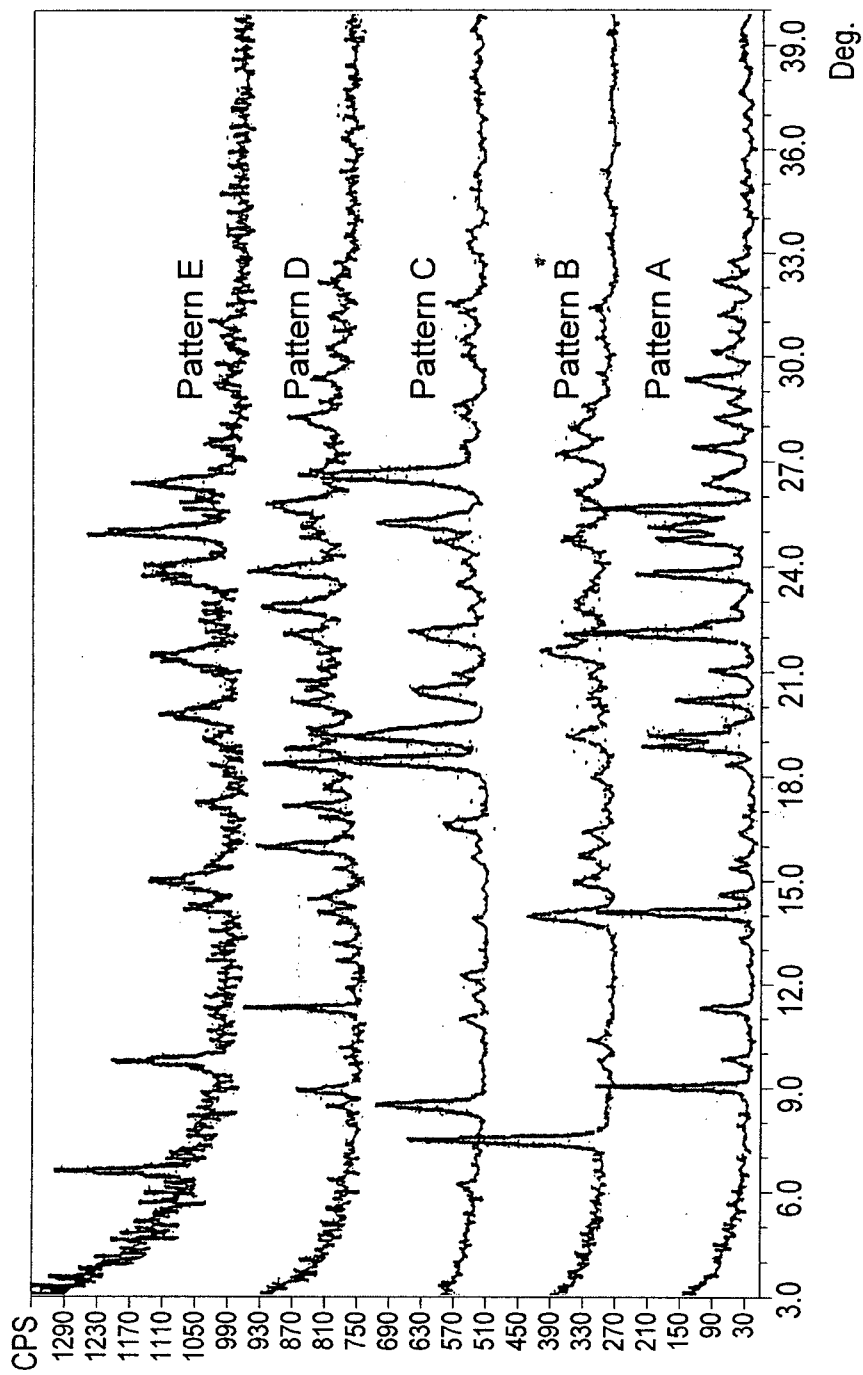
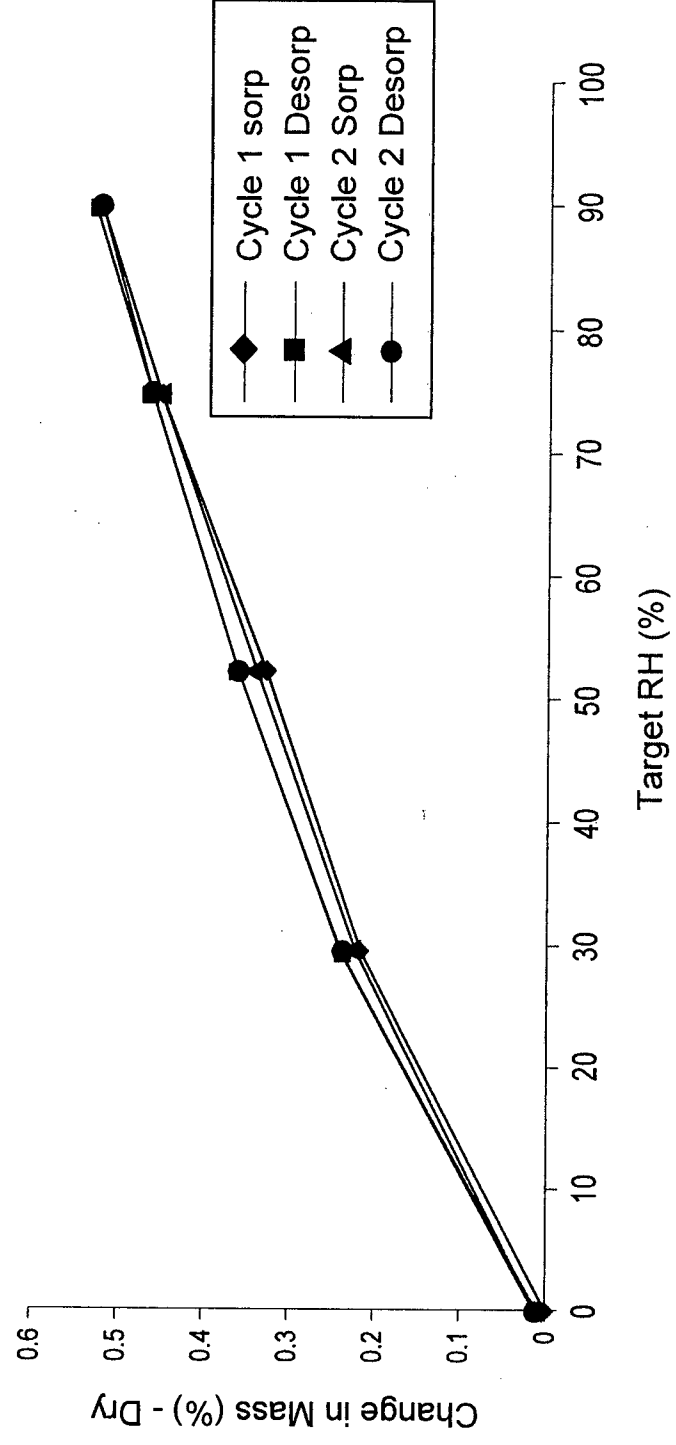
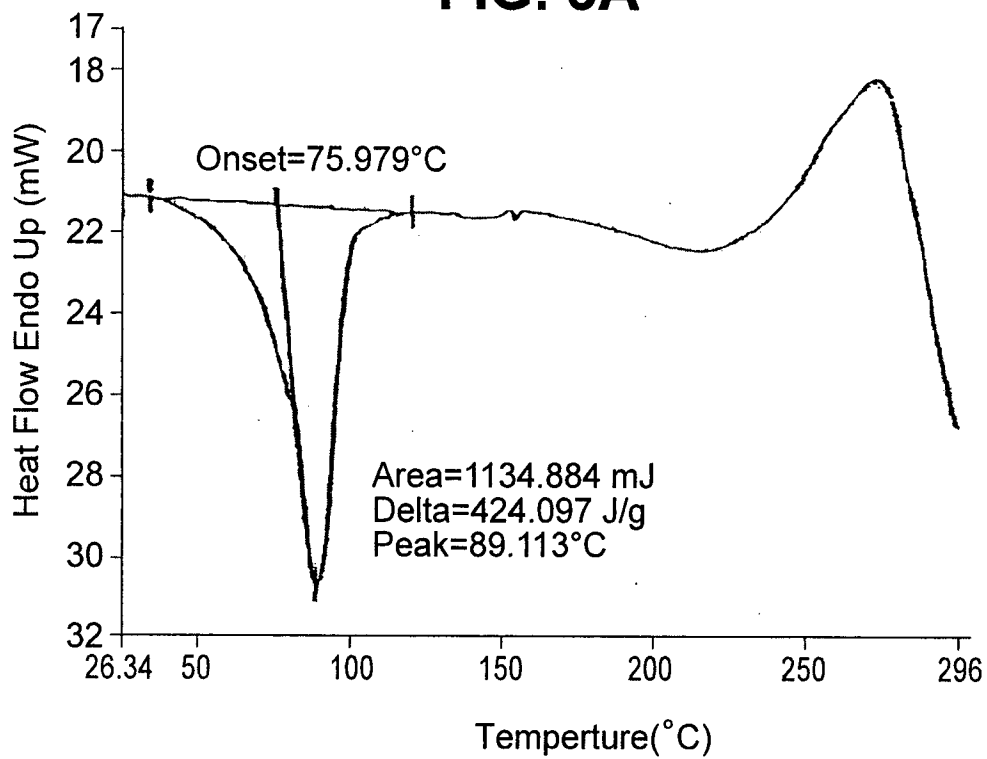
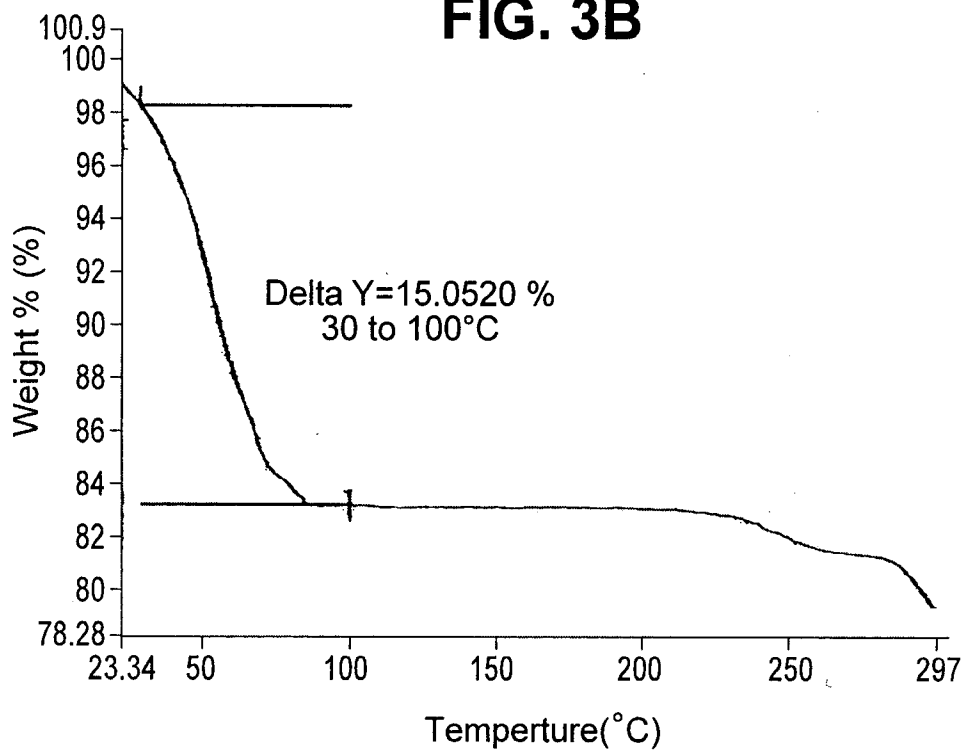


FIG. 2

DVS Isotherm Plot



+

FIG. 3A**FIG. 3B**

+

FIG. 4

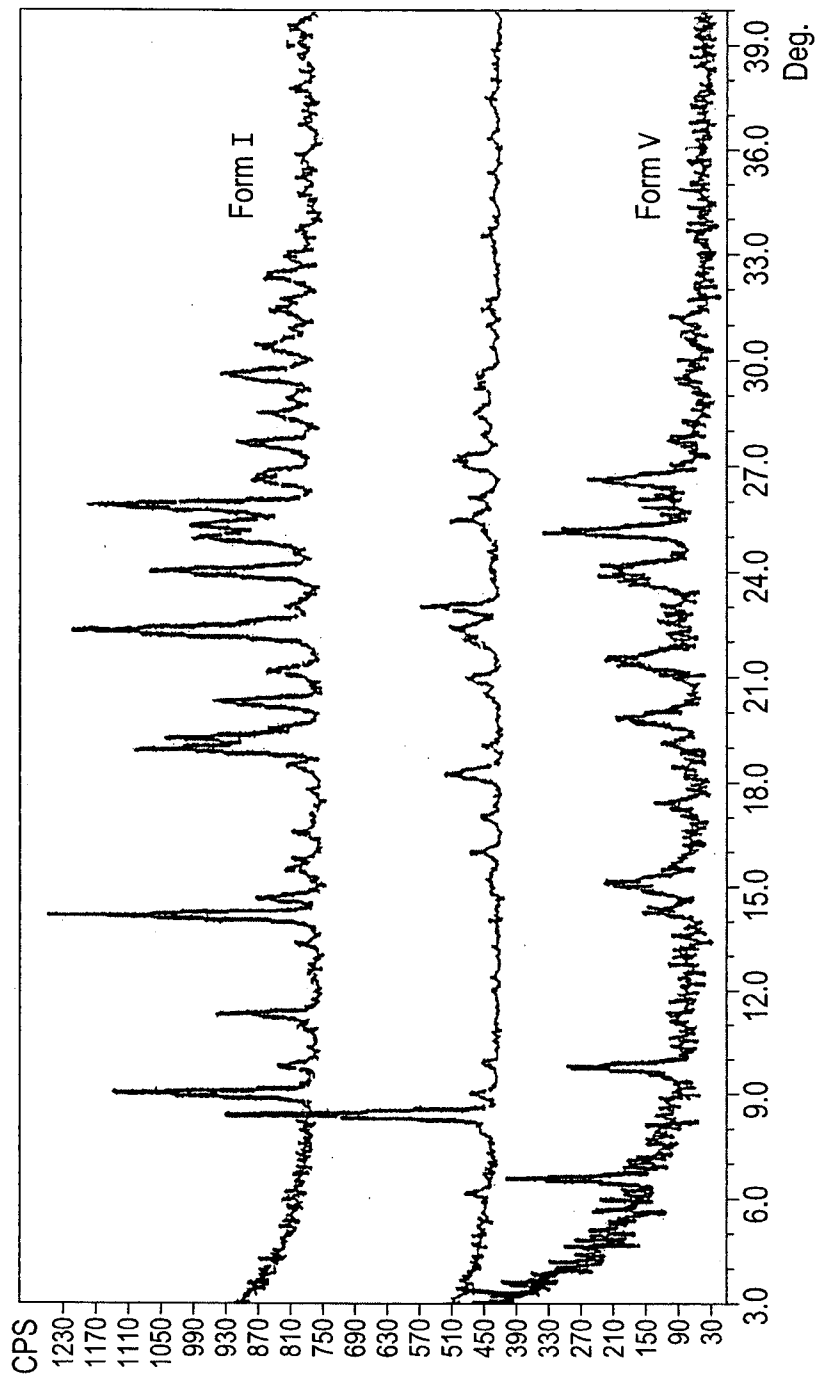


FIG. 5

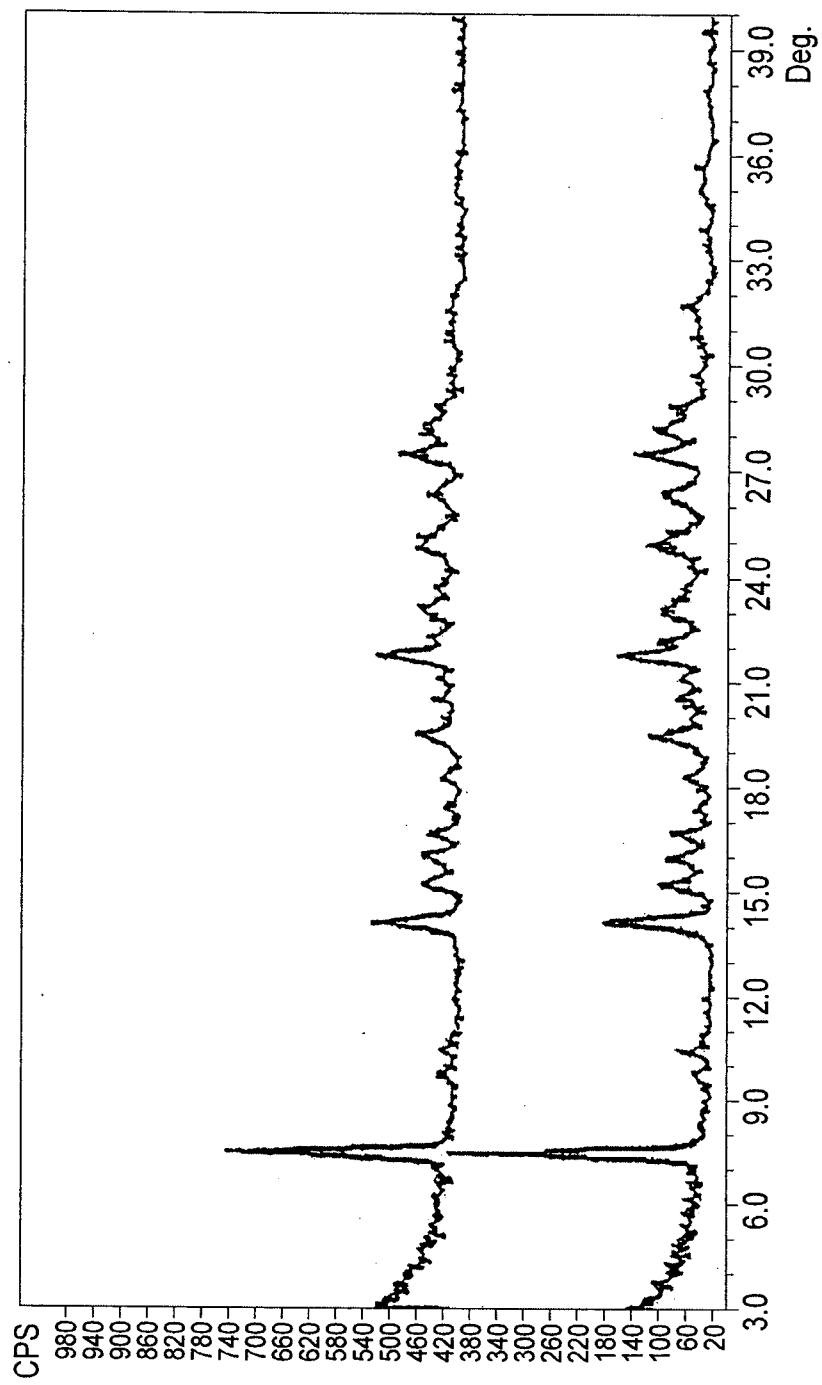


FIG. 6

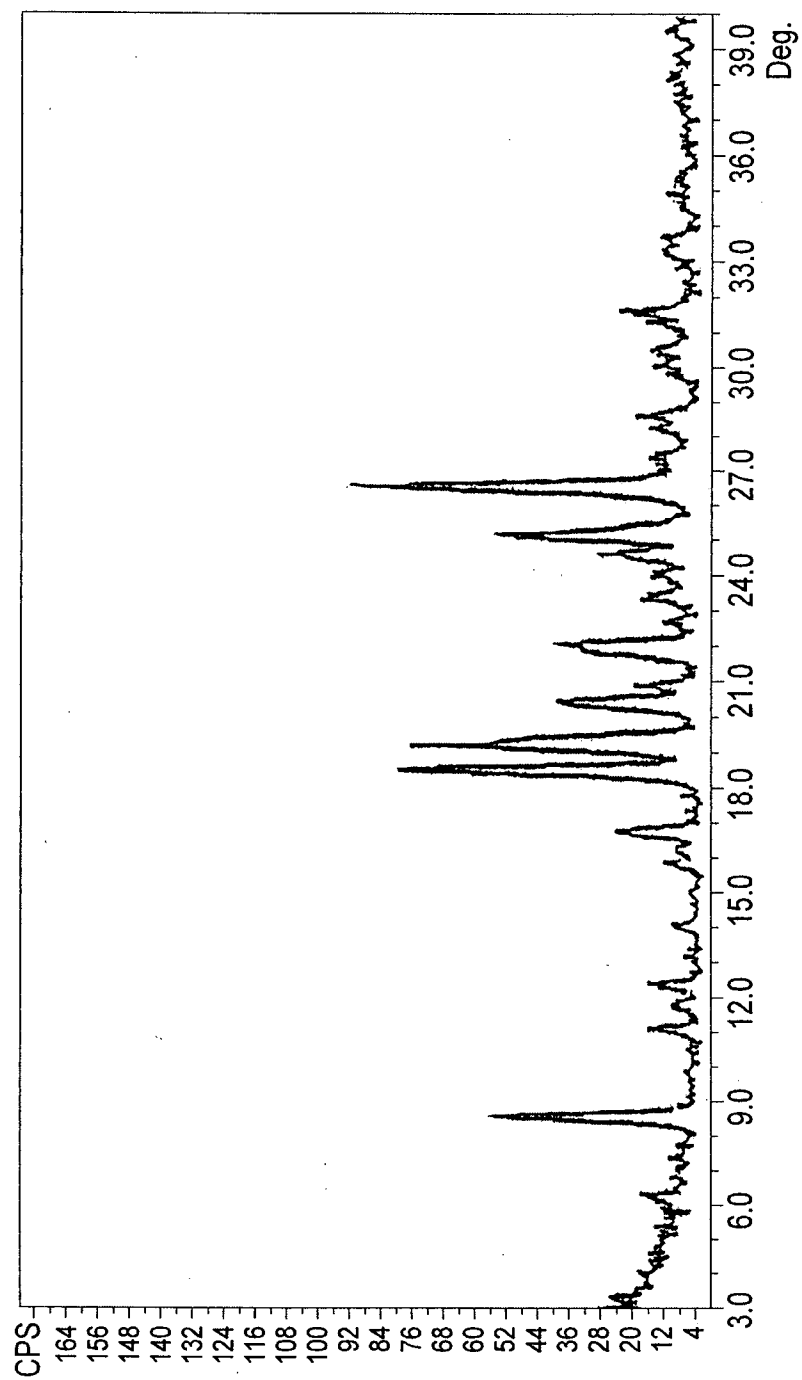


FIG. 7

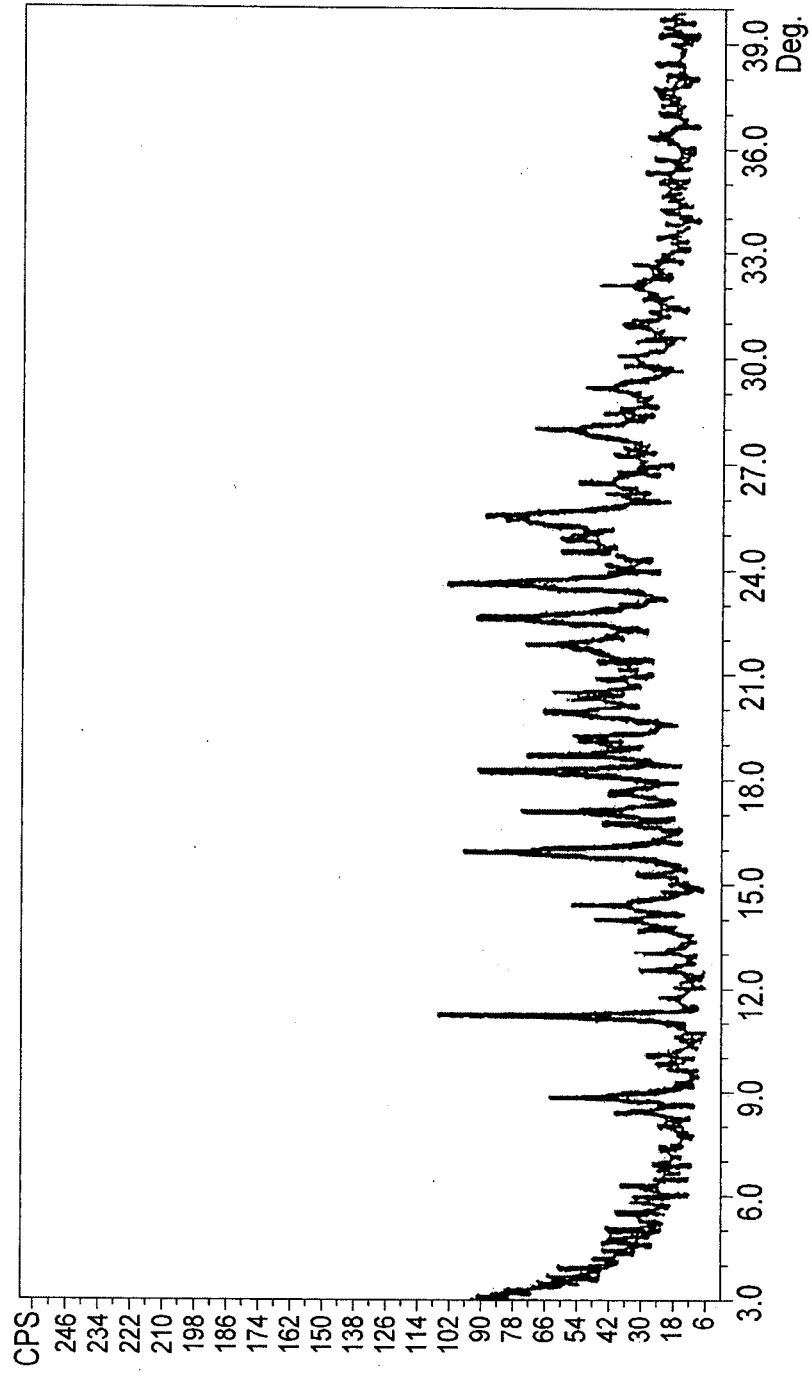


FIG. 8

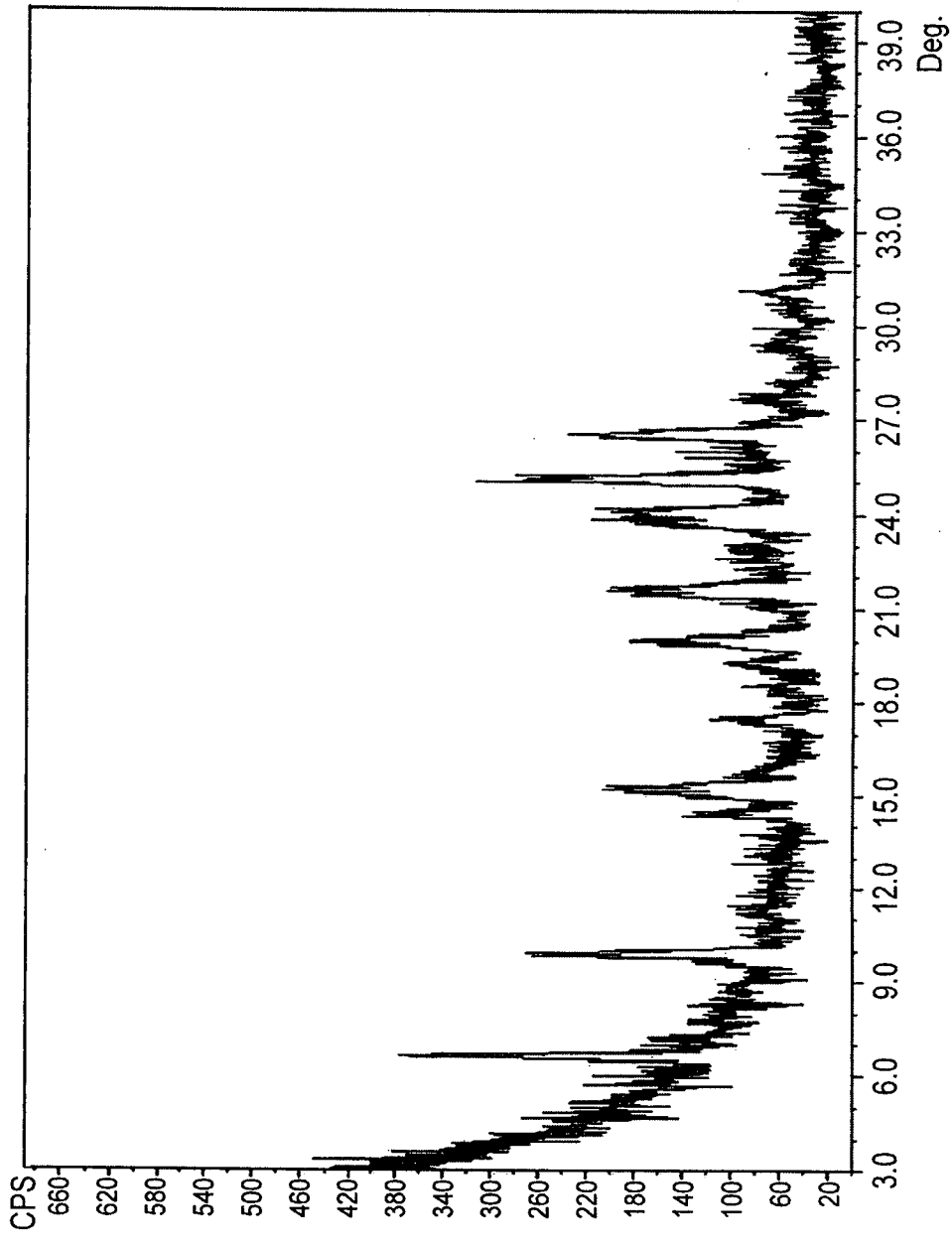


FIG. 9A

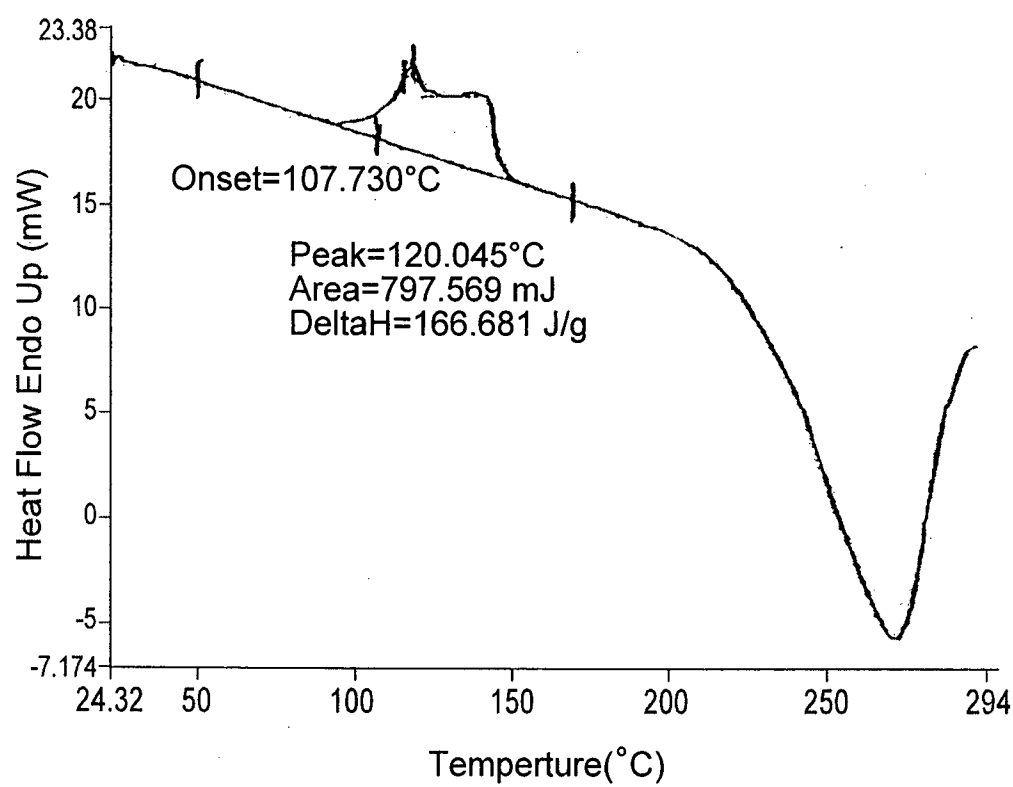


FIG. 9B

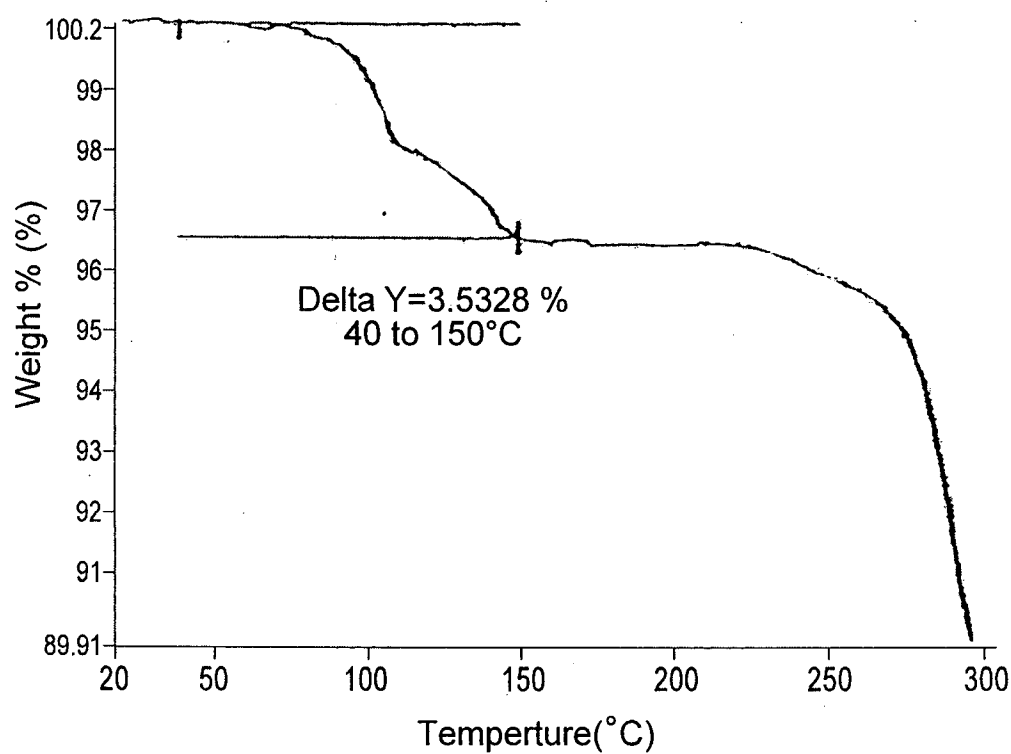


FIG. 10

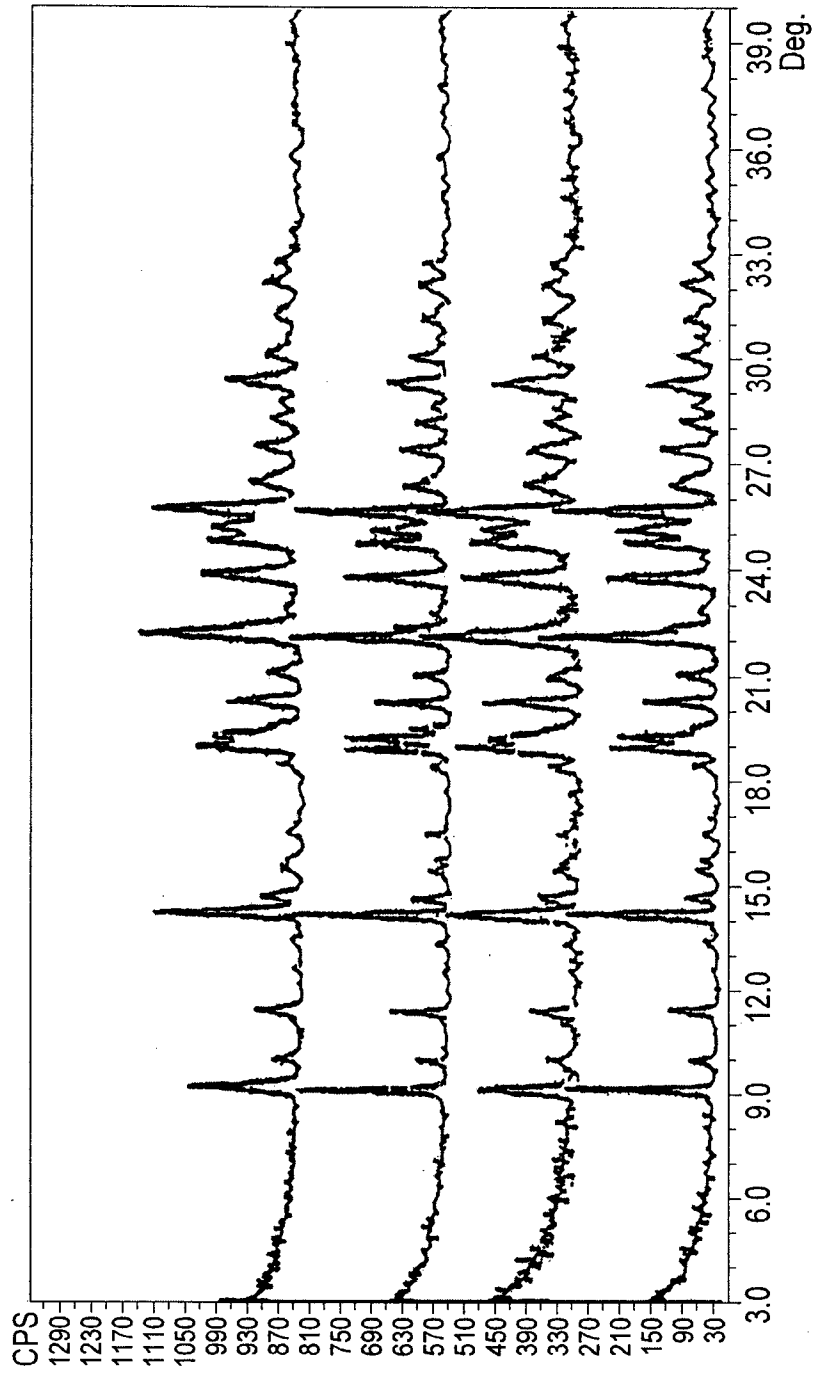
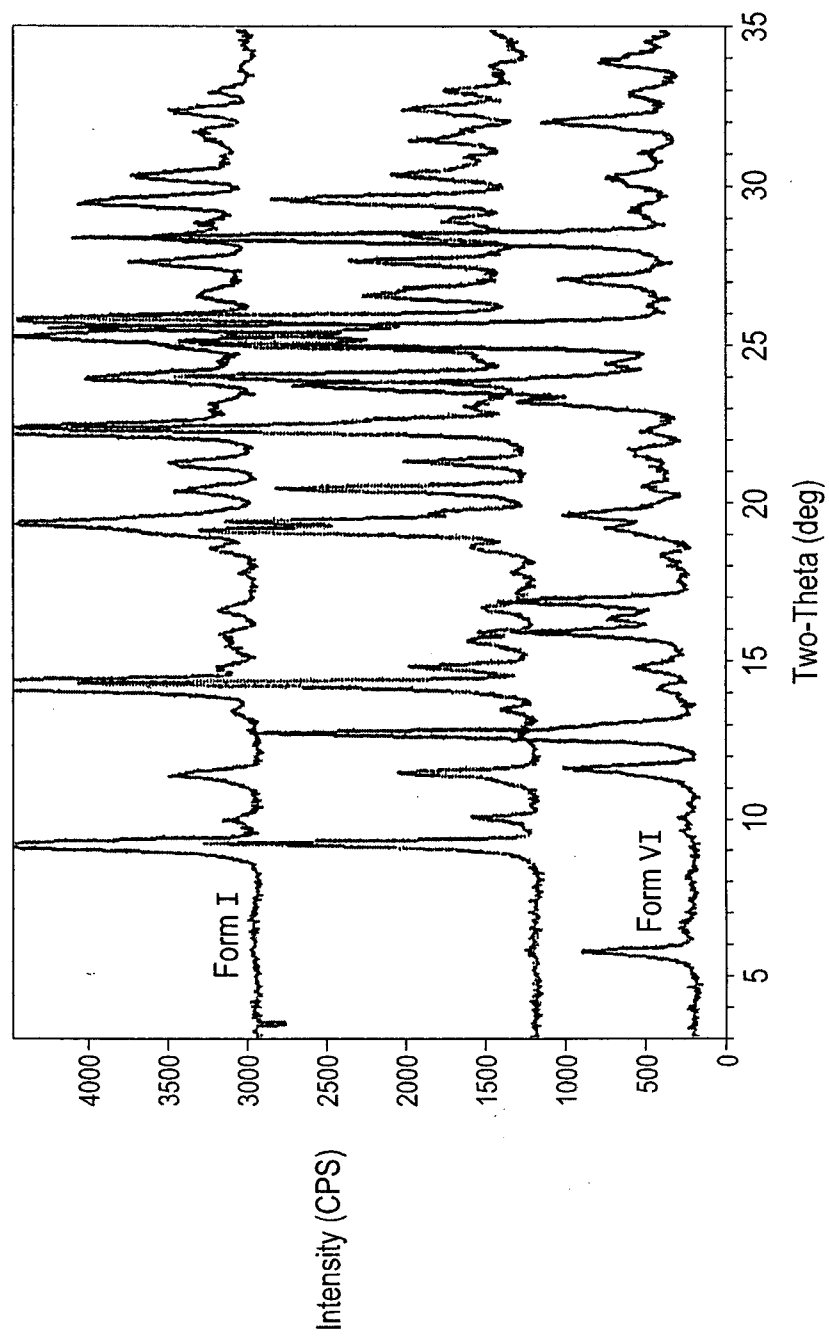


FIG. 11



FORMAS CRISTALINAS DE 4-[(2,4-DICLORO-5-METOXIFENIL)AMINO]-6-METOXI-7-[3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPOXI]-3-QUINOLINOCARBONITRILO Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

10 Esta invención se dirige a formas cristalinas de 4-
[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-
piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, métodos para
preparar estas formas y composiciones farmacéuticas que las
contienen. Estos compuestos son útiles en tratar cánceres,
15 particularmente cáncer de próstata y pancreático.

Antecedente de la Técnica Relacionada

Derivados de 3-Cianoquinolina se han mostrado por tener
20 actividad antitumoral que los pueden hacer útiles como
quimioagentes en tratamientos de varios cánceres, que
incluyen cáncer pancreático, melanoma, cáncer linfático,
neoplasia de parótida, esófago de Barrett, carcinoma
esofágico, tumores de cabeza y cuello, cáncer ovárico, cáncer
25 de mama, tumores epidérmicos, cánceres de los órganos
mayores, tal como riñón, vejiga, laringe, estómago, y pulmón,
polipos colónicos y cáncer colorectal y cáncer de próstata.

En la siguientes patentes U.S., se describen derivados de 3-cianoquinolina y mostraron que poseen actividad antitumoral: Nos. 6,002,008; 6,432.979; y 6,617,333.

5 Subsiste la necesidad para formas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo que son más estables, pero poseen todavía un alto grado de solubilidad.

10

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se dirige a polimorfos aislados de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo que incluyen
15 Forma I, Forma II, Forma III, Forma IV, Forma V y Forma VI que tiene patrones de difracción de rayos X como se muestra en la Figura 1 y Figura 11. Un polimorfo particularmente preferido es un monohidrato (Forma I) que tiene un patrón de difracción de rayos X en donde por lo menos uno o más, y más
20 preferiblemente todos, de los ángulos 2θ (°) de picos significativos están en aproximadamente: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.23, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61 y 29.51.

25 Otro aspecto de esta invención es un monohidrato cristalino de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo (Forma I) que tiene una temperatura de transición a un líquido de aproximadamente 109° C a aproximadamente 115° C.

La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-
5 [3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en las Figuras 1 y 11 seleccionado del grupo que consiste de los patrones A, B, C, D, E y F, en donde más del 50% en peso de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-
10 metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo cristalino presente es una de las formas seleccionadas.

Esta invención también se dirige a métodos para preparar
15 formas cristalinas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, que incluyen el monohidrato, alcoholatos, y mezclas de ambos. Un método para preparar monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-
20 7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo (Forma I) comprende la etapa de tratar 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, conocido aquí como Forma V, con agua caliente. Otro método para preparar
25 monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo (Forma I) comprende la etapa de convertir otros polimorfos de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, que tiene un

patrón de difracción de rayos X sustancialmente igual como uno de los Patrones B, C, D y F, como se muestra en las Figuras 1 y 11, mediante tratamiento con agua. El agua se puede calentar o en una temperatura en donde ninguna fuente de calor o fuente de frío se aplique, en cuyo caso el agua podría estar a temperatura ambiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10

Figura 1. Las exploraciones XRD de cinco polimorfos diferentes de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo.

15

Figura 2. Una gráfica de isoterma de absorción de vapor dinámica de la Forma I.

20

Figura 3. Una gráfica de calorimetría de exploración diferencial y un análisis termogravimétrico de la Forma V después de suspensión en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente.

25

Figura 4. Exploraciones XRD de la Forma I, Forma V y el hidrato metaestable creado después que la Forma V se deja suspendida en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente.

Figura 5. La exploración XRD de dos tandas de la Forma II.

Figura 6. La exploración XRD de la Forma III.

Figura 7. Exploración XRD de la Forma IV.

5

Figura 8. Exploración XRD de la Forma V.

Figura 9. Una gráfica de calorimetría de exploración
diferencial y una gráfica de análisis termogravimétrico de la
10 Forma I.

Figura 10. La exploración XRD de cinco tandas de la
Forma I.

15 Figura 11. Exploraciones XRD de la Forma VI (inferior),
Forma I (superior), como un estándar, y la Forma resultante
de la Forma VI expuesta a agua caliente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20

La presente invención se dirige a 4-[(2,4-dicloro-5-
metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-
piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo cristalino
aislado, que puede existir en seis formas diferentes, una
25 forma anhidra y cuatro formas alcoholatadas o hidratadas.
Como se utiliza aquí el término "aislado" significa que más
del 50% del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-
[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo
cristalino presente es una de las Formas I, II, III, IV, V y

IV y más preferiblemente por lo menos 70% a 90% de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo cristalino presente es una de las Formas I, II, III, IV, V y IV.

5

La Forma I es un monohidrato y es más estable que las otras formas polimorfas. Esto sustancialmente le da un Patrón A cuando se explora por XRD como se muestra en las Figuras 1 y 10. La Forma I generalmente no pierde agua cuando se expone a 0% de humedad relativa durante 10 días, o cuando se calienta a 90° C durante más de 100 horas. La Forma I no es higroscópica, ya que esta gana generalmente aproximadamente 0.52% en peso cuando se somete a aproximadamente 90% de humedad relativa, como se muestra por la gráfica de absorción de vapor dinámica en la Figura 2. La Forma I también posee la más alta transición de temperatura de todas las formas hidratadas.

La Forma II también es una forma monohidratada como se determina por el análisis Kart Fisher y cuando se explora por XRD da sustancialmente el Patrón B mostrado en las Figuras 1 y 5. La Forma III es un alcoholato monoisopropílico como se determina por GLC y RMN. La Forma IV es probablemente un polimorfo hidratado, aunque su estructura no es clara. Cuando se explora por XRD, las Formas III y IV, dan sustancialmente Patrones C y D, como se muestra en las Figuras 6 y 7, respectivamente. La Forma VI es una forma de metanolato y da sustancialmente el Patrón XRD F, como se muestra en la Figura 11.

Las Formas II, III, IV, y VI pueden ser todas transformadas en la Forma I mediante tratamiento con agua, por ejemplo al calentar en agua. El agua puede estar a
5 temperatura ambiente. El agua se puede calentar a por lo menos aproximadamente 90° C, y tan alto como por lo menos aproximadamente 95° C.

La Forma V es la forma anhidra, que produce
10 sustancialmente el Patrón E en las Figuras 1 y 8 cuando se explora por XRD, y tiene la temperatura de transición más alta de todas las formas polimórficas, es decir aproximadamente 148° C. Esta también se convierte fácilmente a la Forma I mediante tratamiento con agua caliente. El agua
15 se calienta a por lo menos aproximadamente 90° C, y más preferiblemente se calienta a por lo menos 95° C. Adicionalmente, la Forma V se puede convertir en una Forma II hidratada por tratamiento con agua a temperatura ambiente durante un periodo de 2 meses, como se muestra por
20 calorimetría de exploración diferencial y análisis termogravimétrico en la Figura 3. Esta forma hidratada es diferente de la Forma I o V, como se muestra por exploración XRD en la Figura 4. Por esta razón la Forma I se ve como la forma más estable, aunque la Forma V tiene la mayor
25 temperatura de transición.

En la Tabla 1 se muestran los ángulos 2θ de los patrones de difracción de rayos X de las Formas II, III, IV, y V. Se debe entender que por lo menos uno de estos picos debe estar

presente en una forma dada, y preferiblemente por lo menos una mayoría de los picos aislados estarán presentes para una forma dada. En una modalidad más preferida todos los picos están presentes para una forma dada, aunque un experto en la
5 técnica recocerá que si todos los picos se observan para una forma dada pueden ser altamente dependientes del nivel de concentración de la forma.

Tabla 1.

10

Ángulos 2θ XRD para Patrones B (Forma II), C (Forma III), D (Forma IV), y E (Forma V).

Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V
2θ	2θ	2θ	2θ
7.62	6.28	8.58	6.70
9.89	8.64	9.04	10.00
10.49	11.17	11.5	14.45
14.19	11.81	12.94	15.27
15.24	12.45	13.42	17.49
16.08	14.11	14.33	19.94
16.76	15.92	14.93	20.06
18.46	16.88	16.27	21.65
21.79	18.75	17.46	24.14
23.16	19.44	17.83	25.24
24.88	20.70	18.65	26.55
26.36	21.17	19.46	
27.40	22.36	20.38	

28.28	24.88	20.72	
28.76	25.42	22.29	
	26.81	23.02	
		24.05	
		26.00	

La Forma I también es más estable, y por lo tanto más deseable, en razón a que esta puede resistir la exposición a
5 varis ambientes durante un periodo de tiempo prolongado sin degradación. Por ejemplo la Forma I ha permanecido sustancialmente pura y físicamente sin cambio después de ser expuesto a luz 510 bujías-pies (~5490 luxios) guante dos semanas, 75% humedad a 40° C durante 3 meses, y 90° C durante
10 2 semanas, según se determina por XRD y HPLC.

La Forma I tiene la mayor temperatura de transición de todas las formas hidratadas. Típicamente la Forma I sobro los
15 deshidratados por calor entre 95° C y 100° C y luego las transiciones a un líquido en el rango de 109° C a 115° C, pero probablemente la mayor parte de la temperatura de transición, cuando es sustancialmente pura, es 112° C. Las otras formas hidratadas usualmente tienen transición a un
20 líquido entre 76° C a 90° C. La Tabla 2 muestra las temperaturas de transición de las varias formas.

Tabla 2. Lista de diferentes tandas en diferentes formas de cristal.

Patrón (XRD)	Cristalización	Temperaturas de Transición de Sólido a Líquido y Comentarios
A	Refluido en 95° C de agua	Transiciones en 112° C, monohidrato
	Acetona/agua (3/1)	Transiciones en 112° C, monohidrato
	IPA/H2O (1/1)	Transiciones en 109-115° C, monohidrato, cristalinidad baja
	Acetona/agua (2/1)	Transiciones en 112° C, monohidrato
	Acetona/agua	Transiciones a 94° C, monohidrato
B	IPA/H2O (2/1)	Transiciones a 90° C, Se convierte a "I" en agua a 95°C
C	IPA/H2O (2/1)	Transiciones a 82° C, 11.5% de pérdida de peso por TGA indica que es un alcoholato monoisopropílico Se convierte a "I" en agua a 95° C
D	Acetona/agua, (7/2)	Transiciones a 76° C Se convierte a "I" en agua a 90° C
	Acetona/agua	Transiciones a 80° C
E	Acetona/agua	Transiciones a 145° C

Se convierte a "I" en agua a 95°

C

F Metanol

Se convierte a "I" en agua a 95°

C

Los patrones XRD de las Formas I, II, III, IV, V o IV se pueden determinar al utilizar técnicas y equipo conocidos por aquellos expertos en la técnica de la química analítica y la
5 cristalografía de rayos X. Los patrones XRD mostrados en las Figuras 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, y 11 se producen utilizando difracción en polvo de rayos X (Scintag Inc., Cupertino, CA), con voltaje a 54kV, corriente en 40.0mA, energía en 1.80kW, un rango de exploración (2θ) de 3° a 40°, tamaño de etapa de
10 exploración de 0.02°, y tiempo de exploración total de 2`38``.

Los patrones XRD mostrados en las Figuras 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, y 11 se producen utilizando muestras en polvo. El
15 patrón XRD para cada forma es único para esa forma. Cada patrón está comprendido de un conjunto de picos de difracción, que se pueden expresar en 2 ángulos teta, espaciamientos d y/o intensidades de pico relativas.

20 Los ángulos de difracción 2θ teta y el conteo de los valores de espaciamiento d correspondientes para las posiciones de los picos encontrados en un patrón XRD. Los valores de espaciamiento D se calculan con ángulos 2θ teta observados y la longitud de onda de cobre $K\alpha 1$ utilizando la
25 ecuación Bragg. Las variaciones en estos números pueden

resultar de utilizar diferentes difractómetros y también del método de preparación de la muestra. Sin embargo, se puede esperar más variación para las intensidades de picos relativas. Por lo tanto, la identificación de las varias formas se debe basar en los ángulos 2θ observados y los espaciamentos d , y se debe dar menos importancia a las intensidades.

La Forma I tiene por lo menos uno, preferiblemente una mayoría y más preferiblemente todo, de los siguientes picos de ángulos 2θ característicos ($^{\circ}$): 9.19, 9.98, 11.48, 14.32, 14.85, 15.64, 19.16, 19.45, 19.71, 20.46, 21.29, 22.23, 22.58, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, 28.42, 29.51, 30.32, 31.40, y 32.39.

Un experto en la técnica entendería que los patrones XRD de las Formas I, II, III, IV, V y IV obtenidos como se describe aquí pueden contener picos adicionales.

El contenido de agua de las formas descritas aquí se mide por el método Karl Fisher, que es bien conocido por aquellos expertos en la técnica, utilizando un Coulómetro Brinkmann 756 KF, con HYDRANAL-WATER Standar 1.00 utilizado como el estándar.

El contenido de agua de las formas hidratadas descritas aquí, que incluye las Figuras 3 y 9, se mide utilizando análisis termogravimétrico. Se utiliza un analizador termogravimétrico Perkin Elmer para estos análisis. Las

condiciones son una purga de gas de nitrógeno de 20mL/minuto, un rango de exploración de 25° C a 300° C, y una tasa de exploración de 10° C/minuto.

5 La hidroscopticidad de la Forma anhidra V y de las formas hidratadas se determina utilizando absorción de vapor dinámico, que incluye la gráfica para la Forma I mostrada en la Figura 2. Esta se desarrolla bajo las siguientes condiciones. El RH se establece a 0%, 30%, 52.5%, 75% y 90%,
10 con una muestra expuesta durante 3 horas en cada RH para dos ciclos completos.

 Las temperaturas de transición y el flujo de calor para las varias formas, incluyendo la gráfica mostrada en las
15 Figuras 3 y 9, se determina utilizando calorimetría de exploración diferencial. Las condiciones son una purga de gas de nitrógeno de 20mL/minuto, un rango de exploración de 25° C a 300° C, y una tasa de exploración de 10° C/minuto.

20 Los sólidos cristalinos tienen una temperatura de transición característica, la temperatura en cuyo punto la sustancia cambia de estado, en el caso presente las transiciones sólidas a un líquido. La transición entre un sólido y el líquido es tan repentino para muestras pequeñas
25 de una sustancia pura que las temperaturas de transición se pueden medir a 0.1° C. Debido a que es difícil calentar sólidos a temperaturas por encima de su temperatura de transición, y en razón a que los sólidos puros tienden a transición sobre un rango de temperatura muy pequeño, las

temperaturas de transición son a menudo utilizadas para ayudar a identificar compuestos. Las mediciones de la temperatura de transición de un sólido también pueden proporcionar información a cerca de la pureza de la
5 sustancia. La transición de sólidos cristalinos puros transcurre en un rango muy angosto de temperaturas, mientras que la transición de las mezclas ocurre en un amplio rango de temperaturas. Las mezclas también tienden a transición a temperaturas por debajo de las temperaturas de transición de
10 los sólidos puros.

Los compuestos cristalinos de la presente invención se pueden proporcionar oralmente, mediante inyección intralesional, intraperitoneal, intramuscular, o intravenosa;
15 infusión; suministro mediado por liposoma; tópica, nasal, anal, vaginal, sublingual, ureteral, transdérmica, intratecal, ocular o suministro óptico. Con el fin de obtener consistencia en suministrar el compuesto de esta invención se prefiere que un compuesto de esta invención este en la forma
20 de una dosis unitaria. Formas de dosis unitarias adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, y polvos en bolsas o frascos. Tales formas de dosis unitarias pueden contener de 0.1 a 300 mg de un compuesto de la invención y preferiblemente de 2 a 100 mg. Formas de dosificación unitaria todavía más
25 preferidas contienen 50 a 150 mg de un compuesto de la presente invención. Los compuestos cristalinos de la presente invención se pueden administrar oralmente. Tales compuestos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, más usualmente de 1 a 4 veces al día. La cantidad efectiva reconocerá por el

experto en la técnica; también dependerá de la forma del compuesto. Un experto en la técnica puede desarrollar rutinariamente pruebas de actividad empíricas para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y así determina
5 que dosificación administrar.

Los compuestos cristalinos de la invención se pueden formular con excipientes convencionales, tal como un llenador, un agente desintegrante, un ligador, un lubricante,
10 un agente saborizante, un aditivo de color, o un portador. El portador puede ser por ejemplo un diluyente, un aerosol, un portador tópico, una solución acuosa, una solución no acuosa o un portador sólido. El portador puede ser un polímero o un dentífrico. Un portador en esta invención abarca cualquier de
15 los portadores farmacéuticamente aceptables estándar, tal como solución salina amortiguada con fosfato, solución salina amortiguada con acetato, agua, emulsiones tal como emulsión aceite en agua o una emulsión de triglicérido, varios tipos de agentes humectantes, comprimidos, comprimidos recubiertos
20 y cápsulas.

Cuando se proporciona oralmente o tópicamente, tales compuestos se proporcionarán a un sujeto para suministro en diferentes portadores. Típicamente, tales portadores
25 contienen excipientes tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico, talco, grasas vegetales o aceite, gomas, o glicoles. El portador específico podría necesitar ser seleccionado con base en el método deseado de suministro, por ejemplo, solución salina

amortiguada con fosfato (PBS), se podría utilizar para suministro intravenoso o sistémico y grasas vegetales, cremas, bálsamos, ungüentos o geles se pueden utilizar para suministro tópico.

5

Los compuestos cristalinos de la presente invención se pueden suministrar juntos con diluyentes adecuados, preservantes, solubilizantes, emulsificantes, adyuvantes y/o portadores útiles en el tratamiento o prevención de

10 neoplasmas. Tales composiciones son formulaciones líquidas o liofilizadas o secas de otra forma e incluye diluyentes de varios contenidos de amortiguador por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), pH y resistencia iónica, aditivos tales como albúminas o gelatinas para evitar la absorción a

15 superficies, detergentes (por ejemplo, TWEEN 20, TWEEN 80, PLURONIC F68, sales de ácido de bilis), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicol), antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico, metabisulfato de sodio), preservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol

20 benzílico, parabenos), sustancias masificantes o modificadores de la tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), adhesión covalente de polímeros tal como polietilenglicol, complejación con iones de metal, o incorporación del compuesto en o sobre preparaciones

25 particuladas de hidrogeles o liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, eritrocitos, o esferoblastos. Tales composiciones influenciarán el estado físico, solubilidad, estabilidad, tasa de liberación *in vivo*, y tasa de purificación *in vivo* de

los compuestos o composición. La elección de las composiciones dependerá de las propiedades físicas y químicas del compuesto capaz de tratar o de evitar un neoplasma.

5 Los compuestos cristalinos de la presente invención se pueden suministrar localmente por vía de una cápsula que permite una liberación sostenida del compuesto durante un periodo de tiempo. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipofílicos
10 (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

Una modalidad de la composición de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una de las formas cristalinas de 4-[(2,4-dicloro-5-
15 metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en las Figuras 1 y 11 seleccionado del grupo que consiste de los Patrones A, B, C, D, E y F, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una
20 modalidad preferida más del 50%, más preferible por lo menos 80%, más preferible más del 90% en peso de la forma cristalina es Forma I. Una modalidad más específica es cuando esta composición comprende ácido acético o un detergente, o ambos. Más preferiblemente la composición comprenderá ácido
25 acético en un rango de porcentaje en peso de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1% y el detergente en un rango de porcentaje en peso de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5.0%. La modalidad más preferida de esta composición es cuando ésta está comprendida de aproximadamente 2.0% en peso

de detergente y aproximadamente 0.06% en peso de ácido acético.

Otra modalidad preferida de la composición de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una de las formas cristalinas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en las Figuras 1 y 11
seleccionado del grupo que consiste de los Patrones A, B, C, D E y F, y un portador farmacéuticamente aceptable que se selecciona de un azúcar o poliol o celulosa. En una modalidad preferida más del 50%, más preferible por lo menos 80%, más preferible más del 90% de la forma cristalina es Forma I, que tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente igual al Patrón A, como se muestra en la Figura 1. Una modalidad más preferida en cuando el azúcar o poliol puede ser manitol, sorbitol, o xilitol, siendo el manitol el más preferido. En una modalidad más específica de la composición podría contener manitol y celulosa, y más preferiblemente las formas cristalinas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, el manitol y la celulosa están individualmente presentes en cantidades de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 por ciento en peso. Las modalidades más preferidas de la composición de la presente invenciones muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Contenidos (% p/p) de Composiciones

Composición No.	1	2
Ingredientes		
Forma cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo	26.32	41.67
Una tensoactivo, tal como poloxámero	3.00	3.00
Un desintegrante, tal como crospovidona	3.00	3.00
Celulosa, micro cristalina	25.00	25.00
Manitol	42.18	26.83
Un lubricante o estabilizante, tal como estearato de magnesio	0.25	0.25

5

El 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo es una base débil con una solubilidad intrínseca (forma neutra) de aproximadamente 0.06 µg/mL en pH 8.0. Se ioniza parcialmente en agua desionizada en donde esta se disuelve a 1.8 µg/mL con un pH resultante de 7.2. La solubilidad se mejora aproximadamente 100 veces a 0.4 mg/mL con la adición de aproximadamente 2% Tween 80, un detergente. La solubilidad se mejora adicionalmente a 3-4 mg/mL (~1000 veces) con la adición de aproximadamente 0.06% de ácido acético (vehículo de sal de acetato in-situ). La formulación de acetato tiene la ventaja de eliminar la variabilidad en la solubilidad debido al polimorfismo (ver Tabla 4 adelante).

10

15

El 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo tiene pobre solubilidad en agua y humectabilidad. Sin embargo, debido al éxito en la solubilización del compuesto en el vehículo de sal de acetato in-situ, la micronización o se requiere para la formulación. Adicionalmente, con la alta solubilidad (>200 mg/mL) y mejor humectabilidad en ácidos estomacales, la micronización tampoco se requiere para la formulación humana.

Tabla 4. Información de Solubilidad para 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo.

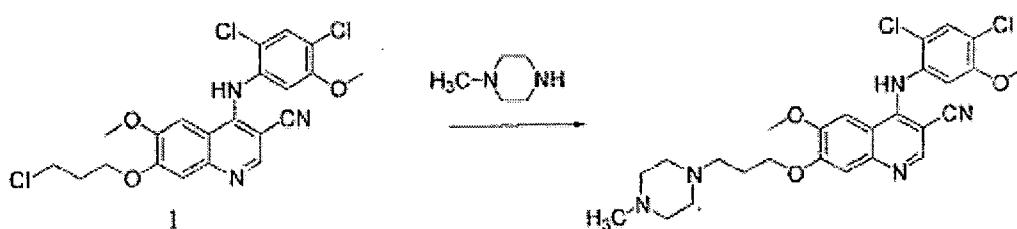
Tamaño de Tanda(g)	95	50	120	54	18.5	550
Uso	Rata/Perro MTD(lv)	Rata PK(PO)	Rata MTD(PO)	Perro PK(PO)	Genotoxicidad	Perro MTD(PO)
% de contenido de agua(1 ϕ)	3.68	3.27	3.24	7.06	3.76	336.
Tamaño de Partícula μ m(Malcerr	N/D	50%=9.87	50% 10.2	50% 11.7	50%=10.5	50%=08.3
		90%<20.2	90%<30.0	90%<24.1	90%<29.1	90%<20.8
Polimorfismo(XRD)	Patrón A	Patrón A	Patrón D	Patrón D	N/D	Patrón A
<u>Solubilidad (mg/mL2</u>						
Agua	0.0018 (pH 7.2)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
2%Tween 80/03%MC	0.16 (pH 8.3)	0.20 (pH 8.4)	0.07 (pH 7.7)	0.06 (pH 7.8)	N/D	0.41 (pH 7.4)
2%Tween 80/0.5%MC	4.0 (pH 5.4)	N/D	3.5 (pH 5.2)	2.68 (pH 5.2)	N/D	4.25 (pH 5.7)
0.06% ácido acético						
N/D= No Determinado. *Las tandas molidas contienen una cantidad significativa de agregados finos, que no se pueden remover de la solución por centrifugación. La filtración conduce a mediciones erróneamente bajas debido a la adsorción del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxil]-3-quinolinocarbonitrilo para el material de filtro.						

La dosis proporcionada a un paciente variara dependiendo de lo que se administra, el propósito de la administración, la forma de administración, y similares. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad suficiente para curar o aliviar los síntomas de la enfermedad que se trata, tal como cáncer.

Los compuestos cristalinos de esta invención se pueden suministrar solos o en combinación con otros compuestos.

El 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo se prepara como se describe en el Esquema 1. El 7-(3-cloropropoxi)-4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-3-quinolinocarbonitrilo, 1, se alquilate con N-metilpiperazina en la presencia de yoduro de sodio puro o en un disolvente tal como dimetil éter etilenglicol. Esta preparación se ha reportado en la literatura, [Boschelli, D. H., et. al., J. Med. Chem., 44, 3965(2001)].

Esquema 1



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Las exploraciones XRD de cinco polimorfos diferentes de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-
5 7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo. El monohidrato cristalino, Forma I, se muestra como el Patrón A, mientras que la forma anhidra cristalina, Forma V, se muestra como el Patrón E. Los Patrones B, C y D son de tres otros polimorfos de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-
10 metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, o mezclas de polimorfos, que no se han caracterizado completamente.

Figura 2. Esta es una gráfica de adsorción de vapor
15 dinámica que muestra que el monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, Forma I, solo gana 0.52% de 0% RH a 90% RH. Por lo tanto, ésta forma se debe considerar no hidróscópica.

20

Figura 3. Esta es una gráfica de calorimetría de exploración diferencial (DSC) y una gráfica de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma V después de suspensión en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente.
25 La baja temperatura de transición mostrada en el DSC y la rápida deshidratación mostrada en el TGA indica que después de la suspensión en agua durante dos meses y diez días indica que el anhidrato tiene hidratado a una forma de cristal de hidrato metaestable.

Figura 4. Las exploraciones XRD de la Forma I, Forma V y Forma V después que ésta se ha suspendido en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente, que muestra que el hidrato metaestable que resulta de esta exposición tiene una estructura diferente que la Forma I o Forma V.

Figura 5. Una exploración XRD de dos tantas diferentes de la Forma II, que es un monohidrato cristalino de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolino carbonitrilo.

Figura 6. Una exploración XRD de carbonitrilo cristalino 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolino en la Forma III.

Figura 7. Una exploración XRD de carbonitrilo cristalino 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolino en la Forma IV.

20

Figura 8. Una exploración XRD de la forma cristalina anhidra de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolina carbonitrilo, Forma V.

25

Figura 9. Este es un gráfico DSC y un gráfico TGA de Forma I. El gráfico DSC muestra que la Forma I tiene un rango de transición de aproximadamente 108° C a 120° C. El gráfico TGA evidencia que la Forma I es un monohidrato en razón a

que este muestra que hay aproximadamente un 3.5% de pérdida de peso luego de calentar a 150° C.

Figura 10. Una exploración XRD de cinco tandas de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo cristalino en Forma I.

Figura 11. Exploraciones XRD de la Forma VI (inferior), Forma I (superior), y la forma que resulta a partir de calentar la Forma VI en agua (tibia). Así, se muestra que la Forma VI se puede convertir en la Forma I por exposición al agua, como las Formas II, III, IV y V similares.

Esta invención será más completamente descrita en conjunto con el siguiente ejemplo específico, que podía no ser constituido como limitante del alcance de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I, a partir de la Forma V.

Se cristaliza 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo no cristalino a partir de una solución de 50:50 (v/v) de acetona y agua para dar la Forma V. El

sólido cristalino resultante se recupera por filtración, y luego se suspende en agua caliente a aproximadamente 80° C durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla luego se filtra para producir el compuesto del título y que tiene un
5 rango de transición de 109° C a 115° C.

EJEMPLO 2

Preparación de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-
10 metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I.

Se agregan 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-
15 quinolinacarbonitrilo (1.8 kg), alcohol isopropílico (12 L), y agua (6 L) a un frasco de 50 L bajo nitrógeno. La mezcla se calienta a 75° C y se filtra a través de un paño de polipropileno. La mezcla se enfría a temperatura ambiente - la cristalización empieza a aproximadamente 37° C. La mezcla
20 se enfría adicionalmente a 4° C y luego se filtra. La torta se lava con 5 L de una mezcla de alcohol isopropílico/agua (v/v). Se agregan la torta húmeda resultante y 14 L de agua a un frasco de 50 L. La mezcla se calienta a 95° C y se mantiene durante 5 horas. La mezcla caliente se filtra a
25 través de un paño de polipropileno, la torta de filtro se lava con 2.5 L de agua, y se seca en un horno de aire forzado a 40° C para dar 1.37 kg de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-

piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo Forma I por exploraciones XRD.

EJEMPLO 3

5

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma II.

<

10 Se agregan 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo (5 g) y 50 mL de una mezcla de alcohol isopropílico/agua 2/1 (v/v) en un frasco de 125 mL, y se calienta a reflujo. La mezcla se enfría durante la noche a
15 temperatura ambiente y luego a 5° C. Después de filtración, la torta se lava con 15 mL de una mezcla 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) y se seca en vacío a 45° C para dar 3.92 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo,
20 Forma II por exploraciones XRD.

EJEMPLO 4

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-
25 metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo monoisopropil alcoholato, Forma III.

Se agregan 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-

quinolinacarbonitrilo (5 g) y 40 mL de una mezcla de 2/1 alcohol isopropílico/agua (v/v) a un frasco de 125, y se calienta a reflujo. La mezcla se enfría durante la noche a temperatura ambiente y se filtra. La torta se lava con 15 mL
5 de una mezcla 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) y se seca en vacío a 45° C para dar 4.51 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo monoisopropil alcoholato como se determina por GLC y RMN y se determina por
10 ser la Forma III por exploraciones XRD.

EJEMPLO 5

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo monoisopropil alcoholato, Forma III.

Se agregan 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo (5 g) y 40 mL de una mezcla de 2/1 alcohol isopropílico/agua (v/v) a un frasco de 125 y se calienta a 70° C. La mezcla caliente se filtra; el filtrado se calienta a 70° C para redissolver el material. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. La cristalización empieza a
20 aproximadamente 45° C. después de agitación durante la noche, la mezcla se enfría a 5° C. La torta se lava con 15 mL de una mezcla 2/1 de alcohol isopropílico/agua (v/v) y luego con 20 mL de agua para dar 6.58 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-

piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo húmedo. una muestra del producto húmedo (0.30 g) se seca en vacío a 40° C para dar 0.19 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-

5 quinolinacarbonitrilo monoisopropil alcoholato como se determina por GLC y RMN y se determina por ser la Forma III por exploraciones XRD.

EJEMPLO 6

10

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma IV.

15

Se agregan 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-

quinolinacarbonitrilo (5 g) y 30 mL de acetona a un frasco de 100 mL y se calienta a reflujo para dar una solución. La mezcla caliente se filtra para clarificar. La cantidad

20 pequeña de residuo en el papel de filtro se lava con 3 ml de acetona. Se agrega (10 ml) de agua al filtrado caliente. La mezcla se enfría a 0-5° C con un baño de agua helada y se filtra. La torta se lava con 15 ml de una mezcla 3/1 de acetona/agua (v/v) agua y se seca en vacío a 45° C para dar

20

25

3.48 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma IV por exploraciones XRD.

EJEMPLO 7

Preparación de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma VI.

5

4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo (10 g) y 200 mL de metanol se calientan a 65° C y se mantienen con agitación durante 30 minutos. La mezcla caliente se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El material obtenido se lava con 80 mL de MeOH y se seca in vacuo para dar 8.31 g de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo metanolato Forma VI por exploraciones XRD.

15

EJEMPLO 8

Preparación de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I, de la Forma II.

20

Se refluje 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma II (1.0 g) durante 16 horas con 30 ml de agua. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. La torta se lava con 10 ml de agua y se seca en vacío a 45° C para dar 0.89 g de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-

25

piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I por exploraciones XRD.

EJEMPLO 9

5

Preparación de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I, de la Forma III.

10

Se agita 4-[(2,4-Dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma III (2.0 g) durante 24 horas con 40 ml de agua a 95° C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. La torta se lava con 10 ml de agua y se seca en vacío a 45° C para dar 1.83 g de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I por exploraciones XRD.

20

EJEMPLO 10

Preparación de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I, de la Forma III.

25

Se agregan 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-

quinolinacarbonitrilo monoisopropil alcoholato húmedo, forma III (6.28 g) del ejemplo 5, y 40 mL de agua a un frasco de 100 mL.

5 La mezcla se calienta a 95° C y se muestrea después de 3, 5, y 20 horas, Todas las tres muestras dan monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I por exploraciones XRD.

10

EJEMPLO 11

Preparación de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I, de la forma IV.

Se refluje 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma IV (1.0 g) durante 24 horas con 20 ml de agua. La mezcla se enfría a 35° C y se filtra. La torta se lava con 10 ml de agua y se seca en vacío a 45° C para dar 0.95 g de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I por exploraciones XRD.

EJEMPLO 12

Preparación de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I, de la forma VI.

5

Se calienta 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo metanolato, Forma VI (1.0 g) con agitación durante 5 horas a 95° C en 12 mL de agua. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. La torta se lava con 2 mL agua y se seca en vacío a 45° C para dar 0.9 g de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, Forma I por exploraciones XRD.

15

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

- 5 1. Una forma cristalina aislada de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo que tiene un patrón de difracción de rayos x en donde por lo menos uno de los ángulos 2θ ($^{\circ}$) de los picos significativos
10 son aproximadamente: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.33, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, y 29.51.
2. La forma cristalina de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo de la
15 Reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos x en donde los ángulos 2θ ($^{\circ}$) de picos significativos son aproximadamente: 9.19, 9.98, 11.48,
20 14.32, 14.85, 15.64, 19.16, 19.45, 19.71, 20.46, 21.29, 22.33, 22.58, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, 28.42, 29.51, 30.32, 31.40, y 32.39.
3. La forma cristalina de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo de la
25 Reivindicación 2, tiene el patrón de difracción de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 1 como Patrón A.

4. Una forma cristalina aislada de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo tiene una
5 temperatura de transición a un líquido de aproximadamente 109° C a aproximadamente 115° C.
5. La forma cristalina de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo de la
10 Reivindicación 4, en donde la temperatura de transición en un líquido es aproximadamente 112° C.
6. Un método para preparar monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo (Forma I)
15 comprende la etapa de tratar 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo anhidro con
20 agua caliente.
7. Un método para preparar monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo (Forma I)
25 comprende la etapa de convertir los polimorfos de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, que tiene un patrón de difracción de rayos x sustancialmente el mismo como uno de los Patrones B, C,

D y F, como se muestra en las Figuras 1 y 11 , por tratamiento con agua.

8. El método de la Reivindicación 6, en donde el agua se calienta a por lo menos aproximadamente 90° C.
9. El método de la Reivindicación 8, en donde el agua se calienta a por lo menos aproximadamente 95° C.
10. El método de la Reivindicación 7, en donde el agua está a una temperatura en donde no se aplica fuente de calor o fuente de frío.
11. El método de la Reivindicación 10, en donde el agua está a temperatura ambiente.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperarzinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, que tiene un patrón de difracción de rayos x sustancialmente como se muestra en las Figuras 1 y 11 seleccionado del grupo que consiste de los Patrones A, B, C, D, E y F, en donde más de 50% en peso de la forma cristalina presente es una de las formas seleccionadas, y un portador farmacéuticamente aceptable.
13. La composición de la Reivindicación 12, en donde la forma cristalina seleccionada de 4-[(2,4-dicloro-5-

metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperazinil)propoxi]-3-

quinolinacarbonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura I, Patrón A.

5

14. La composición de la Reivindicación 12, comprende adicionalmente ácido acético.

10

15. La composición de la Reivindicación 12, comprende adicionalmente un detergente.

15

16. La composición de la Reivindicación 12, comprende adicionalmente aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5.0% en peso de un detergente y aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1% en peso de ácido acético.

20

17. La composición de la Reivindicación 12, comprende adicionalmente aproximadamente 2.0% en peso de detergente y aproximadamente 0.06% en peso de ácido acético.

25

18. La composición de la Reivindicación 12, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un azúcar, un poliol y celulosa, o una combinación de estos.

19. La composición de la Reivindicación 18, en donde el portador farmacéuticamente aceptable es un poliol y celulosa.

20. La composición de la Reivindicación 19, en donde el poliol se selecciona de manitol, sorbitol y xilitol.

5 21. La composición de la Reivindicación 20, en donde el poliol es manitol.

22. La composición de la Reivindicación 21, en donde la forma cristalina de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-
10 metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo, el manitol y la celulosa están presentes individualmente en cantidades de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 por ciento en peso.

15 23. Una forma cristalina aislada de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo que tiene un patrón de difracción de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

20

24. Una forma cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo que tiene un patrón de difracción de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura
25 6.

25. Una forma cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo que tiene un patrón de difracción

de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

26. Una forma cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-
5 metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperazinil)propoxi]-3-
quinolinacarbonitrilo anhidro que tiene un patrón de
difracción de rayos x sustancialmente como se muestra en
la Figura 8.

10 27. Una forma cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-
metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperazinil)propoxi]-3-
quinolinacarbonitrilo que tiene un patrón de difracción
de rayos x sustancialmente como se muestra en la Figura
11.

15

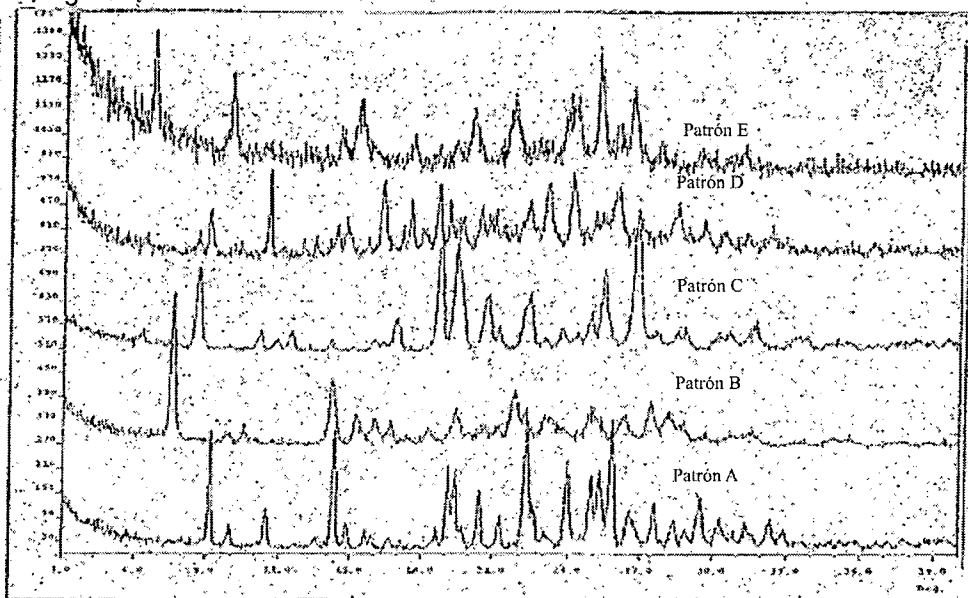
28. Una forma cristalina aislada de 4-[(2,4-dicloro-5-
metoxi-7-[3-(4-metil-3-piperazinil)propoxi]-3-
quinolinacarbonitrilo tiene una temperatura de
transición a un líquido que está entre aproximadamente
20 145° C y aproximadamente 148° C.

FORMAS CRISTALINAS DE 4-[(2,4-DICLORO-5-METOXIFENIL)AMINO]-6-METOXI-7-[3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPOXI]-3-QUINOLINOCARBONITRILLO Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN

5 Resumen:

Esta invención se dirige a un monohidrato cristalino de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo que tiene un patrón de difracción de rayos X en donde los ángulos 2θ (°) de picos significativos están en aproximadamente: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.23, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61 y 29.51, y una temperatura de transición de aproximadamente 109° C a aproximadamente 115° C.

Figura 1.



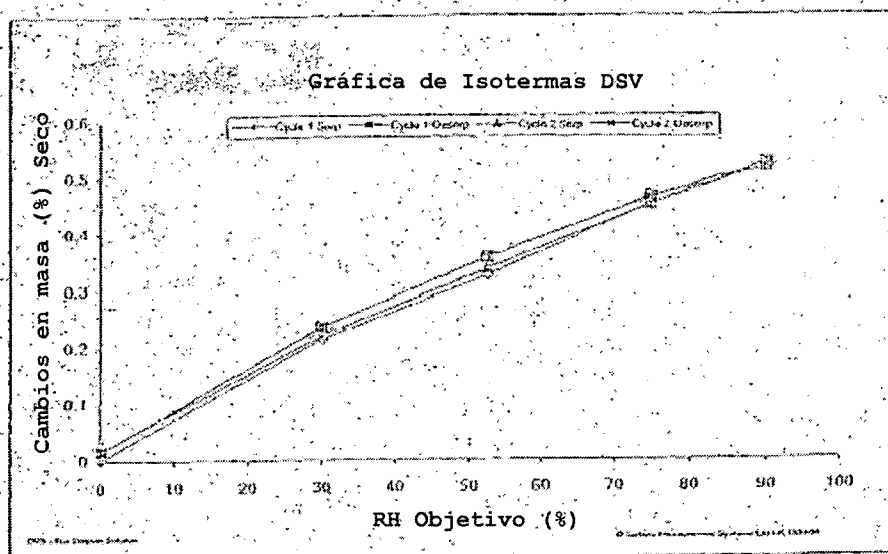
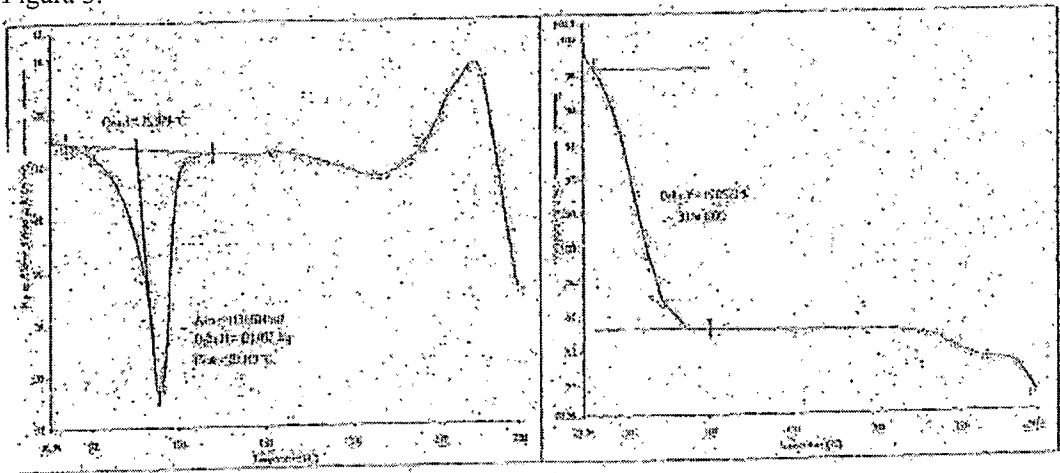


Figura 2.

Figura 3.



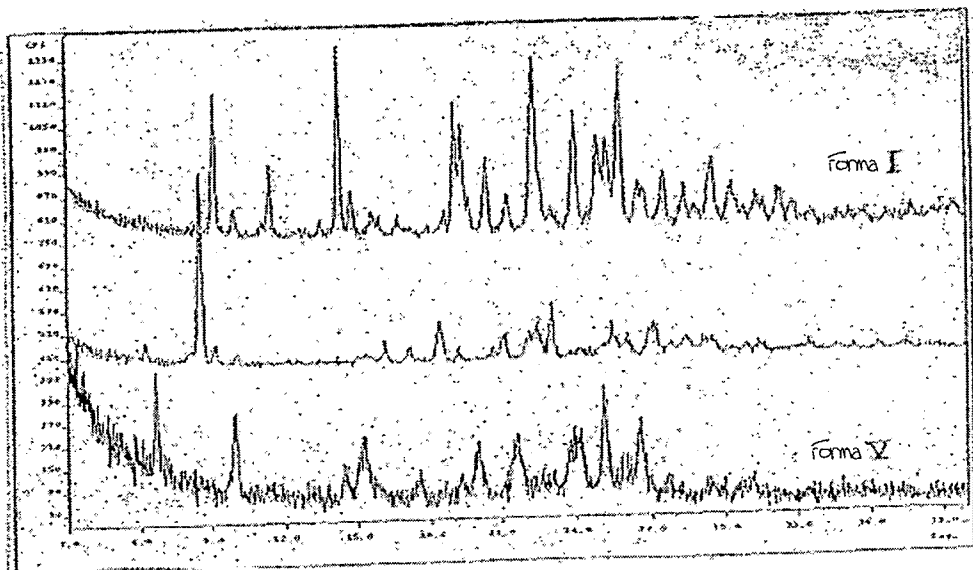


Figura 4.

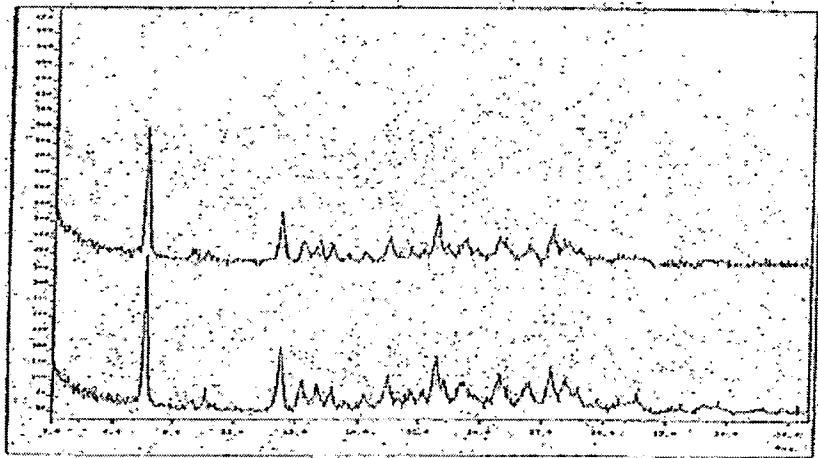


Figura 5. XRPD de dos tandas de la forma II.

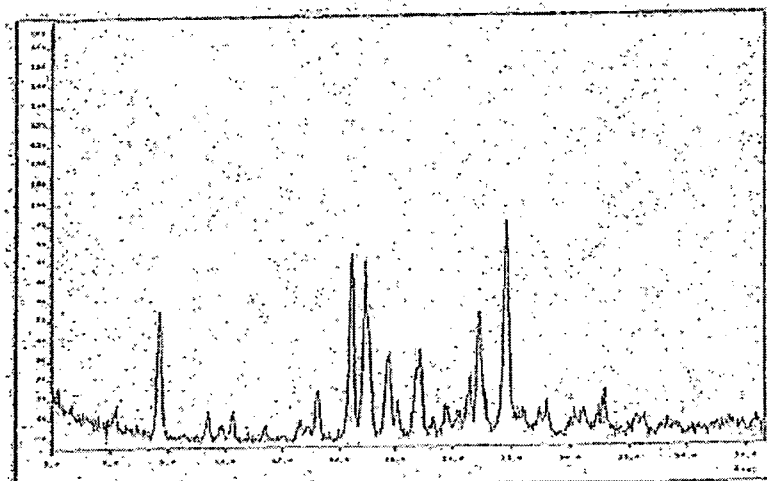


Figura 6. XRPD de la forma III.

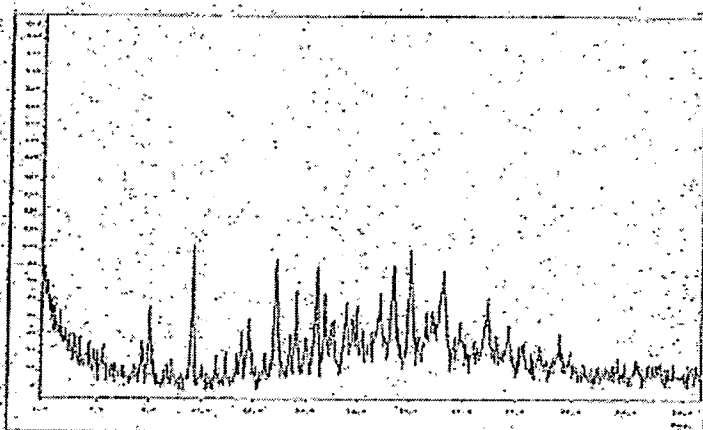


Figura 7. XRPD de la forma IX.

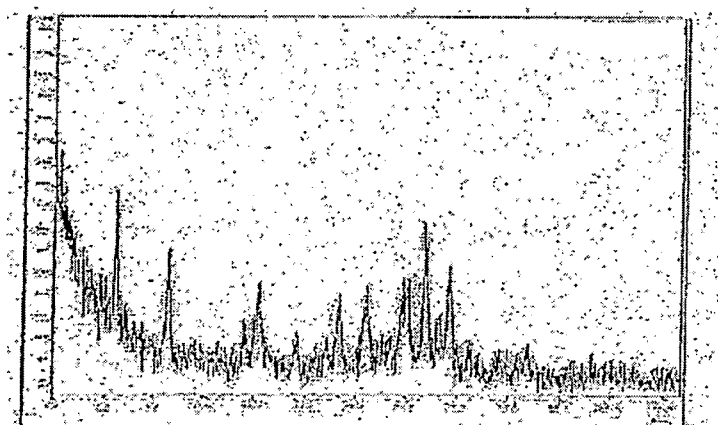


Figura 8. XRPD de la forma V

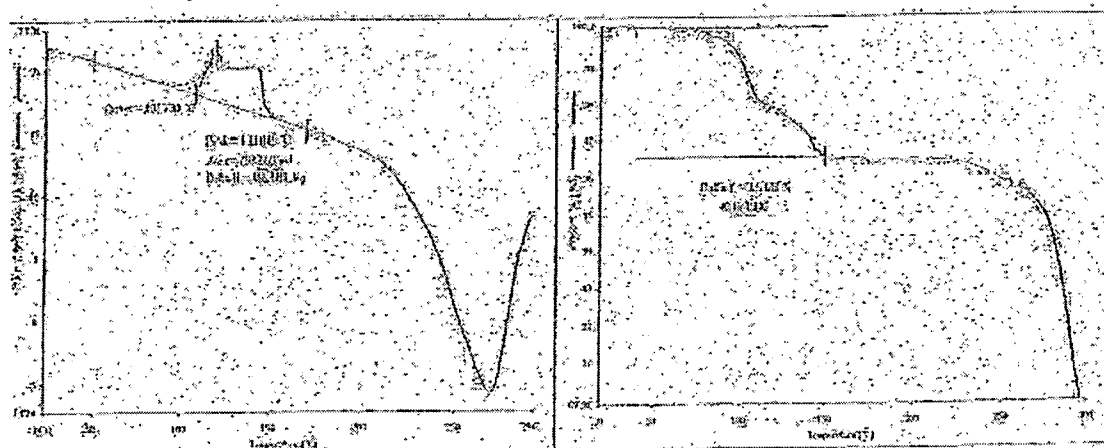


Figura 9. Resultados DSC y TGA para la forma I.

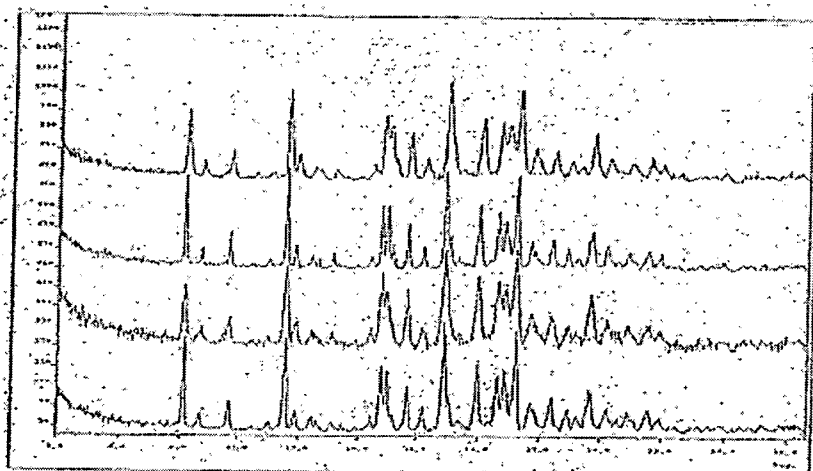
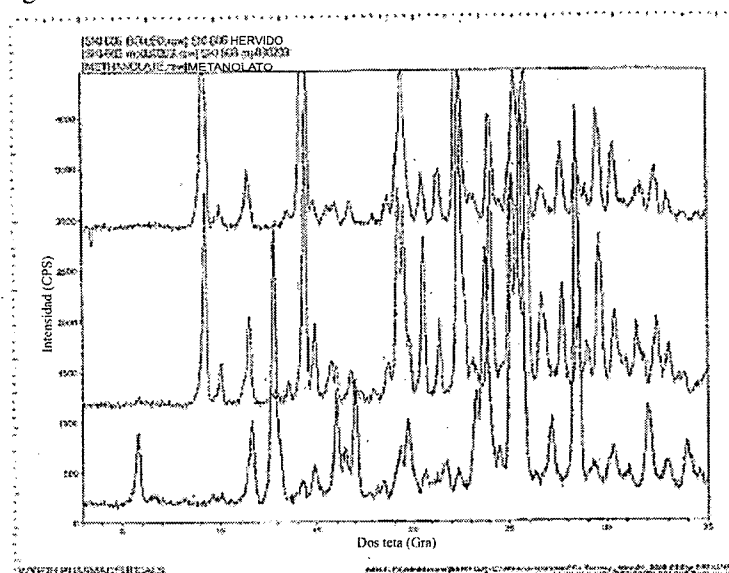


Figura 10. XRPD de cuatro tandas de la forma I.

Figura 11.



Exploración XRD de la forma VI (inferior), que da el patrón F, Forma I, (superior), y la forma resultante de calentar la forma VI en agua (medio).

INTERNATIONAL PATENT APPLICATION

In re Application of:

Authorized Officer: Sigfried Hostad

Group Art Unit: N/A

Filed: June 28, 2006

For: CRYSTALLINE FORMS OF 4-
[(2,4-DICHLORO-5-METHOXYPHENYL)
AMINO]-6-METHOXY-7-[3-(4-METHYL
-1-PIPERAZINYL) PROPOXY]-3-
QUINOLINECARB-ONITRILE
AND METHODS OF PREPARING THE
SAME

September 18, 2006

Commissioner for Patents

Alexandria, VA 22313-1450

Sir: This is in response to the Invitation to Correct Defects in the International Application mailed August 17, 2006, in the above-identified case.

Attached are eleven (11) replacement sheets (Fig 1-11) which remedies the deficiencies noted in Annex C1 to the Invitation to Correct Defects in the International Application.

Date of Deposit September 18, 2006

***Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450**

PETER SAXON
(Type of printed name of the person mailing paper or fee)

(Signature of person mailing paper or fee)

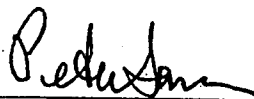
Date of Signature September 18, 2006

Also attached are five (5) substitute sheets for page 3, 4, 5, 9, 14 and 15.

The only changes made were to change references to Figures 3 and 9 to Figures 3A and 3B and to Figures 9A and 9B, so that the text of the specification is consistent with the changed labeling of the new drawings.

Applicant's undersigned agent may be reached in our New York office by telephone at (212) 218-2100. All correspondence should continue to be directed to our below listed address.

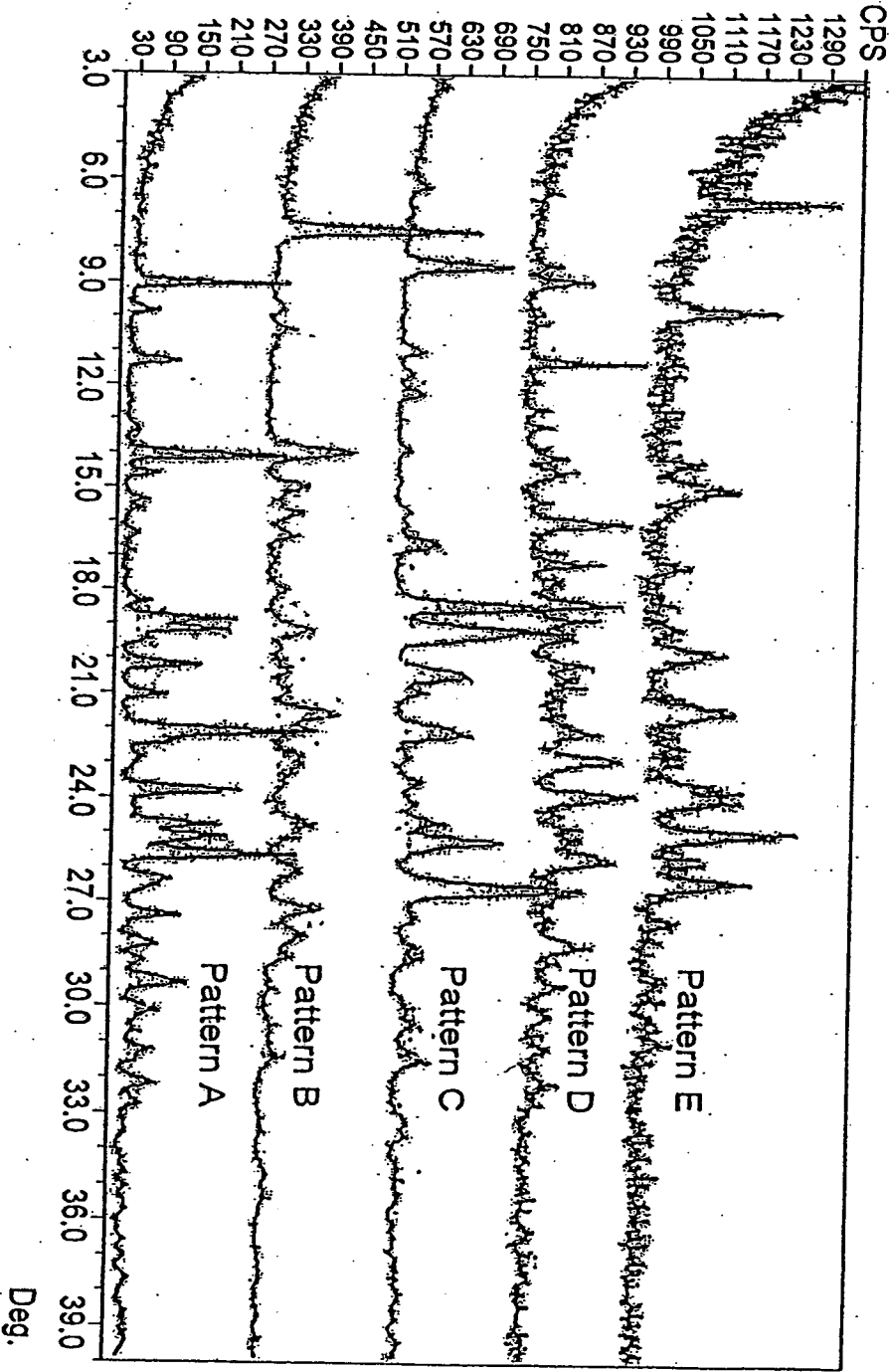
Respectfully submitted,



Attorney for Applicants
Peter Saxon, Esq.
Registration No.: 24,947

FITZPATRICK, CELLA, HARPER & SCINTO
30 Rockefeller Plaza
New York, New York 10112-3801
Facsimile: (212) 218-2200

FIG. 1



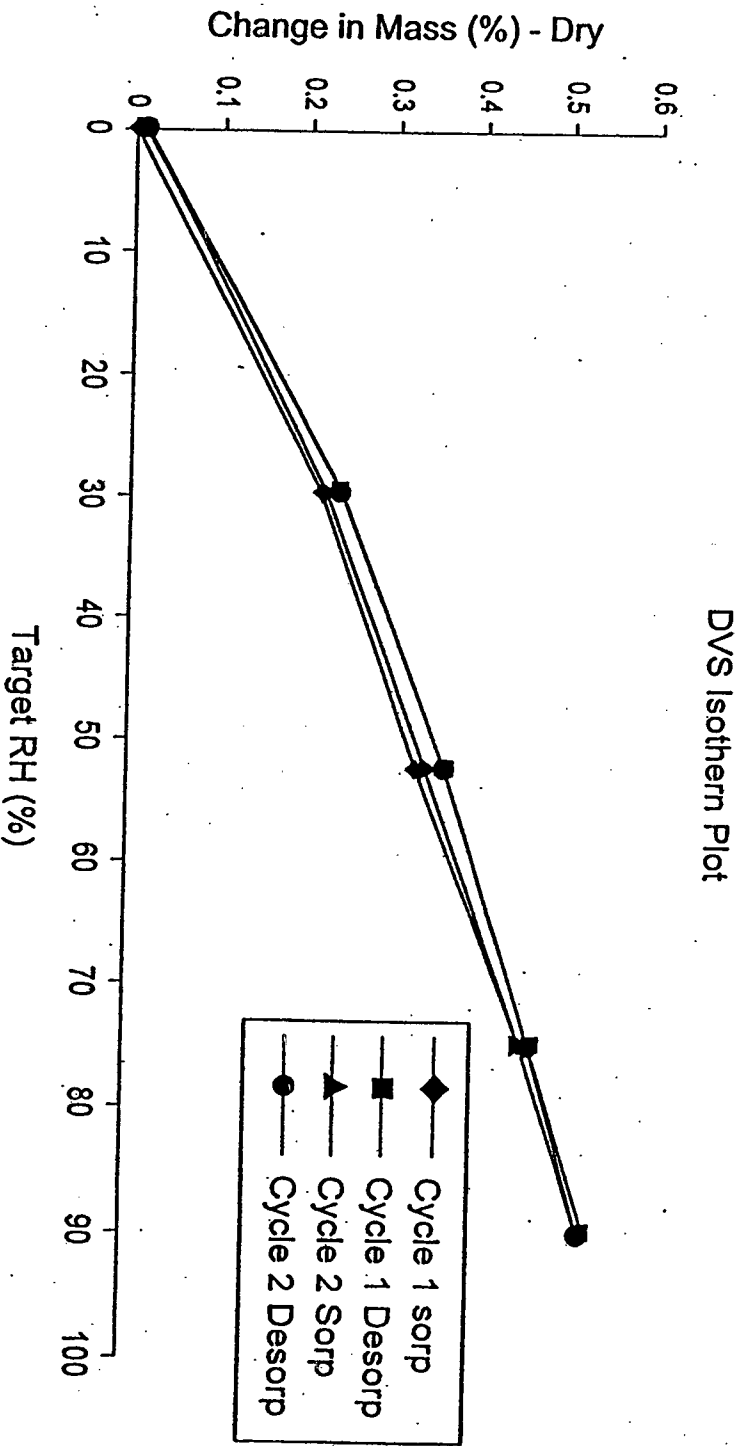


FIG. 2

FIG. 3A

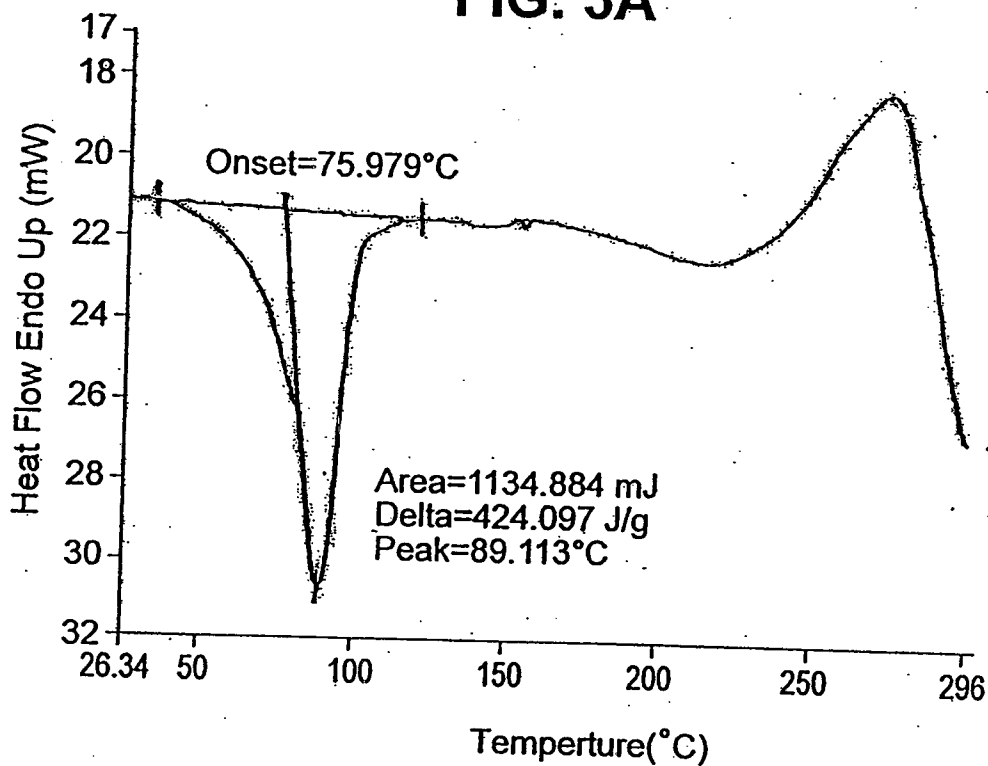


FIG. 3B

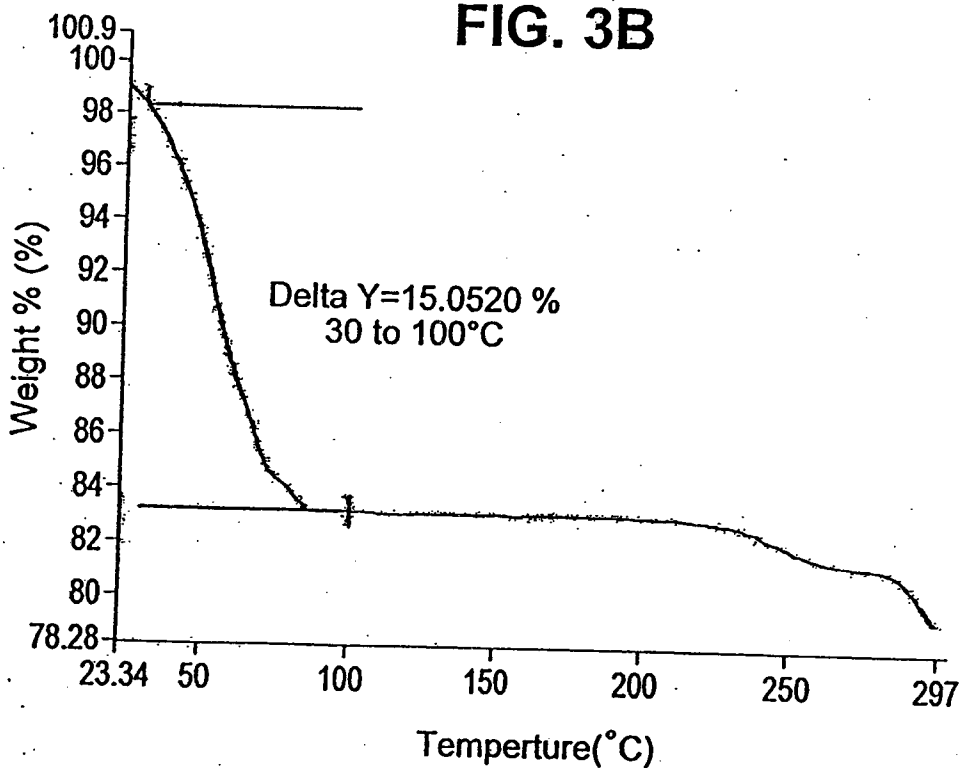
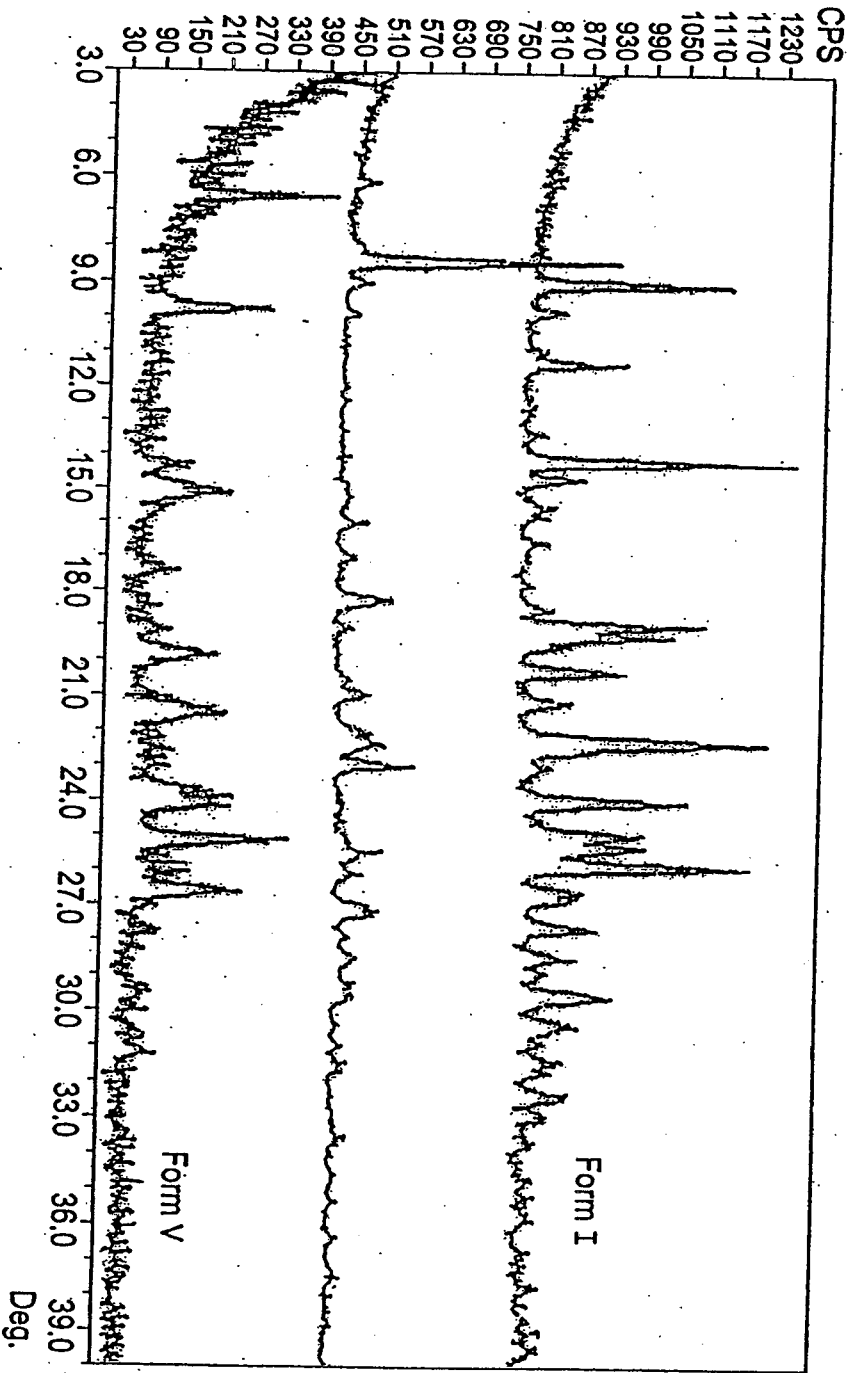


FIG. 4



+

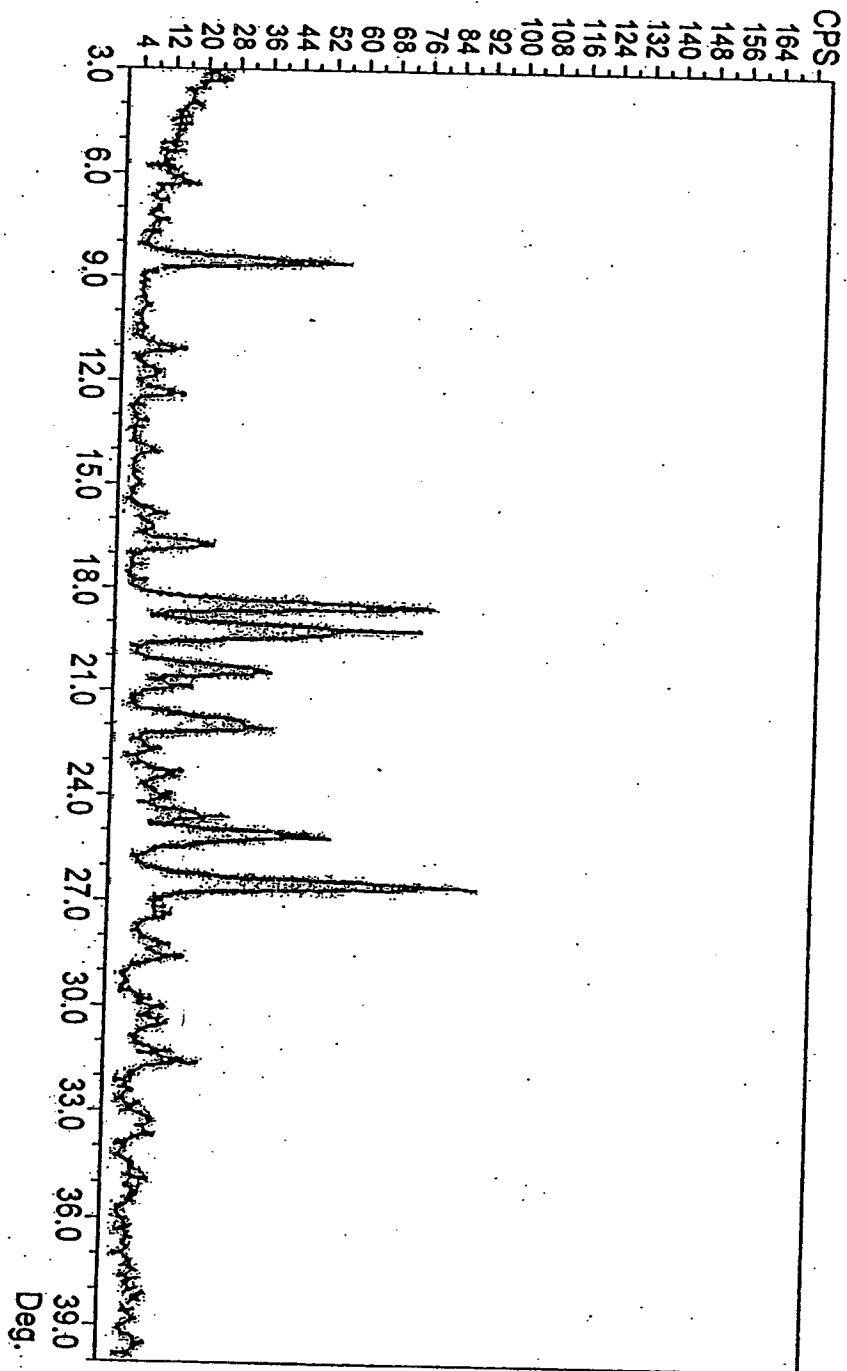


FIG. 6

+

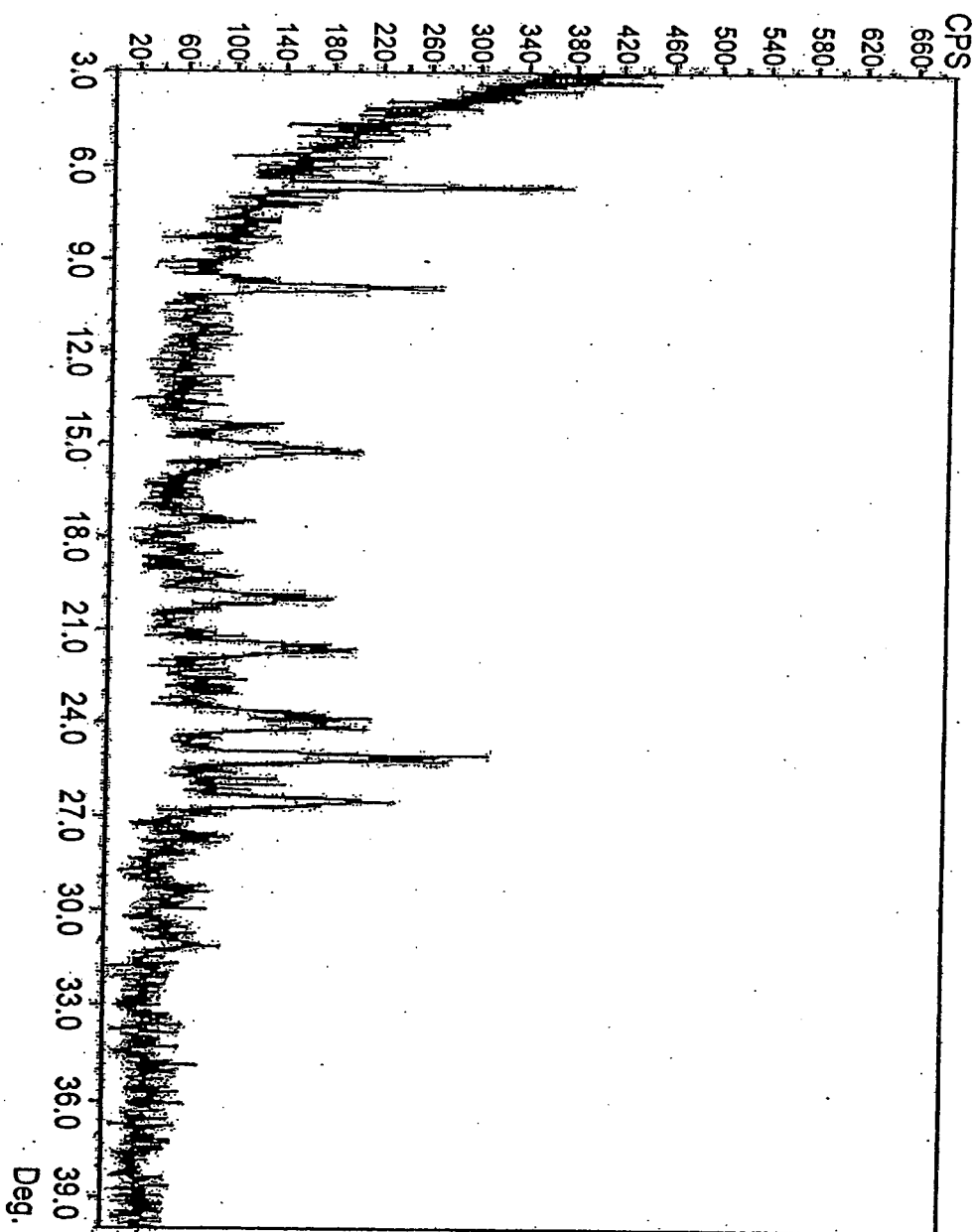


FIG. 9A

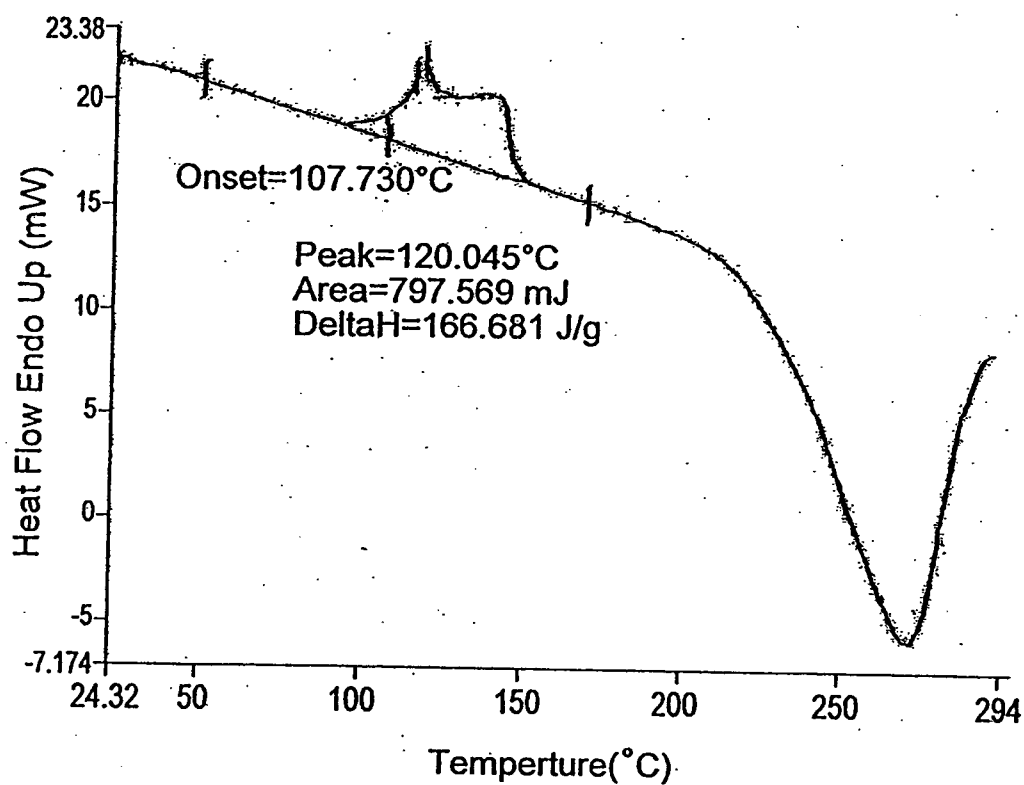
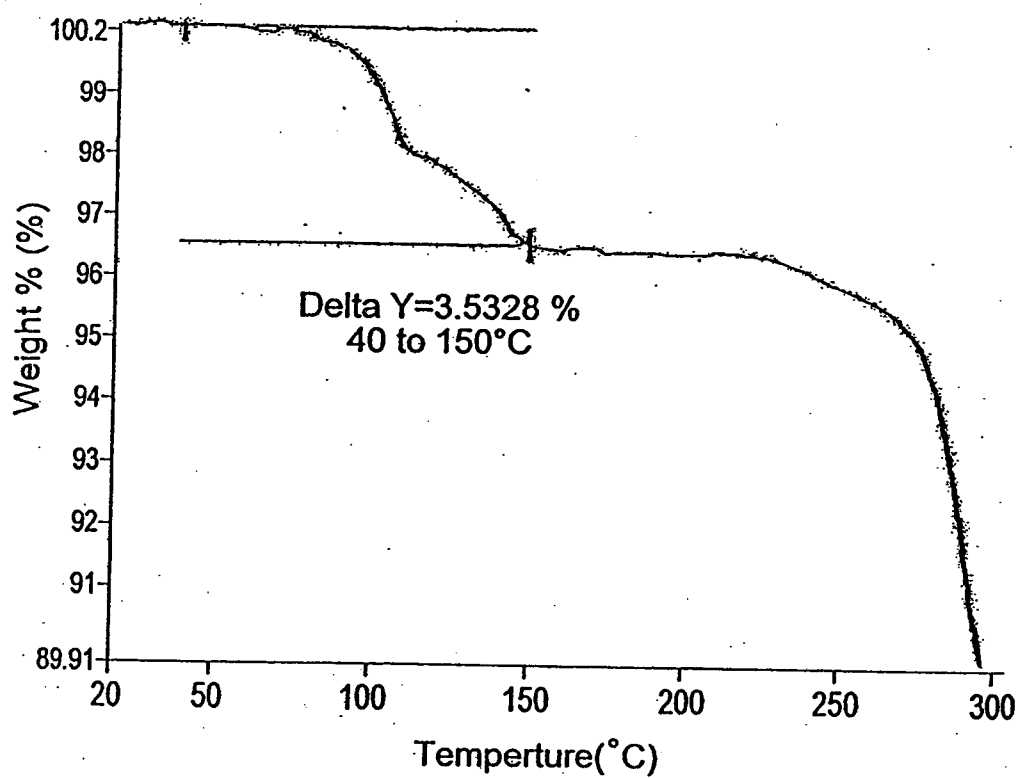


FIG. 9B



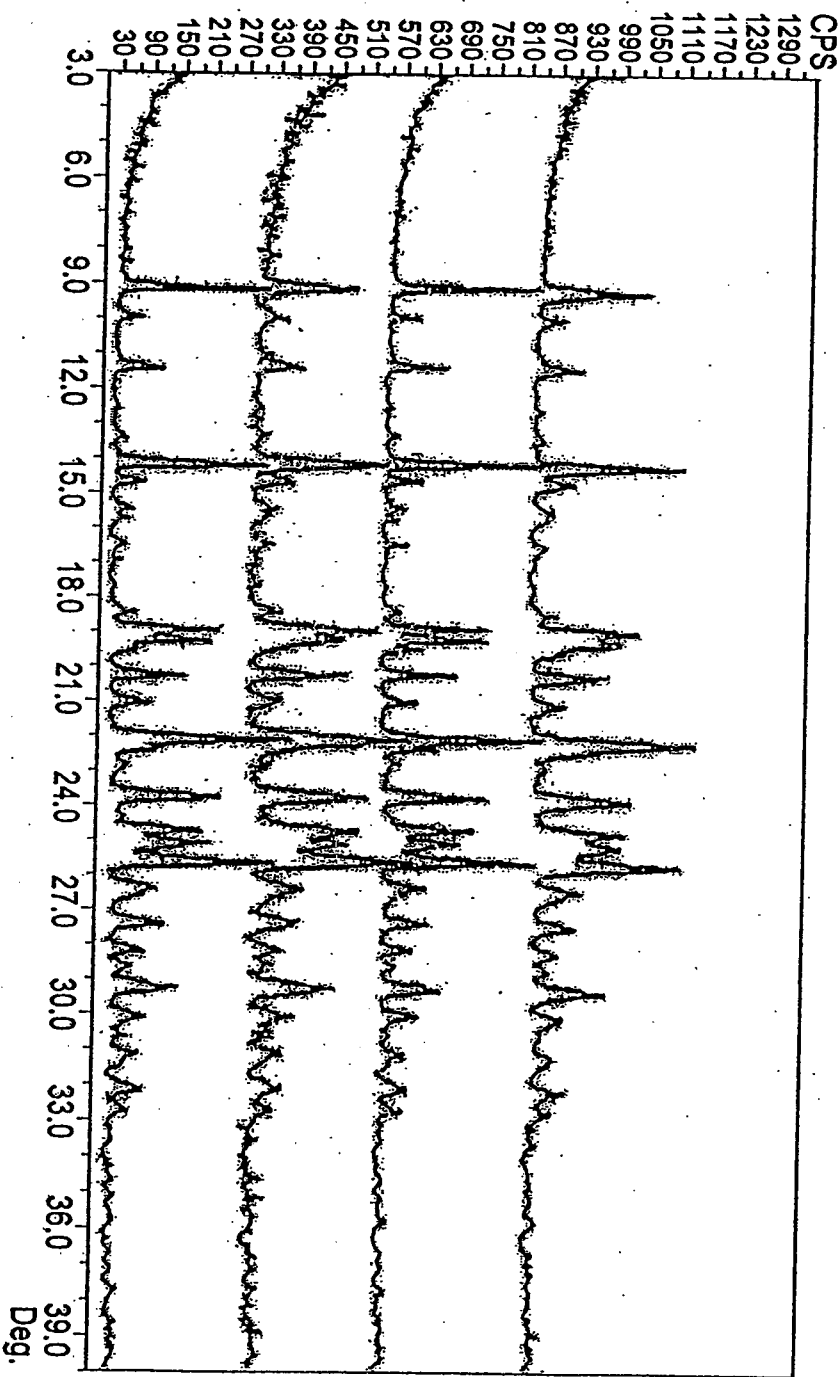
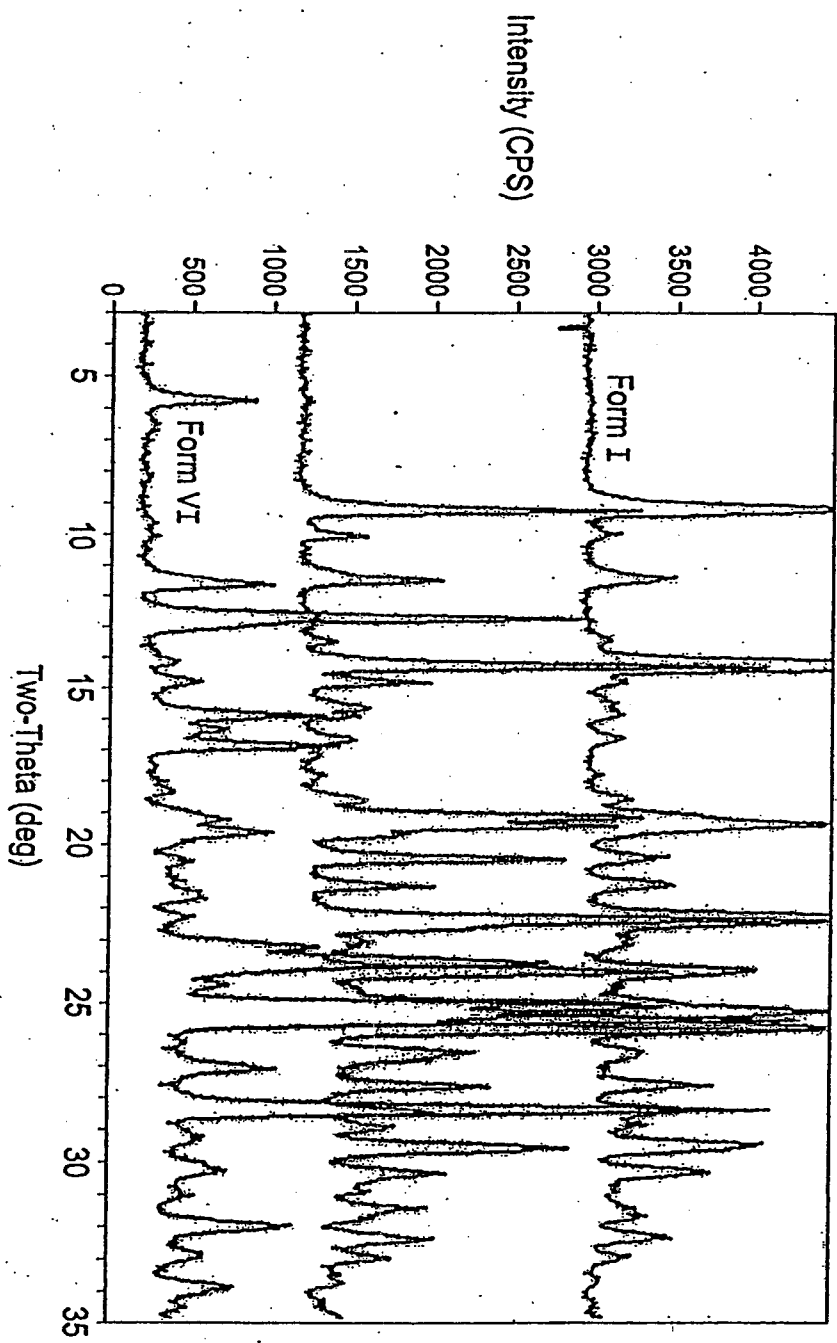


FIG. 11



+

5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile present is one of the selected forms.

[0009] This invention is also directed to methods of preparing crystalline forms of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, including the monohydrate, alcoholates, and mixtures of both. One method of preparing 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate (Form I) comprises the step of treating anhydrous 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, known herein as Form V, with heated water. Another method of preparing 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate (Form I) comprises the step of converting other polymorphs of 4-[(2,4-Dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which have a x-ray diffraction pattern substantially the same as one of Patterns B, C, D and F, as shown in Figs. 1 and 11, by treatment with water. The water can be heated or at a temperature where no heat source or cold source is applied, in which case the water would be at room temperature.

A BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0010] Figure 1. The XRD scans of five different polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile.

[0011] Figure 2. A dynamic vapor sorption isotherm plot of Form I.

[0012] Figures 3A and 3B. A differential scanning calorimeter plot (3A) and a thermogravimetric analysis plot (3B) of Form V after suspension in water for two months and ten days at room temperature.

[0013] Figure 4. The XRD scans of Form I, Form V and the metastable hydrate created after Form V is left suspended in water for two months and ten days at room temperature.

[0014] Figure 5. The XRD scan of two batches of Form II.

[0015] Figure 6. The XRD scan of Form III.

[0016] Figure 7. The XRD scan of Form IV.

[0017] Figure 8. The XRD scan of Form V.

[0018] Figures 9A and 9B. A differential scanning calorimeter plot (9A) and a thermogravimetric analysis plot (9B) of Form I.

[0019] Figure 10. The XRD scan of five batches of Form I.

[0020] Figure 11. The XRD scans of Form VI (bottom), Form I (top), as a standard, and the form resulting from exposing Form VI to hot water.

DETAILED DESCRIPTION

[0021] The present invention is directed to isolated crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, which can exist in six different forms, an anhydrous form and four different hydrated or alcoholated forms. As used herein the term "isolated" means that more than 50% of the crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile present is one of Forms I, II, III, IV, V and VI and more preferably at least 70% to 90% of the crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile present is in one of Forms I, II, III, IV, V and VI.

[0022] Form I is a monohydrate and is more stable than the other polymorph forms. It gives substantially Pattern A when scanned by XRD as shown in Figs. 1 and 10. Form I generally does not lose water when exposed to 0% relative humidity for 10 days, or when heated to 90°C for over 100 hours. Form I is not hygroscopic, as it generally only gains about 0.52% weight when subjected to about 90% relative humidity, as shown by the dynamic vapor sorption plot in Fig. 2. Form I also possesses the highest transition temperature of all the hydrated forms.

[0023] Form II is also a monohydrated form as determined by Karl Fisher analysis and when scanned by XRD gives substantially Pattern B shown in Figs.

Substitute Sheet

-5-

1 and 5. Form III is a monoisopropyl alcoholate as determined by GLC and NMR. Form IV is likely a hydrated polymorph, though its structure is unclear. When scanned by XRD, Forms III and IV, give substantially Patterns C and D, as shown in Figs. 6 and 7, respectively. Form VI is a methanolate form and gives substantially XRD Pattern F, as shown in Fig. 11.

[0024] Forms II, III, IV and Form VI can all be transformed into Form I by treatment with water, e.g. by heating in water. The water may be at room temperature. The water may be heated to at least about 90°C, and as high as at least about 95°C.

[0025] Form V is the anhydrous form, producing substantially Pattern E in Figs. 1 and 8 when scanned by XRD, and has the highest transition temperature of all the polymorphic forms, i.e., about 148°C. It is also readily converted to Form I by treatment with heated water. The water is heated to at least about 90°C, and more preferably is heated to at least about 95°C. In addition, Form V can be converted into a hydrated Form II by treatment with water at room temperature over a period of 2 months, as shown by differential scanning calorimetry and thermogravimetric analysis in Figs. 3A and 3B. This hydrated form is different from either Form I or V, as shown by the XRD scan in Fig. 4. For this reason Form I is viewed as the more stable form, even though Form V has the higher transition temperature.

[0026] Shown in Table 1 are 2θ angles from the x-ray diffraction patterns of Forms II, III, IV and V. It should be understood that at least one of these peaks must be present in a given form, and preferably at least a majority of the listed peaks will be present for a given form. In a most preferred embodiment all the peaks are present for a given form, although one skilled in the art will recognize that whether all the peaks are observed for a given form may be highly dependent on the concentration level of the form.

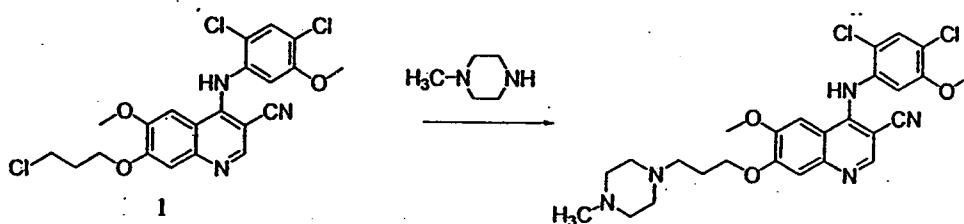
30%, 52.5%, 75% and 90%, with the sample exposed for 3 hours at each RH for two full cycles.

[0037] Transition temperatures and heat flow for the various forms, including the plot shown in Figs. 3A and 9A, was determined using a Perkin Elmer differential scanning calorimeter. The conditions were a 20mL/minute nitrogen gas purge, a scan range of 25°C to 300°C, and a scan rate of 10°C/minute.

[0038] Pure, crystalline solids have a characteristic transition temperature, the temperature at which point the substance changes state, in the present case the solid transitions to a liquid. The transition between the solid and the liquid is so sharp for small samples of a pure substance that transition temperatures can be measured to 0.1°C. Because it is difficult to heat solids to temperatures above their transition temperatures, and because pure solids tend to transition over a very small temperature range, transition temperatures are often used to help identify compounds. Measurements of the transition temperature of a solid can also provide information about the purity of the substance. Pure, crystalline solids transition over a very narrow range of temperatures, whereas mixtures transition over a broad temperature range. Mixtures also tend to transition at temperatures below the transition temperatures of the pure solids.

[0039] The crystalline compounds of the present invention may be provided orally, by intralesional, intraperitoneal, intramuscular or intravenous injection; infusion; liposome-mediated delivery; topical, nasal, anal, vaginal, sublingual, urethral, transdermal, intrathecal, ocular or otic delivery. In order to obtain consistency in providing the compound of this invention it is preferred that a compound of the invention is in the form of a unit dose. Suitable unit dose forms include tablets, capsules and powders in sachets or vials. Such unit dose forms may contain from 0.1 to 300 mg of a compound of the invention and preferably from 2 to 100 mg. Still further preferred unit dosage forms contain 50 to 150 mg of a compound of the present invention. The crystalline compounds of the present invention can be administered orally. Such compounds may be administered from 1 to 6 times a day, more usually from 1 to 4 times a day. The effective amount will be known to one of skill in the art; it will also be dependent

Scheme 1



DETAILED DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0051] Figure 1. The XRD scans of five different polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile. The crystalline monohydrate, Form I, is shown as Pattern A, while the crystalline anhydrous form, Form V, is shown as Pattern E. Patterns B, C and D are from three other polymorphs of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile, or mixture of polymorphs, which have not been fully characterized.

[0052] Figure 2. This is a dynamic vapor sorption plot which shows that 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate, Form I, gained only 0.52% from 0%RH to 90%RH. Therefore, this form must be considered non-hydroscopic.

[0053] Figures 3A and 3B. This is a differential scanning calorimeter (DSC) plot (3A) and a thermogravimetric analysis (TGA) plot (3B) of Form V after suspension in water for two months and ten days at room temperature. The low transitioning temperature shown in the DSC and the rapid dehydration shown in the TGA indicates that after suspension in water for two months and ten days indicates that the anhydrate has hydrated to a metastable hydrate crystal form.

[0054] Figure 4. XRD scans of Form I, Form V and Form V after it was suspended in water for two months and ten days at room temperature, which shows that the metastable hydrate which results from this exposure has a different structure than either Form I or Form V.

[0055] Figure 5. An XRD scan of two different batches of Form II, which is a crystalline monohydrate of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazyinyl)propoxy]-3-quinoline carbonitrile.

[0056] Figure 6. An XRD scan of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazyinyl)propoxy]-3-quinoline carbonitrile in Form III.

[0057] Figure 7. An XRD scan of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazyinyl)propoxy]-3-quinoline carbonitrile in Form IV.

[0058] Figure 8. An XRD scan of the anhydrous crystalline form of 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperazyinyl)propoxy]-3-quinoline carbonitrile, Form V.

[0059] Figures 9A and 9B. This is a DSC plot (9A) and a TGA plot (9B) of Form I. The DSC plot shows that Form I has a transitioning range of about 108°C to 120°C. The TGA plot evidences that Form I is a monohydrate since it shows that there is approximately a 3.5% loss of weight upon heating to 150°C.

[0060] Figure 10. An XRD scan of five batches of crystalline 4-[(2,4-dichloro-5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3-(4-methyl-1-piperaziny)propoxy]-3-quinolinecarbonitrile monohydrate in Form I.

[0061] Figure 11. XRD scans of Form VI (bottom), Form I (top), and the form resulting from heating Form VI in water (middle). Thus, it is shown that Form VI can be converted from into Form I by exposure to water, like Forms II, III, IV and V.

[0062] This invention will be more fully described in conjunction with the following specific example, which should not to be construed as limiting the scope of this invention.

01997.039900.PC
INTERNACIONAL

SOLICITUD DE PATENTE

5 EN LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
 COMO LA OFICINA RECEPTORA (RO/US)

En re Solicitud de:)
 : Funcionario Autorizado:
 Sigfried Hostad
 WYETH)
 : Unidad Técnica de Grupo: N/A
 Solicitud de Patente)
 :
 internacional No.)
 :
 PCT/US2006/025160)
 :
 Presentada: Junio 28, 2006)
 :
 Para: FORMAS CRISTALINAS DE)
 4-[(2,4-DICLORO-5-)
 METOXIFENIL)AMINO]-6-)
 METOXI-7-[3-(4-METIL-1-)
 PIPERAZINIL) PROPOXI]-3-)
 QUINOLINOCARBONITRILO Y : Septiembre 18, 2006
 MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN

Casilla de Correo PCT
 Comisionado para Patentes

10 P.O. Box 1450
 Alexandria, VA 22313-1450

RESPUESTA A UNA INVITACIÓN A CORREGIR DEFECTOS

EN LA SOLICITUD INTERNACIONAL

15

Señor: Esta es una respuesta a la Invitación a Corregir
 Defectos en la Solicitud Internacional de fecha de

correspondencia Agosto 17, 2006, en el caso identificado anteriormente

Se adjuntan once (11) hojas de reemplazo (Fig 1-11) que
5 remedia las deficiencias anotadas en el Anexo C1 a la
Invitación a Corregir Defectos en la Solicitud Internacional.

Número de etiqueta de correspondencia "Correo Expreso" EV
095156495

10 Fecha de Depósito Septiembre 18, 2006

Por medio de la presente certifico que este documento o
tarifa están siendo depositadas con el Servicio "Oficina
Postal de Correo Expreso al Destinatario" del Servicio Postal
de los Estados Unidos según el 37 CFR 1.10 en la fecha
15 indicada anteriormente y se dirige a: "Comisionado para
Patentes, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

PETER SAXON

(Escriba o imprima el nombre de la persona que envía la
tarifa o el documento por correo)

20 PETER SAXON

(Firma de la persona que envía la tarifa o el documento por
correo)

Fecha de la Firma Septiembre 18, 2006

25

También se adjuntan cinco (5) hojas sustitutas para las páginas 3, 4, 5, 9, 14, y 15. EL único cambio hecho fue cambiar referencias a las Figuras 3 y 9 a las Figuras 3A y 3B y a las Figuras 9A y 9B, de tal forma que el texto de la especificación es consistente con la etiqueta cambiada de los nuevos dibujos.

El Agente del Solicitante abajo firmante puede ser contactado en nuestra oficina de Nueva York por teléfono al (212) 218-2100. Toda la correspondencia debe continuar para ser dirigida a nuestra dirección listada adelante.

Cordialmente,

15

(aparece firma ilegible)

Abogado para los
Solicitantes

Peter Saxon, Esq.

20

No. de Registro: 24,947

FITZPATRICK, CELLA, HARPER & SCINTO

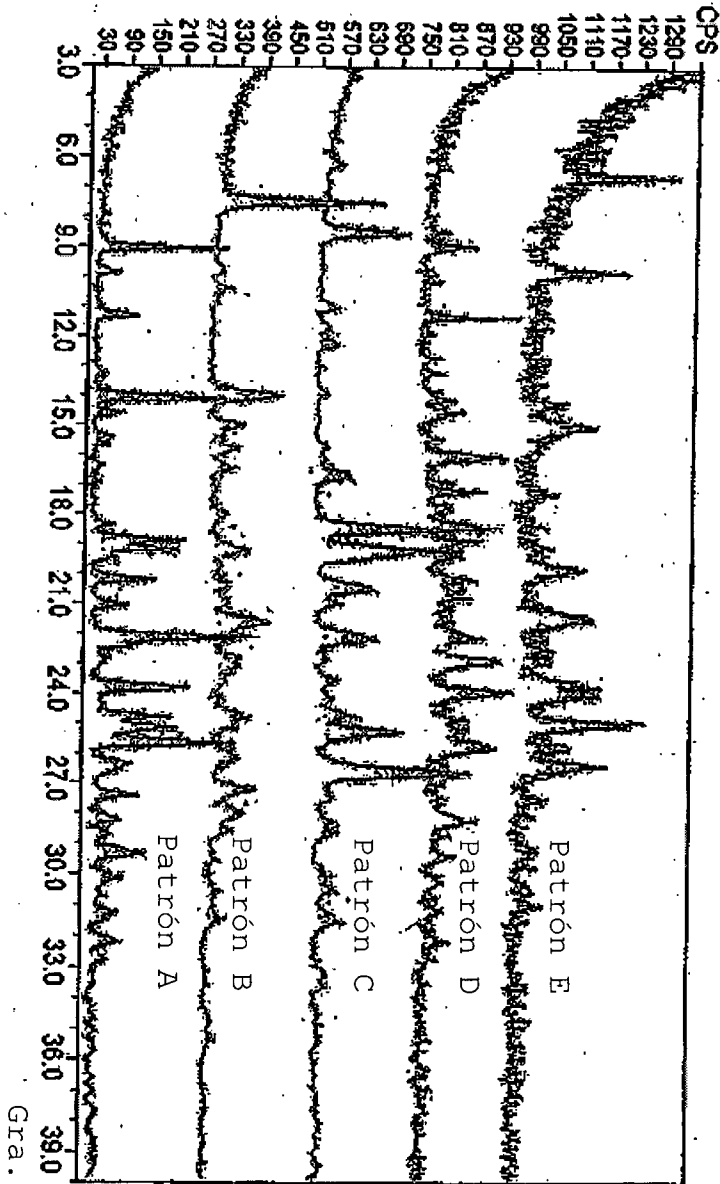
30 Rockefeller Plaza

Nueva York, Nueva York 10112-3801

25 Facsímile: (212) 218-2200

HOJA SUSTITUTA
1 DE 11

FIG. 1



5

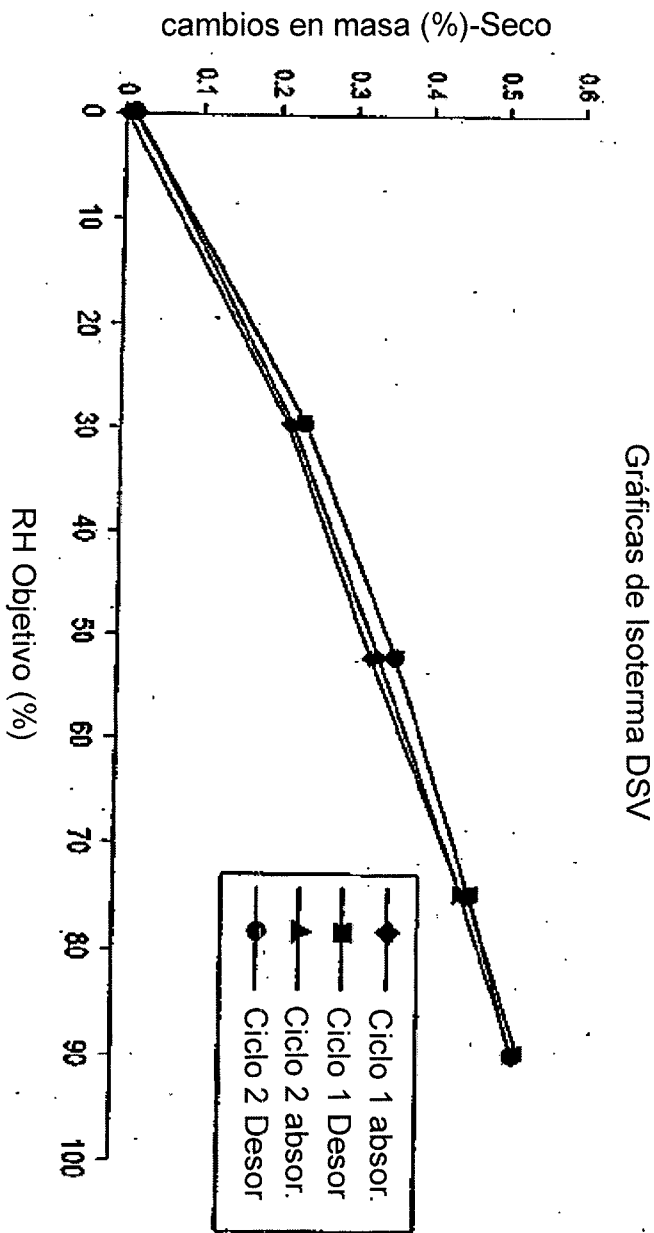


FIG. 2

10

15

20

25

HOJA SUSTITUTA
3 DE 11

FIG. 3A

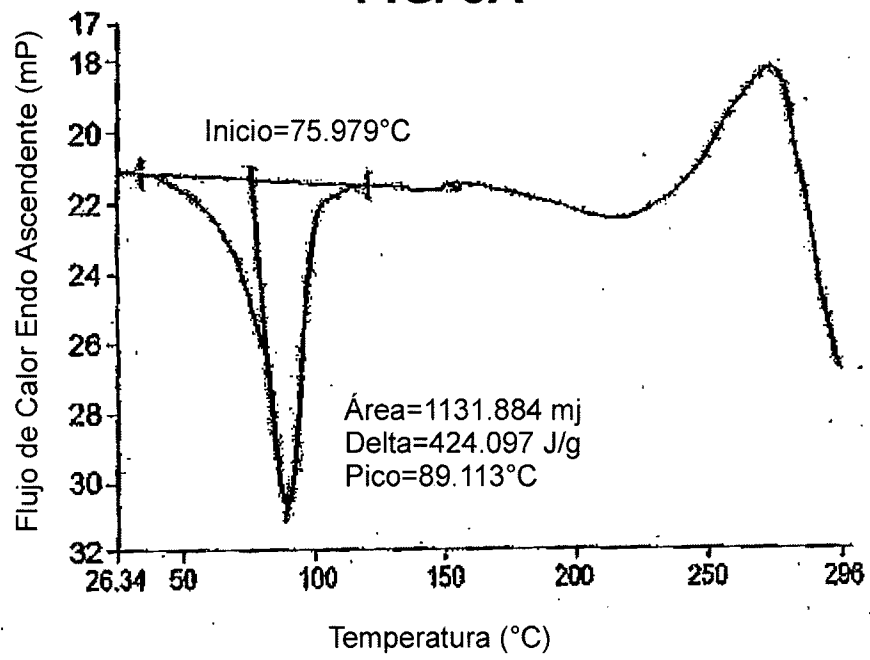
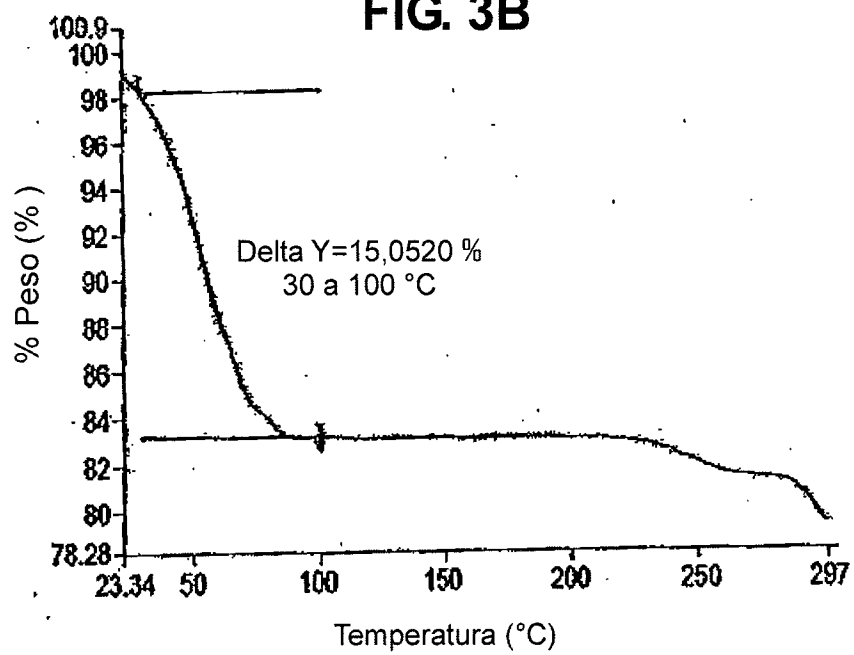
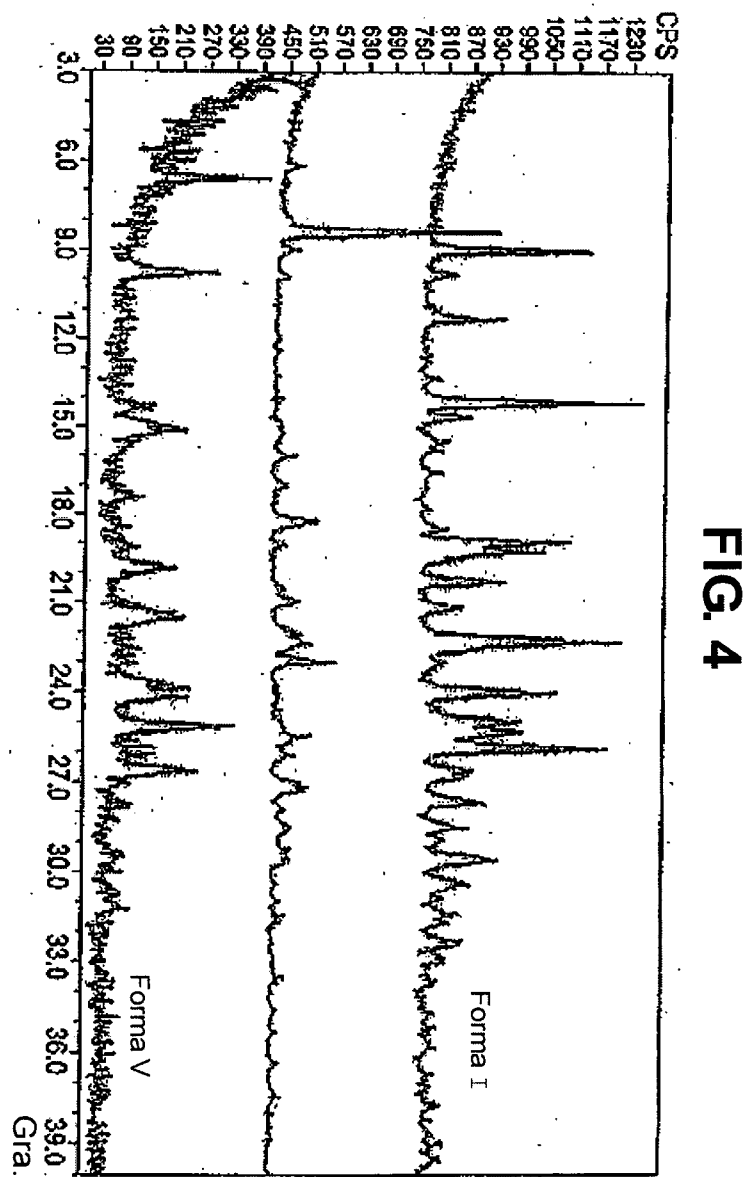


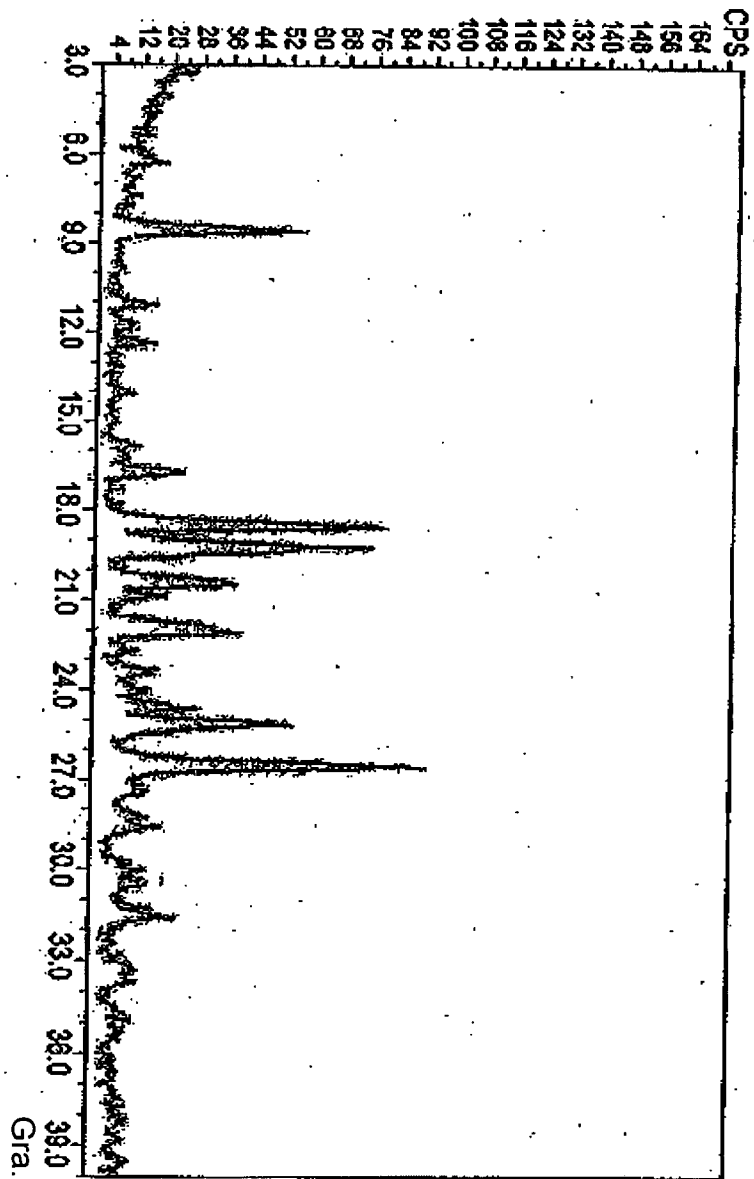
FIG. 3B





HOJA SUSTITUTA
6 DE 11

FIG. 6



HOJA SUSTITUTA
8 DE 11

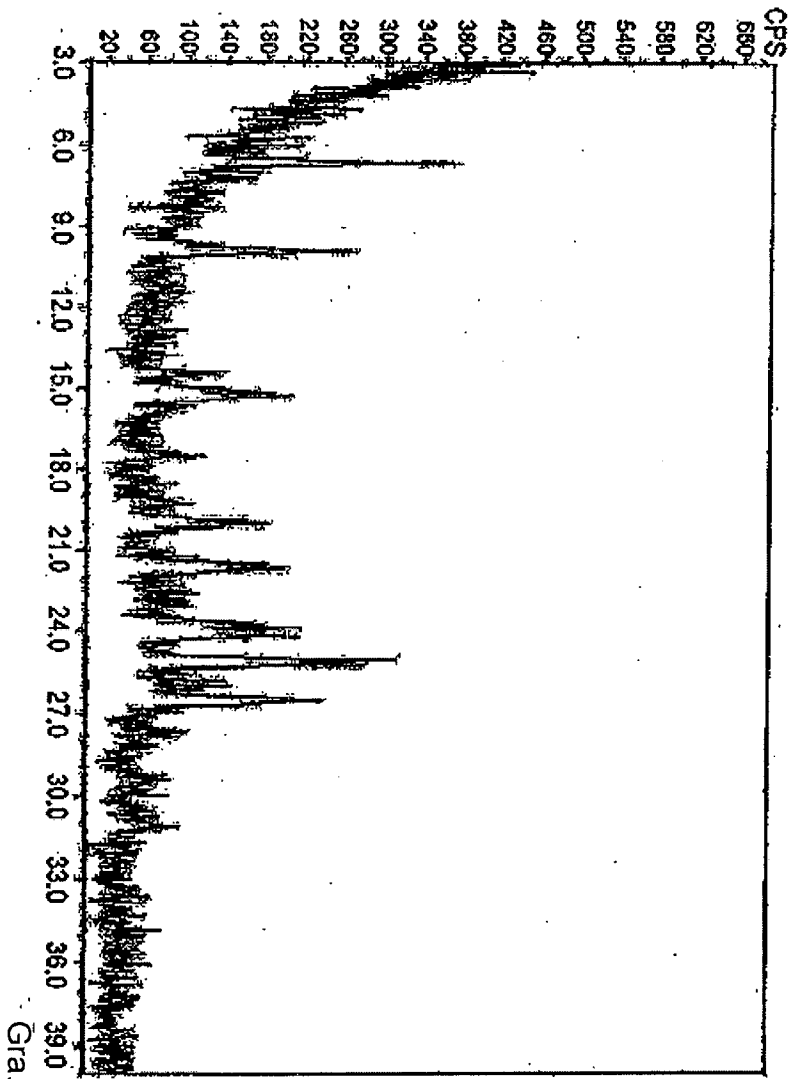


FIG. 9A

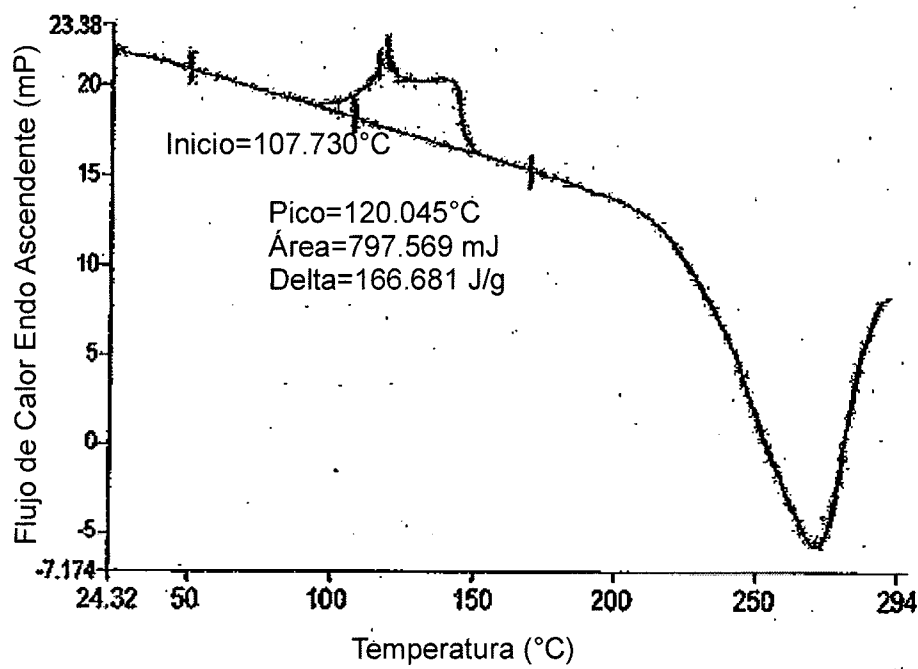
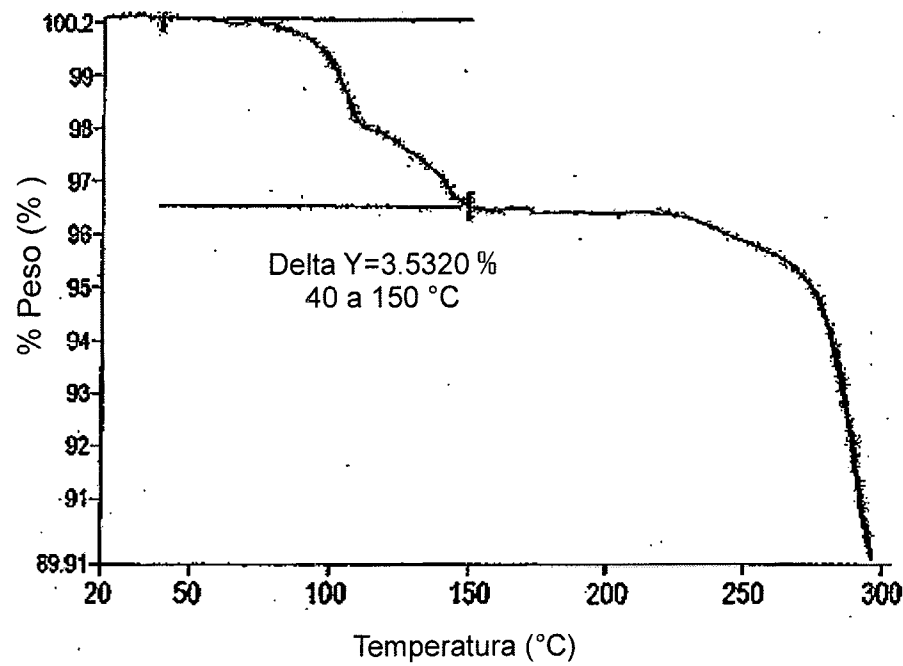


FIG. 9B



HOJA SUSTITUTA
10 DE 11

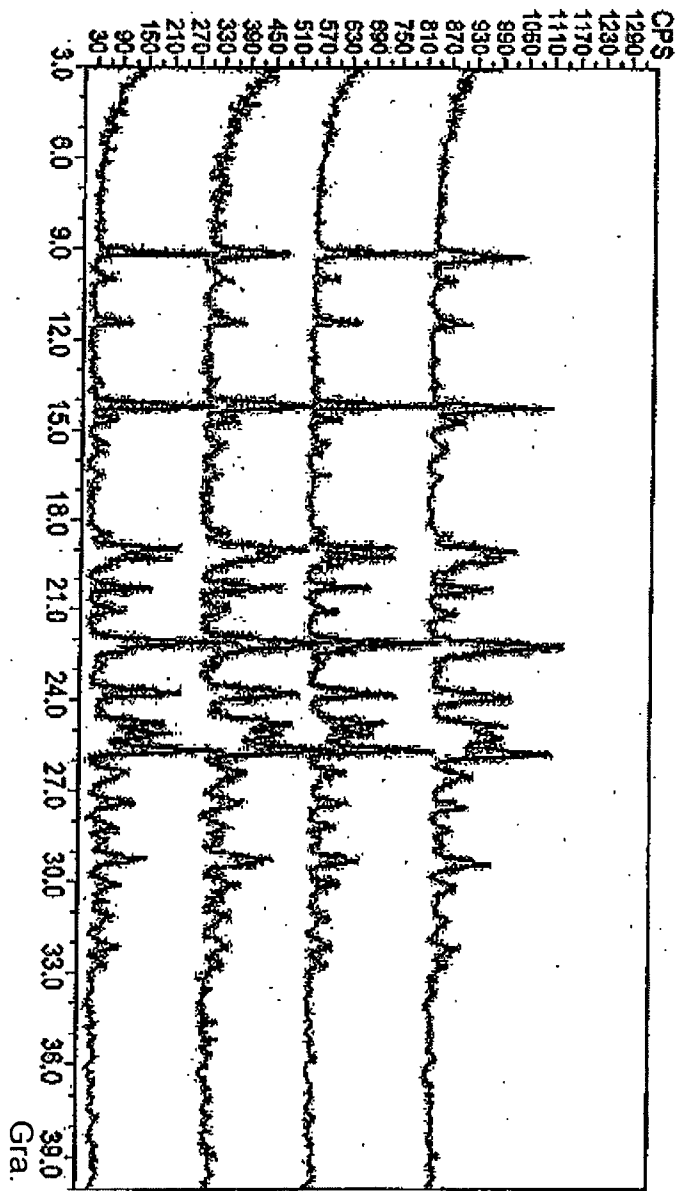


FIG. 10

HOJA SUSTITUTA
11 DE 11

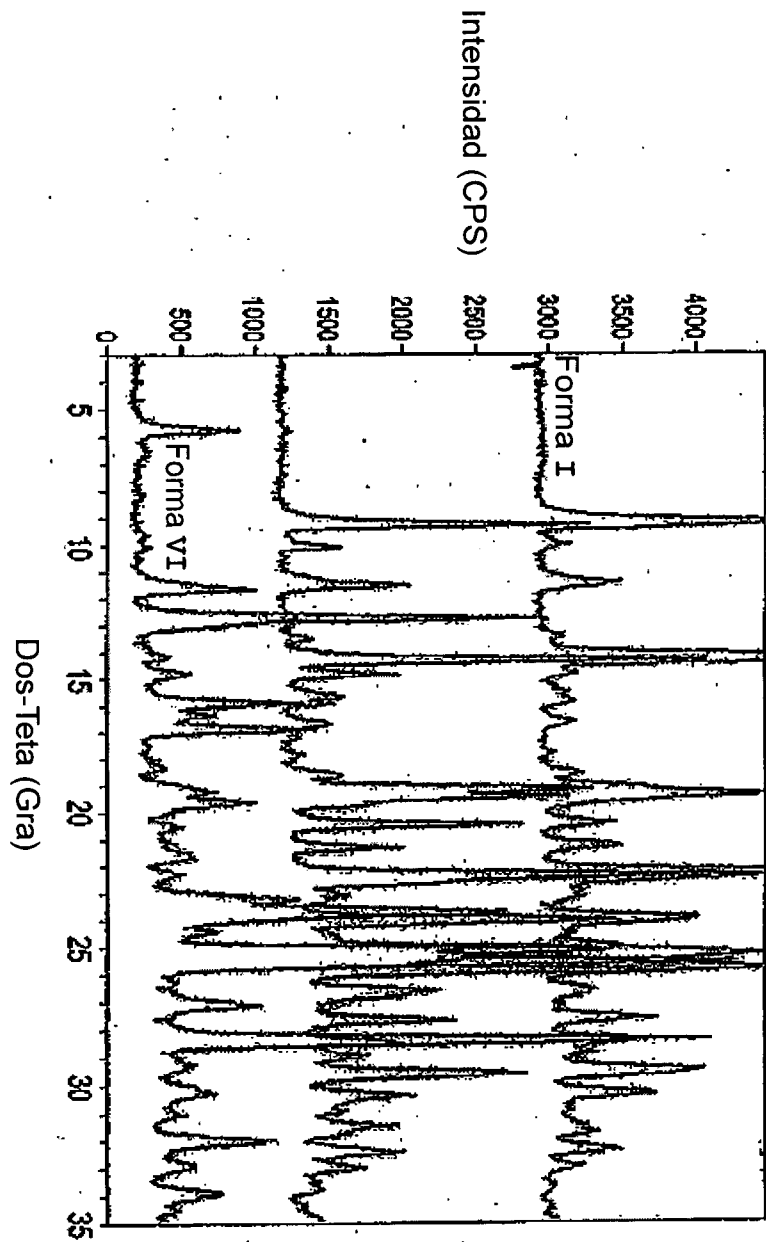


FIG. 11

HOJA SUSTITUTA

3

5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-
5 piperazinil) propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo cristalino
presente es una de las formas seleccionadas.

Esta invención también se dirige a métodos para preparar
formas cristalinas de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-
10 metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil) propoxi]-3-
quinolinocarbonitrilo, que incluyen el monohidrato,
alcoholatos, y mezclas de ambos. Un método para preparar
monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-
7-[3-(4-metil-1-piperazinil) propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo
15 (Forma I) comprende la etapa de tratar 4-[(2,4-dicloro-5-
metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-
piperazinil) propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, conocido aquí
como Forma V, con agua caliente. Otro método para preparar
monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-
20 7-[3-(4-metil-1-piperazinil) propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo
(Forma I) comprende la etapa de convertir otros polimorfos de
4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil) amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-
1-piperazinil) propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, que tiene un
patrón de difracción de rayos X sustancialmente igual como
25 uno de los Patrones B, C, D y F, como se muestra en las
Figuras 1 y 11, mediante tratamiento con agua. El agua se
puede calentar o en una temperatura en donde ninguna fuente
de calor o fuente de frío se aplique, en cuyo caso el agua
podría estar a temperatura ambiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Las exploraciones XRD de cinco polimorfos diferentes de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-
5 7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo.

Figura 2. Una gráfica de isoterma de absorción de vapor dinámica de la Forma I.

10 Figura 3A. y 3B. Una gráfica de calorimetría de exploración diferencial (3A) y una gráfica de análisis termogravimétrico (3B) de la Forma V después de suspensión en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente.

15 Figura 4. Exploraciones XRD de la Forma I, Forma V y el hidrato metaestable creado después que la Forma V se deja suspendida en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente.

HOJA SUSTITUTA

4

Figura 5. La exploración XRD de dos tandas de la Forma
5 II.

Figura 6. La exploración XRD de la Forma III.

Figura 7. Exploración XRD de la Forma IV.
10

Figura 8. Exploración XRD de la Forma V.

Figura 9A. y 9B. Una gráfica de calorimetría de
exploración diferencial (9A) y una gráfica de análisis
15 termogravimétrico (9B) de la Forma I.

Figura 10. La exploración XRD de cinco tandas de la
Forma I.

Figura 11. Exploraciones XRD de la Forma VI (inferior),
20 Forma I (superior), como un estándar, y la Forma resultante
de la Forma VI expuesta a agua caliente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25

La presente invención se dirige a 4-[(2,4-dicloro-5-
metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-
piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo cristalino
aislado, que puede existir en seis formas diferentes, una

forma anhidra y cuatro formas alcoholatadas o hidratadas. Como se utiliza aquí el término "aislado" significa que más del 50% del 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo

5 cristalino presente es una de las Formas I, II, III, IV, V y IV y más preferiblemente por lo menos 70% a 90% de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo cristalino presente es una de las Formas I, II, III, IV, V y IV.

10

La Forma I es un monohidrato y es más estable que las otras formas polimorfas. Esto sustancialmente le da un Patrón A cuando se explora por XRD como se muestra en las Figuras 1 y 10. La Forma I generalmente no pierde agua cuando se expone
15 a 0% de humedad relativa durante 10 días, o cuando se calienta a 90° C durante más de 100 horas. La Forma I no es higroscópica, ya que esta gana generalmente aproximadamente 0.52% en peso cuando se somete a aproximadamente 90% de humedad relativa, como se muestra por la gráfica de absorción
20 de vapor dinámica en la Figura 2. La Forma I también posee la más alta transición de temperatura de todas las formas hidratadas.

La Forma II también es una forma monohidratada como se
25 determina por el análisis Kart Fisher y cuando se explora por XRD da sustancialmente el Patrón B mostrado en las Figuras

HOJA SUSTITUTA

5

1 y 5. La Forma III es un alcoholato monoisopropílico
5 como se determina por GLC y RMN. La Forma IV es probablemente
un polimorfo hidratado, aunque su estructura no es clara.
Cuando se explora por XRD, las Formas III y IV, dan
sustancialmente Patrones C y D, como se muestra en las
Figuras 6 y 7, respectivamente. La Forma VI es una forma de
10 metanolato y da sustancialmente el Patrón XRD F, como se
muestra en la Figura 11.

Las Formas II, III, IV, y VI pueden ser todas
transformadas en la Forma I mediante tratamiento con agua,
15 por ejemplo al calentar en agua. El agua puede estar a
temperatura ambiente. El agua se puede calentar a por lo
menos aproximadamente 90° C, y tan alto como por lo menos
aproximadamente 95° C.

20 La Forma V es la forma anhidra, que produce
sustancialmente el Patrón E en las Figuras 1 y 8 cuando se
explora por XRD, y tiene la temperatura de transición más
alta de todas las formas polimórficas, es decir
aproximadamente 148° C. Esta también se convierte fácilmente
25 a la Forma I mediante tratamiento con agua caliente. El agua
se calienta a por lo menos aproximadamente 90° C, y más
preferiblemente se calienta a por lo menos 95° C.
Adicionalmente, la Forma V se puede convertir en una Forma II
hidratada por tratamiento con agua a temperatura ambiente

durante un periodo de 2 meses, como se muestra por calorimetría de exploración diferencial y análisis termogravimétrico en las Figura 3A y 3B. Esta forma hidratada es diferente de la Forma I o V, como se muestra por exploración XRD en la Figura 4. Por esta razón la Forma I se ve como la forma más estable, aunque la Forma V tiene la mayor temperatura de transición.

En la Tabla 1 se muestran los ángulos 2θ de los patrones de difracción de rayos X de las Formas II, III, IV, y V. Se debe entender que por lo menos uno de estos picos debe estar presente en una forma dada, y preferiblemente por lo menos una mayoría de los picos aislados estarán presentes para una forma dada. En una modalidad más preferida todos los picos están presentes para una forma dada, aunque un experto en la técnica reconocerá que si todos los picos se observan para una forma dada pueden ser altamente dependientes del nivel de concentración de la forma.

HOJA SUSTITUTA

9

30%, 52.5%, 75% y 90%, con una muestra expuesta durante
5 3 horas en cada RH para dos ciclos completos.

Las temperaturas de transición y el flujo de calor para
las varias formas, incluyendo la gráfica mostrada en las
Figuras 3A y 9A, se determina utilizando calorimetría de
10 exploración diferencial. Las condiciones son una purga de gas
de nitrógeno de 20mL/minuto, un rango de exploración de 25° C
a 300° C, y una tasa de exploración de 10° C/minuto.

Los sólidos cristalinos tienen una temperatura de
15 transición característica, la temperatura en cuyo punto la
sustancia cambia de estado, en el caso presente las
transiciones sólidas a un líquido. La transición entre un
sólido y el líquido es tan repentino para muestras pequeñas
de una sustancia pura que las temperaturas de transición se
20 pueden medir a 0.1° C. Debido a que es difícil calentar
sólidos a temperaturas por encima de su temperatura de
transición, y en razón a que los sólidos puros tienden a
transición sobre un rango de temperatura muy pequeño, las
temperaturas de transición son a menudo utilizadas para
25 ayudar a identificar compuestos. Las mediciones de la
temperatura de transición de un sólido también pueden
proporcionar información a cerca de la pureza de la
sustancia. La transición de sólidos cristalinos puros
transcurre en un rango muy angosto de temperaturas, mientras

que la transición de las mezclas ocurre en un amplio rango de temperaturas. Las mezclas también tienden a transición a temperaturas por debajo de las temperaturas de transición de los sólidos puros.

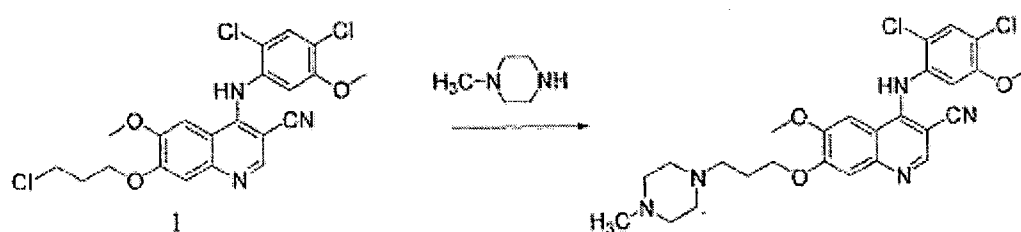
5

Los compuestos cristalinos de la presente invención se pueden proporcionar oralmente, mediante inyección intralesional, intraperitoneal, intramuscular, o intravenosa; infusión; suministro mediado por liposoma; tópica, nasal, anal, vaginal, sublingual, ureteral, transdérmica, intratecal, ocular o suministro ótico. Con el fin de obtener consistencia en suministrar el compuesto de esta invención se prefiere que un compuesto de esta invención este en la forma de una dosis unitaria. Formas de dosis unitarias adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, y polvos en bolsas o frascos. Tales formas de dosis unitarias pueden contener de 0.1 a 300 mg de un compuesto de la invención y preferiblemente de 2 a 100 mg. Formas de dosificación unitaria todavía más preferidas contienen 50 a 150 mg de un compuesto de la presente invención. Los compuestos cristalinos de la presente invención se pueden administrar oralmente. Tales compuestos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, más usualmente de 1 a 4 veces al día. La cantidad efectiva reconocerá por el experto en la técnica; también dependerá

25

Esquema 1

5



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Las exploraciones XRD de cinco polimorfos diferentes de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo. El monohidrato cristalino, Forma I, se muestra como el Patrón A, mientras que la forma anhidra cristalina, Forma V, se muestra como el Patrón E. Los Patrones B, C y D son de tres otros polimorfos de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, o mezclas de polimorfos, que no se han caracterizado completamente.

Figura 2. Esta es una gráfica de adsorción de vapor dinámica que muestra que el monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo, Forma I, solo gana 0.52% de 0% RH a 90% RH. Por lo tanto, ésta forma se debe considerar no hidroscópica.

Figura 3A y 3B. Esta es una gráfica de calorimetría de exploración diferencial (DSC) (3A) y una gráfica de análisis termogravimétrico (TGA) (3B) de la Forma V después de suspensión en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente. La baja temperatura de transición mostrada en el DSC y la rápida deshidratación mostrada en el TGA indica que después de la suspensión en agua durante dos meses y diez días indica que el anhidrato tiene hidratado a una forma de cristal de hidrato metaestable.

10

Figura 4. Las exploraciones XRD de la Forma I, Forma V y Forma V después que ésta se ha suspendido en agua durante dos meses y diez días a temperatura ambiente, que muestra que el hidrato metaestable que resulta de esta exposición tiene una estructura diferente que la Forma I o Forma V.

15

HOJA SUSTITUTA

15

Figura 5. Una exploración XRD de dos tantas diferentes
5 de la Forma II, que es un monohidrato cristalino de 4-[(2,4-
dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-
piperazinil)propoxi]-3-quinolino carbonitrilo.

Figura 6. Una exploración XRD de carbonitrilo cristalino
10 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-
1-piperazinil)propoxi]-3-quinolino en la Forma III.

Figura 7. Una exploración XRD de carbonitrilo cristalino
4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-
15 1-piperazinil)propoxi]-3-quinolino en la Forma IV.

Figura 8. Una exploración XRD de la forma cristalina
anhidra de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-
[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolina carbonitrilo,
20 Forma V.

Figura 9A y 9B. Este es un gráfico DSC (9A) y un gráfico
TGA (9B) de Forma I. El gráfico DSC muestra que la Forma I
tiene un rango de transición de aproximadamente 108° C a 120°
25 C. El gráfico TGA evidencia que la Forma I es un monohidrato
en razón a que este muestra que hay aproximadamente un 3.5%
de pérdida de peso luego de calentar a 150° C.

Figura 10. Una exploración XRD de cinco tandas de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo cristalino en Forma I.

5

Figura 11. Exploraciones XRD de la Forma VI (inferior), Forma I (superior), y la forma que resulta a partir de calentar la Forma VI en agua (tibia). Así, se muestra que la Forma VI se puede convertir en la Forma I por exposición al
10 agua, como las Formas II, III, IV y V similares.

Esta invención será más completamente descrita en conjunto con el siguiente ejemplo específico, que podía no ser constituido como limitante del alcance de la invención.

01997039900.PC

DFG
MPC#I 31.107
VMS
9/27/06

RECEIVED

2006 SEP 27 A 7 24
PCT
FITZPATRICK, CELLA, HARPER & SCINTO

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MANDRA, Raymond, R.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
30 Rockefeller Plaza
New York, NY 10112-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 18 September 2006 (18.09.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 01997.039900	
International application No. PCT/US2006/025160	
International filing date (day/month/year) 28 June 2006 (28.06.2006)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 July 2005 (01.07.2005)

Applicant

WYETH et al

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 July 2005 (01.07.2005)	60/696,381	US	21 August 2006 (21.08.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Dorothee Mülhausen
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01997.039900	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/025160	International filing date (day/month/year) 28/06/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/07/2005
Applicant WYETH		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/025160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/54 A61K31/4709

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/047259 A (WYETH CORP [US]; BOSCHELLI FRANK [US]; GOLAS JENNIFER MICHELE [US]; AR) 26 May 2005 (2005-05-26) Page 6, line 29, page 7, line 8, page 5, line 16; claim 15; example 1 -----	1-5, 12-18, 23-28
X	WO 03/093241 A (WYETH CORP [US]; BOSCHELLI DIANE HARRIS [US]; WANG YANONG DANIEL [US];) 13 November 2003 (2003-11-13) page 23, lines 1-4; example 50 -----	1-5, 12-14, 16, 17, 23-28
X	WO 2005/019201 A (WYETH CORP [US]; WIGGINS SUTHERLAND KAREN [US]; FEIGELSON GREGG BRIAN) 3 March 2005 (2005-03-03) example 45 -----	1-5, 23-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

25 October 2006

Date of mailing of the international search report

03/11/2006

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

Von Daacke, Axel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/025160

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005047259	A	26-05-2005	AU 2003291245 A1	06-06-2004
WO 03093241	A	13-11-2003	AT 302191 T	15-09-2005
			AU 2003231162 A1	17-11-2003
			BR 0309712 A	15-02-2005
			CA 2483529 A1	13-11-2003
			CN 1665787 A	07-09-2005
			DE 60301350 D1	22-09-2005
			DE 60301350 T2	23-03-2006
			EP 1499594 A1	26-01-2005
			ES 2243903 T3	01-12-2005
			HK 1070358 A1	04-11-2005
			JP 2005529907 T	06-10-2005
			MX PA04010664 A	25-01-2005
			NZ 536141 A	31-03-2006
WO 2005019201	A	03-03-2005	AU 2004267061 A1	03-03-2005
			CA 2535385 A1	03-03-2005
			CN 1835923 A	20-09-2006
			EP 1660453 A2	31-05-2006
			MX PA06001590 A	19-05-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/025160

International filing date (day/month/year)
28.06.2006

Priority date (day/month/year)
01.07.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D215/54 A61K31/4709

Applicant
WYETH

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

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

FILE NO. 01997039900.PC
ATTORNEY DPG
DUE DATE 5/1/07
DOCKETED WMS 11/9/06

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4165

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Von Daacke, Axel

Telephone No. +49 89 2399-8286



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	6-11,19-22
	No: Claims	1-5,12-18,23-28
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-28
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-28
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO 2005/047259 A (WYETH CORP [US]; BOSCHELLI FRANK [US]; GOLAS JENNIFER MICHELE [US]; AR) 26 May 2005 (2005-05-26)

D2: WO 03/093241 A (WYETH CORP [US]; BOSCHELLI DIANE HARRIS [US]; WANG YANONG DANIEL [US];) 13 November 2003 (2003-11-13)

D3: WO 2005/019201 A (WYETH CORP [US]; WIGGINS SUTHERLAND KAREN [US]; FEIGELSON GREGG BRIAN) 3 March 2005 (2005-03-03)

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The novelty of the claimed object has not been established in an appropriate manner. In particular, the subject-matter of Claims 1-5, 12-18 and 23-28 appears anticipated by D1-D3 (Article 33(2) PCT). All documents disclose solid forms of the compound according to Claim 1. As the experimental conditions disclosed in D1-D3 include the use of aqueous solutions, it is not excluded that one or more of the claimed, optionally hydrate forms have already been formed as crystals. See in particular D3, page 39, line 17: "The crystalline solid". D1 and D2 disclose also pharmaceutical compositions which may include pharmaceutically acceptable salts such as acetic acid salts and additionally i.a. sugar or detergents.

The conversion of anhydrous polymorphs to the monohydrate by treatment with water (Claims 6-11) and some compositions (Claims 19-22) are considered as novel in view of D1-D3.

3. INVENTIVE STEP

The existence of polymorphous forms of chemical compounds and two component systems thereof such as salts, hydrates, solvates etc. is well known in the art. Due to

different physical properties, e.g. concerning storage stability or solubility characteristics, such polymorphs are of interest particularly in the pharmaceutical field. It is thus not surprising that different polymorphs do also exist for the present compound and/or its two component systems. The presence of polymorphous forms of the present quinoline derivative and its monohydrate per se can thus not be regarded as inventive (Art. 33(3) PCT). An inventive step may only be considered for a surprising or unexpected effect in view of the closest prior art (D1-D3). In the present case, it is not convincingly demonstrated that the different forms as claimed exhibit in fact such an unexpected effect.

It should be noted that such an effect should be demonstrated for each different form as claimed. For the time being, an inventive step cannot be acknowledged for the whole claimed object. The conversion of anhydrous forms to the monohydrate by treatment with water is regarded as a trivial process. Pharmaceutical compositions containing cellulose or sugar etc. are also well known in the pharmaceutical field and do thus not seem to generate themselves an inventive step in the present case, either.

Moreover, if one or more claimed polymorphs are already known (see paragraph 1 above) the other forms should probably be seen as non-unitary inventions according to Rule 13(1) and (2) PCT.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

No objection.

VIII CERTAIN OBSERVATIONS (CLAIMS)

Claims 1 and 2 refer to a specific crystalline form, i.e. to a single species. The characterisation by XRPD data is considered as insufficient as not the entire spectrum is described or referred to (Article 6 PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:

RAYMOND R. MANDRA
FITZPATRICK, CELLA, HARPER & SCINTO
30 ROCKEFELLER PLAZA
NEW YORK, NEW YORK 10112-3801

INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN
THE INTERNATIONAL APPLICATION

(PCT Articles 3(4)(i) and 14(1) and Rule 26)

Date of mailing (day/month/year) 17 Aug 2006	
Applicant's or agent's file reference 01997.039900	REPLY DUE within 1 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/US2006/025160	International filing date (day/month/year) 28 Jun 2006
Applicant WYETH	

1. ☒ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the international application as filed, the defects specified on the attached:

- ☐ Annex A
☐ Annex B1 (text matter of the international application as filed)
☒ Annex C1 (drawings of the international application as filed)

2. ☐ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the translation of the international application furnished under Rule 12.3 or 12.4, the defects specified on the attached:

- ☐ Annex A
☐ Annex B2 (text matter of the translation of the international application)
☐ Annex C2 (drawings of the translation of the international application)

Additional observations (if necessary):

FILE NO. 01997.039900.Pc
ATTORNEY DFS
DUE DATE 9/17/06
DOCKETED vmb 8/28/06

HOW TO CORRECT THE DEFECTS?

Correction must be submitted by filing a replacement sheet embodying the correction and a letter accompanying the replacement sheet, which shall draw attention to the difference between the replaced sheet and the replacement sheet. A correction may be stated in a letter only if it is of such a nature that it can be transferred from the letter to the record copy without adversely affecting the clarity and direct reproducibility of the sheet onto which the correction is to be transferred (Rule 26.4).

ATTENTION

Failure to correct the defects will result in the international application being considered withdrawn by this receiving Office (see Rule 26.5 for further details).

A copy of this invitation and any attachments has been sent to the International Bureau

☒ and the International Searching Authority

Name and mailing address of the receiving Office Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer Sigfried Hostad Telephone No. 703-308-9290 EX 126
---	--

Form PCT/RO/106 (January 2004)

This receiving Office has found that, with regard to the presentation of the drawings of the international application as filed, the physical requirements are not complied with to the extent that compliance therewith is necessary for:

1. ☒ reasonably uniform international publication (Rules 11 and 26.3(a)(i)) (*defects to be specified*):

Sheets containing drawings:

- a. ☐ the sheets do not admit of direct reproduction
- b. ☐ the sheets are not free from creases, cracks, folds
- c. ☐ one side of the sheets is not left unused
- d. ☐ the paper of the sheets is not flexible/strong/white/smooth/non-shiny/durable
- e. ☐ the drawings do not commence on a new sheet
- f. ☐ the sheets are not connected as prescribed (Rule 11.4(b))
- g. ☐ the sheets are not A4 size (29.7cm x 21cm)
- h. ☒ the minimum margins on the sheets are not as prescribed (top: 2.5cm; left side: 2.5cm; right side: 1.5cm; bottom: 1cm)
- i. ☐ the file reference number indicated on the sheets does not appear in the left-hand corner of the sheets, within 1.5 cm of the top of the sheets
- j. ☐ the file reference number exceeds the maximum of 12 characters
- k. ☐ the sheets are not free from frames around usable or used surfaces
- l. ☐ the sheets are not numbered in consecutive Arabic numerals (e.g. 1/3, 2/3, 3/3)
- m. ☐ the sheet numbers are not centered at the top or bottom of the sheets
- n. ☐ the sheet numbers are in the margin (see h. above for the size of the margins)
- o. ☐ the sheets contain alterations/overwritings/interlineations/too many erasures
- p. ☒ the sheets contain photocopy marks

Drawings (Rule 11.13):

- a. ☐ do not admit of direct reproduction
- b. ☐ contain unnecessary text matter
- c. ☐ contain words so placed as to prevent translation without interference with lines thereof
- d. ☒ are not executed in durable black color; the lines are not uniformly thick and well-defined
- e. ☐ contain cross-sections not properly hatched
- f. ☐ would not be properly distinguishable in reduced reproduction
- g. ☐ contain scales not represented graphically
- h. ☐ contain numbers, letters and reference lines lacking simplicity and clarity
- i. ☐ contain lines drafted without the aid of drafting instruments
- j. ☐ contain disproportionate elements of a figure not necessary for clarity
- k. ☐ contain numbers and letters of height less than 0.32 cm
- l. ☐ contain letters not conforming to the Latin, and where customary, Greek alphabets
- m. ☐ contain figures on two or more sheets which form a single complete figure but which are not able to be assembled without concealing parts thereof
- n. ☐ contain figures which are not properly arranged and clearly separated
- o. ☐ contain different figures not numbered in consecutive Arabic numerals
- p. ☐ contain different figures not numbered independently of the numbering of the sheets
- q. ☐ are not restricted to reference signs mentioned in the description
- r. ☐ do not contain reference signs that are mentioned in the description
- s. ☐ contain the same feature denoted by different reference signs
- t. ☐ are not arranged in an upright position, clearly separated from one another
- u. ☐ are not presented sideways with the top of the figures at the left side of the sheets

2. ☐ satisfactory reproduction (Rules 11 and 26.3(b)(i))

Further observations (if necessary):

ALL NEW DRAWINGS ARE REQUIRED.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 215/54; A61K 31/4709	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/696,381	32) Fecha 01/07/05	(33) País US
		(72) Inventor(es) TESCONI, Marc, Sadler FEIGELSON, Gregg; STRONG WEN, Hong	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 01/02/08		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11/01/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 28/06/06		N° publicación: WO/2007/005462
	No. de solicitud PCT/US2006/025160		
(54) Titulo: FORMAS CRISTALINAS DE 4-[(2,4-DICLORO-5-METOXIFENIL)AMINO]-6-METOXI-7-[3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPOXI]-3-QUINOLINOCARBONITRILLO Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN			

Reivindicaciones:

1. Una forma cristalina aislada de monohidrato de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinacarbonitrilo que tiene un patrón de difracción de rayos x en donde por lo menos uno de los ángulos 2θ (°) de los picos significativos son aproximadamente: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.33, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61, y 29.51.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : **C07D 215/54; A61K 31/4709**

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) **TESCONI, Marc, Sadler; FEIGELSON, Gregg; STRONG, Henry y WEN, Hong**

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32) **Fecha**
60/696,381
01/07/05

(33) **País**
US

(85) Fecha inicio fase nacional: **01/07/08**

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **11/01/07**

Fecha de presentación de la solicitud: **28/06/06**

N° publicación: **WO 2007/005462**

No. de solicitud **PCT7US2006/025160**

(54) Título: **FORMAS CRISTALINAS DE 4-[(2,4-DICLORO-5-METOXIFENIL)AMINO]-6-METOXI-7-[3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPOXI]-3-QUINOLINOCARBONITRILLO Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 215/54; A61K 31/4709

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) **TESCONI, Marc, Sadler; FEIGELSON, Gregg; STRONG, Henry y WEN, Hong**

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/696,381	01/07/05	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **01/02/08**

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

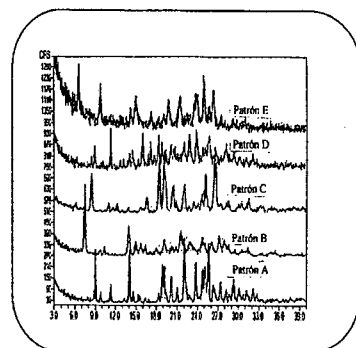
Fecha de presentación de la solicitud: **28/06/06**

No. de solicitud: **PCT/US2006/025160**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **11/01/07**

No. Publicación: **WO 2007/005462**



(54) Título: **FORMAS CRISTALINAS DE 4-[(2,4-DICLORO-5-METOXIFENIL)AMINO]-6-METOXI-7-[3-(4-METIL-1-PIPERAZINIL)PROPOXI]-3-QUINOLINOCARBONITRILLO Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN**

(57) Resumen: Esta invención se dirige a un monohidrato cristalino de 4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-1-piperazinil)propoxi]-3-quinolinocarbonitrilo que tiene un patrón de difracción de rayos X en donde los ángulos 2θ (°) de picos significativos están en aproximadamente: 9.19, 11.48, 14.32, 19.16, 19.45, 20.46, 21.29, 22.23, 23.96, 24.95, 25.29, 25.84, 26.55, 27.61 y 29.51, y una temperatura de transición de aproximadamente 109° C a aproximadamente 115° C.



Nº. 07-137454- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 16:58:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 145

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	(✓)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	(✓)
-Descripción de la invención.	(X)	(✓)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	(✓)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	(✓)
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Claudia M Novo Cortes

Fecha: