

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00007-0000

Fecha: 2011-12-30 13:55:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 70

Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 69

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 07-134.575

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS Y OTRAS FORMAS DE LAS SALES DE ÁCIDO LÁCTICO DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METILPIPERAZIN -1-IL)-1H-BENCIMIDAZOL-2 -IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA".

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2007/000192A

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL A**, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.

P2007/000192A

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000192A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 5-03

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/020296

Fecha Mayo 23, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/127926

Fecha Noviembre 30, 2006

6

**Título (54) FORMAS CRISTALINAS Y OTRAS FORMAS DE LAS SALES DE ÁCIDO
LÁCTICO DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METILPIPERAZIN -1-IL)-1H-
BENCIMIDAZOL-2 -IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, A61K 31/496.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 23, 2005

(31) Número de Solicitud

60/683.999

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Diciembre de 2011

2

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. Ver Expediente Original No. 07-134.575

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver Expediente Original No. 07-134.575

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver Expediente Original No. 07-134.575

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). Ver Expediente Original No. 07-134.575

☒

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). Ver Expediente Original No. 07-134.575

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

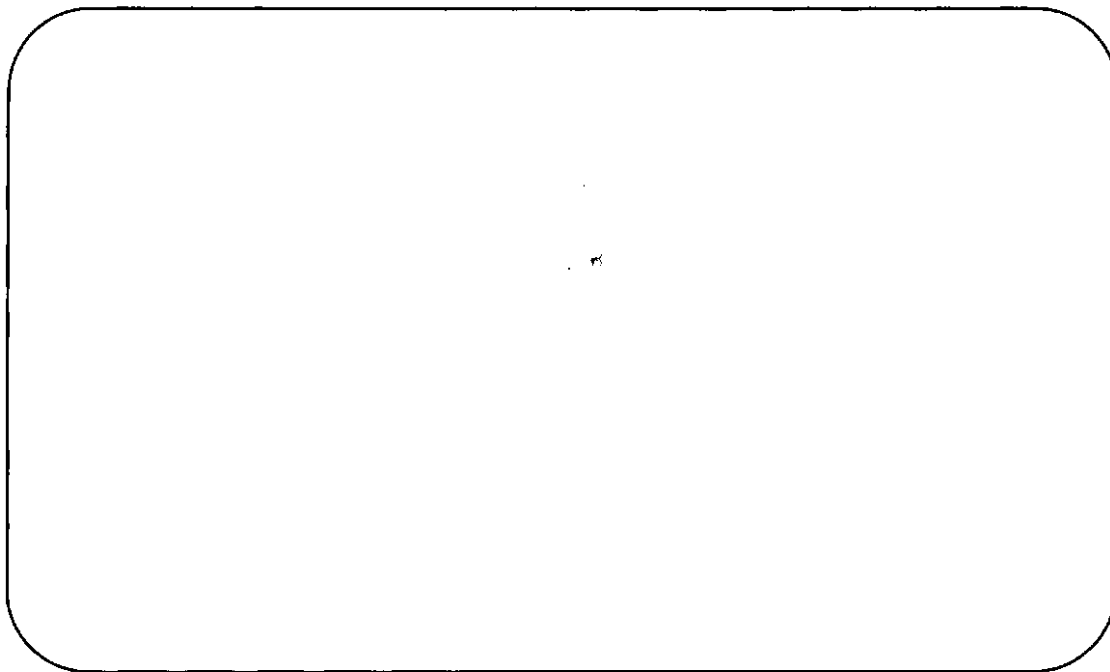
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional. Ver Expediente Original No. 07-134.575

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2006/020296

AUGUSTUS OKHAMAFE,
4560 Horton Street,
Emeryville, CA 94608
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

JOYCE CHOU,
4560 Horton Street,
Emeryville, CA 94608
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

RAMPURNA GULLAPALLI,
4560 Horton Street,
Emeryville, CA 94608
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

ERIC HARWOOD,
4560 Horton Street,
Emeryville, CA 94608
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

DAVID RYCKMAN,
4560 Horton Street,
Emeryville, CA 94608
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

SHUGUANG ZHU,
4560 Horton Street,
Emeryville, CA 94608
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

XIAO SHANG,
4560 Horton Street,
Emeryville, CA 94608
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126956
		Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2011 - 10:45:33

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409132802	28/12/2011	6.677.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-134575- -00007-0000
Fecha: 2011-12-30 13:55:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 70
Act. 329 CTOINFORMACIÓN Folios: 69

**FORMAS CRISTALINAS Y OTRAS FORMAS DE LAS SALES DE ÁCIDO
LÁCTICO DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METILPIPERAZIN -1-IL)-1H-
BENCIMIDAZOL-2 -IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las formas cristalinas no hidratadas de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, formulaciones farmacéuticas que contienen las mismas y métodos de uso relacionados con ellas. La presente invención también se refiere a los hidratos cristalinos de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, formulaciones farmacéuticas que contienen los mismos y métodos de uso relacionados con ellos. La presente invención además se refiere a los solvatos cristalinos de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona. La presente invención adicionalmente se refiere a las formas amorfas y mesomórficas de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro -3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los capilares llegan a casi todos los tejidos del cuerpo humano supliéndolos de oxígeno y nutrientes, así como eliminando los productos de desecho. Bajo condiciones típicas, las células endoteliales que revisten los capilares no se dividen, y los capilares, por lo tanto, normalmente no aumentan en número o en tamaño en un humano adulto. Bajo ciertas condiciones normales, sin embargo, tales como cuando un tejido está dañado, o durante ciertas partes del ciclo menstrual, los capilares comienzan a proliferar rápidamente. Este proceso de formación de nuevos capilares a partir de los vasos sanguíneos preexistentes se conoce como angiogénesis o neovascularización. Ver Folkman, J. Scientific American 275, 150-154 (1996). La angiogénesis durante la cicatrización de las heridas, es un ejemplo de neovascularización fisiopatológica durante la vida adulta. Durante la cicatrización de las heridas, los nuevos capilares proporcionan suministro de oxígeno y nutrientes, estimulan la granulación del tejido, y ayudan

en la eliminación de los residuos. Después de la terminación del proceso de curación, los capilares normalmente disminuyen. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999).

La angiogénesis también desempeña un papel importante en el crecimiento de las células cancerosas. Se conoce que una vez que un nido de células cancerosas alcanza un cierto tamaño, aproximadamente 1 a 2 mm de diámetro, las células cancerosas tienen que desarrollar un suministro de sangre mayor a fin de que el tumor crezca, pues la difusión no será suficiente para abastecer a las células cancerosas con suficiente oxígeno y nutrientes. Por lo tanto, la inhibición de la angiogénesis se espera que detenga el crecimiento de las células cancerosas.

Los receptores tirosina quinasas (RTKs) son polipéptidos de transmembrana que regulan el crecimiento y la diferenciación para el desarrollo celular, la remodelación y la regeneración de los tejidos adultos. Mustonen, T. y otros, *J. Cell Biology* 129, 895-898 (1995), Van der Geer, P. y otros, *Ann Rev Cell Biol.* 10, 251-337 (1994). Se conoce que los polipéptidos ligandos conocidos como factores de crecimiento o citoquinas, activan los RTKs. La señalización de los RTKs implica la unión al ligando y un cambio en la conformación en el dominio externo del receptor resultando en su dimerización. Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. y otros, *Cell* 61, 203-212 (1990). La unión del ligando al RTK resulta en la transfosforilación del receptor en los residuos específicos de tirosina y la posterior activación de los dominios catalíticos para la fosforilación de los sustratos citoplásmicos. Id.

El FLT-3 es un receptor tirosina quinasa perteneciente a la familia de los receptores del PDGF expresado en las células de leucemia mielógena aguda (AML, siglas en inglés) en la mayoría de los pacientes, y puede estar presente en forma salvaje o tener mutaciones activadoras que resultan en la función quinasa constitutivamente activa. Una mutación interna repetida en tándem (ITD) se

expresa aproximadamente en el 25% de los pacientes de AML y se ha asociado con el mal pronóstico en pacientes con AML. Levis, M. y *otros*, Blood 99, 11; 2002.

El c-Kit es otro de los receptores tirosina quinasa pertenecientes a la familia de los receptores del PDGF y normalmente se expresa en células progenitoras hematopoyéticas germinales y mastocitos. La expresión de c-Kit se ha visto implicada en un número de cánceres, incluyendo la leucemia de mastocitos, tumores de células germinales, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores gastrointestinales, leucemia mielógena aguda (AML), neuroblastoma, melanoma, carcinoma de ovario, carcinoma de mama. Heinrich, MC y *otros*, J. Clin. Onc. 20, 6 1692-1703, 2002 (artículo de revisión); Smolich, BD y *otros*, Blood, 97, 5, 1413-1421.

La c-ABL es una tirosina quinasa que fue originalmente identificada como el producto de un oncogén a partir del genoma del virus de la leucemia murina de Abelson. Aproximadamente el 90% de las leucemias mieloides crónicas (LMC), del 20 al 30% de las leucemia linfoblásticas agudas (ALL) y el 1% de las leucemias mieloblásticas agudas (AML) tienen una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. La translocación resulta en el cromosoma 'Filadelfia' y es la razón de la expresión de un transcripto quimérico BCR/ABL.

El FGFR3 es una tirosina quinasa asociada a diversos tipos de cánceres. El Receptor 3 del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGFR3) es una clase IV de receptores tirosina quinasa. El FGFR3 está desregulado debido a translocación t(4.14) para aproximadamente el 15 al 20% de los pacientes con mieloma múltiple. Esta translocación causa la expresión de un FGFR3 funcional que puede responder a FGF1, en por ejemplo, el microambiente del hueso. En algunas casos, han sido identificadas mutaciones activadoras que hacen al ligando de FGFR3 independiente. Estas mutaciones activadoras de FGFR3 se han encontrado que causan progresión tumoral tipo Ras, y existen evidencias de que similares vías de señalización son utilizadas (Chesi y *otros*, Blood 2001 97729 - 736.).

El CSF-1 (factor estimulante de colonias-1) y su receptor de macrófagos CSFR-1 (Fms) son necesarios para la proliferación y diferenciación de los macrófagos, así como para el desarrollo de la placenta. Se expresan durante el

7

embarazo y lactancia en la glándula mamaria. La expresión anormal del CSFR-1 se ha correlacionado con fase avanzada y mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama.

El C-Met es un receptor tirosina quinasa que se une al HGF (factor de crecimiento de hepatocitos). El C-Met está implicado en la tumorigénesis, la progresión tumoral y la metástasis de múltiples tumores incluyendo el cáncer de colon, mieloma múltiple, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas y carcinoma de células renales. C-Met se ha encontrado mutado, amplificado, y sobreexpresado en múltiples cánceres.

Dos subfamilias de RTKs son específicas del endotelio vascular. Estas incluyen la subfamilia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la subfamilia del receptor Tie. La clase V de RTKs incluye el VEGFR-1, el VEGFR-2 y el VEGFR-3. Shibuya, M. y otros, *Oncogene* 5, 519-525 (1990); Terman, B. y otros, *Oncogene* 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. y otros, *Cancer Res.* 52, 746-748 (1992).

Los miembros de la subfamilia del VEGF se han descrito como que son capaces de inducir la permeabilidad vascular y la proliferación de las células endoteliales, y además se han identificado como importantes inductores de la angiogénesis y vasculogénesis. Ferrara, N. y otros, *Endocrinol. Rev* 18, 4-25 (1997). Se conoce que el VEGF se une específicamente a las RTKs incluyendo el VEGFR-1 y el VEGFR-2. DeVries, C. y otros, *Science* 255, 989-991 (1992); Quinn, T. y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 7533-7537 (1993). El VEGF estimula migración y la proliferación de las células endoteliales e induce la angiogénesis tanto *in vitro* como *in vivo*. Connolly, D. y otros, *J. Biol. Chem.* 264, 20017-20024 (1989); Connolly, D. y otros, *J. Clin. Invest.* 84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N. y otros, *Endocrino. Rew.* 18, 4-25 (1997); Leung, D. y otros, *Science* 246, 1306-1309 (1989); Plouet, J. y otros, *EMBO J* 8, 3801-3806 (1989). Dado que la angiogénesis es conocida por ser crítica para el crecimiento del cáncer y es controlada por el VEGF y el VEGF-RTK, se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar compuestos terapéuticos que sean antagonistas para el VEGF-RTK, y de esta manera inhibir o retrasar la angiogénesis, y, esperanzadoramente, interferir o detener la proliferación tumoral.

La clase III de RTKs se caracteriza por una región extracelular que comprende cinco dominios similares a inmunoglobulina y por un dominio tirosina quinasa separado. Algunas RTKs de la clase III, las cuales son inhibidas por los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no están limitadas a, KIT, FMS, FLT3, PDGFR α , y PDGFR β .

La clase IV de RTKs contienen tres dominios similares a inmunoglobulina en sus regiones extracelulares. Por ejemplo, el FGFR es una RTK de la clase IV que es inhibida por los compuestos de Fórmula I.

Ejemplos de RTKs de la clase V que son inhibidas por el compuesto de Fórmula I incluyen pero no se limitan a, VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3.

Como resultado de la inhibición de diversos RTKs, otras funciones celulares estimuladas por ligandos son bloqueadas, incluyendo la activación de las moléculas de señalización corriente abajo, la proliferación celular y la supervivencia. Agentes que actúan como inhibidores de determinadas RTKs son útiles en el tratamiento de la enfermedad diseminada y leucemia, así como en tumores sólidos, fuera de la actividad como agentes antiangiogénicos. Es decir, compuestos tales como los descritos en el documento WO 01/60814, los cuales tienen un amplio rango de actividades en diferentes RTKs y PTKs, son agentes antiangiogénicos, así como agentes antitumorales.

El mieloma múltiple (MM), una enfermedad maligna de las células B, se caracteriza por la acumulación de células plasmáticas clonales en la médula ósea (BM) y lesiones óseas osteolíticas. El trasplante de células madre autólogas (ASCT) y los avances en el cuidado de apoyo, han tenido un impacto significativo sobre la enfermedad y la supervivencia a largo plazo. Attal, M. y otros, *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335:91-97; y Barlogie, B. y otros, *Blood*, 1997, 89:789-793. Sin embargo, los pacientes invariablemente recaen, y el MM sigue siendo una enfermedad mortal universal. La identificación de translocaciones cromosómicas no aleatorias en MM ha resultado en el desarrollo de potentes herramientas de pronóstico y la identificación de nuevos objetivos moleculares. Casi la mitad de los pacientes con MM sobreexpresan un supuesto oncogén, desregulado por una de las cinco recurrentes translocaciones de la inmunoglobulina pesada (IgH): 11q13 (ciclina D1), 6p21 (ciclina D3), 4p16 (FGFR3 y MMSET), 16q23 (c-maf) y 20q11 (mafB). Kuehl, W. M, y otros, *Nat Rev Cancer*, 2002, 2:175-187; y Avet-

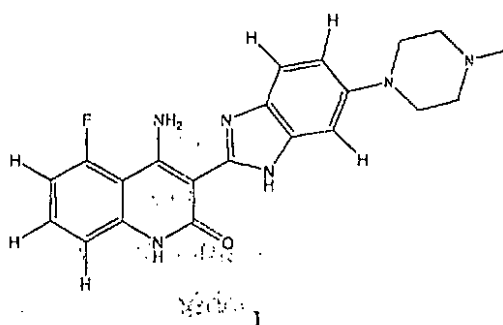
Loiseau, H. y *otros*, Blood, 2002, 99:2185-2191. Estas translocaciones probablemente representan un temprano y posiblemente fundamental evento en el desarrollo de la MM. Más recientemente, ha quedado claro que estas translocaciones IgH específicas imparten significado pronóstico. En particular, la translocación t(4.14), la cual ocurre en aproximadamente un 20% de los pacientes, parece conferir un particularmente mal pronóstico para la MM, sin aparente beneficio terapéutico para ASCT. Fonseca, R. y *otros*, Blood, 2003; 101:4569-4575; Keats, J. J. y *otros*, Blood, 2003; 101:1520-1529; Moreau, P. y *otros*, Blood, 2002; 100:1579-1583; y Chang, H. y *otros*, Br. J. Haematol, 2004; 125:64-68. Claramente, nuevos enfoques de tratamiento son necesarios para estos pacientes.

La translocación t(4.14) es inusual en el sentido de que parece desregular dos oncogenes potenciales, MMSET sobre der(4) y FGFR3 sobre der(14). Chesi, M. y *otros*, Nat. Genet., 1997, 16:260-265; y Chesi, M. y *otros*, Blood, 1998, 92:3025-3034. Si la desregulación de uno o ambos genes es fundamental para la patogenia del MM no se conoce, sin embargo varias líneas de evidencias sustentan un papel para el FGFR3 en la iniciación y progresión tumoral. La activación de WT FGFR3, una RTK, promueve la proliferación y la supervivencia en células de mieloma, y es débilmente transformante en un modelo hematopoyético de ratón. Plowright, E. E. y *otros*, Blood, 2000; 95:992- 998; Chesi, M. y *otros*, Blood, 2001, 97:729-736; y Pollett, J. B. y *otros*, Blood, 2002; 100:3819-3821. La adquisición posterior de mutaciones activadoras de FGFR3 en algunos MM, se asocian con la progresión a la etapa tardía del mieloma y son fuertemente transformantes en varios modelos experimentales. Chesi, M. y *otros*, Blood, 2001; 97:729-736, y Li, Z. y *otros*, Blood, 2001, 97:2413-2419. Los estudios *in vitro* sugieren que el FGFR3 puede impartir quimioresistencia, una observación apoyada por datos clínicos que demuestran pobres respuestas a la quimioterapia convencional y supervivencia media acortada de la t(4.14) en pacientes con MM. Fonseca, R. y *otros*, Blood, 2003; 101:4569-4575; Keats, J. J. y *otros*, Blood, 2003; 101:1520-1529; Moreau, P. y *otros*, Blood, 2002; 100:1579-1583; y Chang, H. y *otros*, Br. J. Haematol, 2004; 125:64-68. Estos hallazgos sugieren que la expresión ectópica de FGFR3 puede desempeñar un importante, aunque no un

singular, papel en la oncogénesis del mieloma, de esta manera haciendo esta RTK un objetivo para la terapia sobre bases moleculares.

La inhibición del FGFR3 en líneas celulares de MM con t(4.14) induce respuestas citotóxicas, demostrando que estas células siguen dependiendo de la señalización del FGFR3 a pesar de la complejidad de las alteraciones genéticas en estas células derivadas a partir de pacientes en etapa terminal. Trudel, S. y otros, Blood, 2004; 103:3521-3528; Paterson, J. L. y otros, Br. J. Haematol, 2004; 124:595-603; y Grand, E. K. y otros, Leukemia, 2004, 18:962-966. Estas observaciones son congruentes con los resultados de la inactivación del receptor tirosina en una variedad de tumores malignos humanos, donde han sido documentados éxitos clínicos y se ha estimulado el desarrollo clínico de inhibidores de FGFR3 para el tratamiento de estos pacientes de mal pronóstico. Druker, B. J. y otros, N. Engl. J. Med., 2001; 344:1031-1037; Demetri, G. D. y otros, N. Engl. J. Med., 2002; 347:472-480; Slamon, D. J. y otros, N. Engl. J. Med. 2001; 344:783-792, y Smith, B. D. y otros, Blood, 2004; 103:3669 -3676.

En particular, ciertos compuestos quinolina han demostrado ser útiles como inhibidores de proteínas quinasas. Un ejemplo de inhibidor quinolina es el 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, así como tautómeros y sales del mismo, la estructura del cual se proporciona debajo como la Fórmula I. El uso y la preparación de este compuesto y sus sales, incluyendo la sal del ácido láctico monomérico, se describen en las solicitudes US Ser. Nos 10/982757, 10/982543, 10/706328 y 10/644055, cada una de las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Compuestos relacionados son objeto de las patentes Nos US 6605617, 6774237 y 6800760, cada uno de los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.



Es bien conocido que la forma cristalina de un determinado fármaco es frecuentemente un factor determinante para su fácil preparación, higroscopicidad, estabilidad, solubilidad, estabilidad de almacenamiento, facilidad de la formulación, velocidad de disolución en los fluidos GIT y biodisponibilidad *in vivo*.

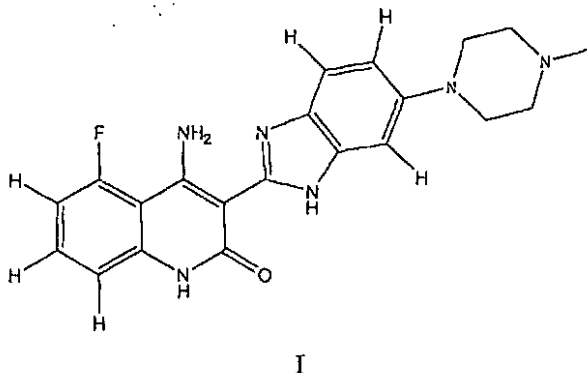
- 5 Las formas cristalinas se producen cuando la misma composición de materia cristaliza en diferentes arreglos internos, resultando en diferentes propiedades termodinámicas y estabilidades específicas para la forma cristalina particular. Las formas cristalinas también pueden incluir diferentes hidratos o solvatos del mismo compuesto. Al decidir cuál Forma Es preferible, las numerosas propiedades de las
- 10 formas se comparan y la forma preferida se elige sobre la base de las muchas variables de las propiedades físicas. Es muy posible que una forma pueda ser preferible en algunas circunstancias en que determinados aspectos, como la facilidad de preparación, la estabilidad, etc., se consideran críticos. En otras situaciones, una forma diferente puede ser preferida para una mayor velocidad
- 15 disolución, y/o superior biodisponibilidad.

Puesto que las formulaciones de fármacos mejoradas, mostrando, por ejemplo, una mejor biodisponibilidad o mejor estabilidad son consistentemente buscadas, existe una necesidad constante de nuevas o formas polimórficas más puras (es decir, formas cristalinas) de las moléculas de los fármacos existentes.

- 20 Las formas cristalinas del ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolín-2-ona descritas en la aquí ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

RESUMEN DE LA INVENCION

- La presente invención proporciona una formulación sólida de una sal de
- 25 ácido láctico del compuesto de fórmula I:



para administración oral, donde la formulación comprende una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina no hidratada es la Forma A.
En algunas realizaciones, la Forma A es preparada o puede ser obtenida por la
5 agitación del compuesto de fórmula I en una solución que comprende agua, solvente orgánico y ácido láctico.

En algunas realizaciones, el solvente orgánico es un alcohol.

En algunas realizaciones, el solvente orgánico se selecciona del grupo consistente de etanol e isopropanol.

10 En algunas realizaciones, la solución comprende alrededor de 6.5% de agua.

En algunas realizaciones, la sal de ácido láctico de fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico.

En algunas realizaciones, la formulación sólida es en una forma de polvo.

15 La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de un paciente con una formulación en polvo de una sal de ácido láctico de un compuesto de fórmula I, que comprende la administración por vía oral de la formulación en polvo, donde formulación en polvo comprende una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I.

20 En algunas realizaciones, la Forma cristalina no hidratada es la Forma A.

En algunas realizaciones, el paciente es un paciente de cáncer.

En algunas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con mieloma múltiple (MM), la leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, o melanoma.

25 En algunas realizaciones, el paciente es un paciente refractario.

En algunas realizaciones, la dosis comprende de 0.25 a 30 mg/kg de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, la formulación es preparada o se puede obtener en forma de una píldora, comprimido, cápsula, o una tableta.

En algunas realizaciones, la formulación está en forma sólida en el momento de la administración.

La presente invención además proporciona una forma cristalina (Forma A) de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, donde la forma cristalina, tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 5.7° y alrededor de 25.9° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 15.9° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 12.4° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 17.0° .

La presente invención además proporciona una forma cristalina (Forma A) de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo compuesto por al menos 3 picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados a partir de a alrededor de 5.7 , alrededor de 11.3 , alrededor de 12.4 , alrededor de 15.3 , alrededor de 15.9 , alrededor de 17.0 , alrededor de 19.1 , alrededor de 19.7 , alrededor de 20.5 , alrededor de 20.9 , alrededor de 22.8 , alrededor de 23.4 , alrededor de 23.7 , alrededor de 24.7 , alrededor de 25.0 , alrededor de 25.9 , alrededor de 26.9 , y alrededor de 31.2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos x de muestras en polvo sustancialmente, como se muestra en la Figura 1.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a alrededor de 213°C .

En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente, como se muestra en la Figura 2.

La presente invención además proporciona composiciones que
5 comprenden la forma cristalina A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en la Forma A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 70% en peso de la sal de
10 ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en la Forma A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 80% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en la Forma A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 90% en peso de la sal de
15 ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en la Forma A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 95% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en
20 la Forma A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 97% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en la Forma A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 98% en peso de la sal de
25 ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en la Forma A.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 99% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en la composición, está presente en la Forma A.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
30

En algunas realizaciones, la composición consiste fundamentalmente en la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I donde al menos alrededor del 95% en peso de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I está presente en la composición como la Forma A.

- 5 En algunas realizaciones, la composición consiste fundamentalmente en la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I donde al menos el 97% en peso de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I está presente en la composición como la Forma A.

- 10 En algunas realizaciones, la composición consiste fundamentalmente en la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I donde al menos el 98% en peso de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I está presente en la composición como la Forma A.

- 15 En algunas realizaciones, la composición consiste fundamentalmente en la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I donde al menos alrededor del 99% en peso de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I está presente en la composición como la Forma A.

La presente invención además proporciona métodos de preparar la forma cristalina A que comprende agitar el compuesto de Fórmula I en una solución que comprende agua, solvente orgánico y ácido láctico.

- 20 En algunas realizaciones, el solvente orgánico es un alcohol.

En algunas realizaciones, el solvente orgánico se selecciona del grupo consistente de etanol e isopropanol.

En algunas realizaciones, la solución comprende alrededor de 6.5% de agua.

- 25 La presente invención además proporciona una forma cristalina preparada por cualquiera de los métodos descritos aquí.

La presente invención además proporciona un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I.

- 30 En algunas realizaciones de los hidratos cristalinos de la invención, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es alrededor de 1 o alrededor de 6.

En algunas realizaciones de los hidratos cristalinos de la invención, el hidrato es un monohidrato o un hexahidrato.

En algunas realizaciones de los hidratos cristalinos de la invención, la sal de ácido láctico es una sal de ácido mono láctico.

5 La presente invención proporciona un hidrato cristalino (forma B) de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 17.6° , alrededor de 19.3° y alrededor de 26.0° .

10 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo además comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 23.3° , alrededor de 23.5° y alrededor de 28.2° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo además comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 11.9° , alrededor de 15.3° , alrededor de 16.1° , y alrededor de 18.5° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo además comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 10.2° y alrededor de 12.9° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo además comprende picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados a partir de:

a alrededor de 10.2 , alrededor de 11.3 , alrededor de 11.6 , alrededor de 11.9 , alrededor de 12.9 , alrededor de 15.3 , alrededor de 15.6 , a alrededor de 16.1 , alrededor de 17.6 , a alrededor de 18.5 , alrededor de 19.3 , alrededor de 22.3 , alrededor de 23.3 , alrededor de 23.5 , alrededor de 23.9 , alrededor de 26.0 , alrededor de 28.2 , alrededor de 29.3 , alrededor de 29.8 , alrededor de 30.7 , alrededor de 32.2 , alrededor de 32.6 , alrededor de 33.1 y alrededor de 34.3° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a alrededor de 155 °C.

5 En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente, tal como se describe aquí.

La presente invención además proporciona composiciones que comprenden hidratos cristalinos de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I.

10 En algunas realizaciones, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es alrededor de 1 o alrededor de 6.

En algunas realizaciones, el hidrato es un monohidrato o un hexahidrato.

En algunas realizaciones, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico.

15 La presente invención proporciona además composiciones que comprenden la forma cristalina B.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50% en peso del hidrato de la sal ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma B.

20 En algunas realizaciones, al menos alrededor del 70% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma B.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 80% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma B.

25 En algunas realizaciones, al menos alrededor del 90% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma B.

30 En algunas realizaciones, al menos alrededor del 95% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma B.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 99% en peso en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma B.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador
5 farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona métodos de preparar la forma cristalina B que comprende suspender la Forma A en una solución que comprende agua y un solvente orgánico a una temperatura de alrededor de 20 °C hasta alrededor de 60 °C, donde dicha agua está presente en dicha solución en
10 una cantidad de alrededor del 5% hasta alrededor del 20% por volumen.

En algunas realizaciones, el solvente orgánico comprende un alcohol, una cetona, un nitrilo orgánico, o una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, el solvente orgánico comprende uno o más de etanol acetona, metil etil cetona y acetonitrilo.

En algunas realizaciones, la Forma B es preparada por la suspensión de la Forma A en una solución que comprende agua y un solvente orgánico a una temperatura de alrededor de 20 °C hasta alrededor de 60 °C, donde dicha agua está presente en dicha solución en una cantidad de alrededor del 5% hasta
15 alrededor del 20% por volumen.

La presente invención además proporciona un hidrato cristalino (Forma C) donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo o que comprende picos característicos, en términos de 2θ , desde alrededor de 3.2° hasta alrededor de 3.6°, desde alrededor de 6.5° hasta alrededor de 7.1°, y desde alrededor de 9.8° hasta alrededor de 10.6°.

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende además un pico característico, en términos de 2θ , desde
25 alrededor de 13.3° hasta alrededor de 14.1°.

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende además un pico característico, en términos de 2θ , desde
30 alrededor de 27.3 hasta alrededor de 27.5°.

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende además picos característicos, en términos de 2θ , desde alrededor de 17.6° hasta alrededor de 17.8° , y desde alrededor de 24.7° hasta alrededor de 24.9° .

- 5 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende además 3 picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados a partir de:

desde alrededor de 3.2 hasta alrededor de 3.6 , desde alrededor de 6.5 hasta alrededor de 7.1 , desde alrededor de 9.8 hasta alrededor de 10.6 , desde
10 alrededor de 13.3 hasta alrededor de 14.1 , desde alrededor de 17.6 hasta alrededor de 17.8 , a alrededor de 18.8 , a alrededor de 20.2 , desde alrededor de 24.7 hasta alrededor de 24.9 , a alrededor de 27.3 hasta alrededor de 27.5 , a alrededor de 28.0 , y desde alrededor de 29.0 hasta alrededor de 29.3° .

- En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras
15 en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 7 y según lo descrito aquí.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma prominente en alrededor de 150°C .

- 20 En algunas realizaciones, el hidrato cristalino tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente según lo descrito aquí.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden la forma cristalina C.

- En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50% en peso del hidrato
25 de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma C.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 70% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma C.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 80% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma C.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 90% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma C.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 95% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma C.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 99% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma C.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona métodos de preparar la forma cristalina C que comprende contactar la Forma Amorfa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I con una humedad relativa de desde alrededor del 50% hasta alrededor de 75%, a una temperatura de desde alrededor de 40 °C hasta alrededor de 80 °C.

En algunas realizaciones, el contacto se realiza por al menos alrededor de 6 horas.

En algunas realizaciones, la Forma C es preparada contactando la Forma Amorfa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I con una humedad relativa de desde alrededor del 50% hasta alrededor de 75%, a una temperatura de desde alrededor de 40 °C hasta alrededor de 80 °C.

La presente invención además proporciona métodos de preparación de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I que comprende difundir el vapor del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 0 °C hasta alrededor de 10 °C.

En algunas realizaciones, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en el hidrato cristalino es de alrededor de 1 o alrededor de 6.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es un monohidrato o un
5 hexahidrato.

En algunas realizaciones, la sal láctica en el hidrato cristalino es una sal de ácido láctico monomérico.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino esta en Forma C.

En algunas realizaciones, el solvente orgánico comprende un nitrilo
10 orgánico.

En algunas realizaciones, el nitrilo orgánico es acetonitrilo.

En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 5 °C.

En algunas realizaciones, un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de difusión de vapor
15 del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C.

En algunas realizaciones, un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de difusión de vapor
20 del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C.

En algunas realizaciones, un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de difusión de vapor
25 del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C, donde la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en el hidrato cristalino es de alrededor de 1 o alrededor de 6.

En algunas realizaciones, un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de difusión de vapor
30

del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C, donde el hidrato cristalino es un monohidrato o un hexahidrato.

5 En algunas realizaciones, un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de difusión de vapor del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C, donde la sal láctica en el hidrato cristalino es una sal de ácido
10 láctico monomérico.

 En algunas realizaciones, la Forma C es preparada por el método de difusión de vapor del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C, donde la sal láctica en el hidrato cristalino es una sal
15 de ácido láctico monomérico.

 La presente invención proporciona un hidrato cristalino (Forma D) de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 4.0° y a alrededor de 27.2° .

20 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 22.0° .

 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor
25 de 14.3° y a alrededor de 16.4° .

 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 8.0° y a alrededor de 20.1° .

 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras
30 en polvo comprende al menos 3 picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados a partir de:

a alrededor de 4.0, alrededor de 8.0, alrededor de 11.5, alrededor de 12.0, alrededor de 14.3, alrededor de 15.8, alrededor de 16.4, alrededor de 20.1, alrededor de 21.2, alrededor de 22.0, alrededor de 23.6, alrededor de 27.2 y alrededor de 27.9 grados.

- 5 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a alrededor de 73 °C, una endoterma a alrededor de 145 °C, una exoterma a alrededor de 160 °C, y una
10 endoterma a alrededor de 189 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente, según lo descrito aquí.

La presente invención además proporciona composiciones que comprenden compuesto la forma cristalina D.

- 15 En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma D.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 70% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está
20 presente como forma D.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 80% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma D.

- En algunas realizaciones, al menos alrededor del 90% en peso del hidrato
25 de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma D.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 95% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma D.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 99% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como forma D.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona métodos de preparar la forma cristalina D que comprende contactar la Forma Amorfa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I con una atmósfera inerte con una humedad relativa de alrededor de 30% o menos, a una temperatura de alrededor de 80 °C a alrededor de 150 °C.

En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 120 °C.

En algunas realizaciones, el contacto se realiza durante al menos alrededor de 5 horas.

En algunas realizaciones, un hidrato de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de contactar la Forma Amorfa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I con una atmósfera inerte con una humedad relativa de alrededor de 30% o menos, a una temperatura de alrededor de 80 °C a alrededor de 150 °C.

En algunas realizaciones, la Forma D es preparada por el método de contactar la Forma Amorfa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I con una atmósfera inerte que tiene una humedad relativa de alrededor de 30% o menos, a una temperatura de alrededor de 80 °C a alrededor de 150 °C.

La presente invención además proporciona un hidrato cristalino (Forma E) de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 13.4° y a alrededor de 25.5°. En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende además picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 22.6°, a alrededor de 24.1°, a alrededor de 25.0°, y a alrededor de 27.7°.

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende además picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 12.1° y a alrededor de 18.1° .

5 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende además picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 6.1° y a alrededor de 8.4° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende al menos 3 picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados a partir de:

10 a alrededor de 6.1 , alrededor de 8.4 , alrededor de 8.7 , alrededor de 12.1 , alrededor de 13.4 , alrededor de 14.9 , alrededor de 18.1 , alrededor de 19.0 , alrededor de 20.1 , alrededor de 21.1 alrededor de 21.5 , alrededor de 22.6 , alrededor de 24.1 , alrededor de 24.5 , alrededor de 25.0 , alrededor de 25.5 , alrededor de 27.7 , alrededor de 30.1 , y alrededor de 30.6 grados.

15 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a alrededor de 76°C , y una endoterma a alrededor de 128°C .

20 En algunas realizaciones, la Forma cristalina tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente, según lo descrito aquí.

La presente invención proporciona además composiciones que comprenden la forma cristalina E.

25 En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma E.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 70% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma E.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 80% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma E.

5 En algunas realizaciones, al menos alrededor del 90% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma E.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 95% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma E.

10 En algunas realizaciones, al menos alrededor del 99% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma E.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención además proporciona métodos de preparar la forma cristalina E que comprende suspender la Forma A en agua.

En algunas realizaciones, un hidrato de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de suspender la Forma A en agua.

20 En algunas realizaciones, la forma E es preparada por el método de suspender la Forma A en agua.

La presente invención proporciona métodos de preparar la forma cristalina E que comprende sembrar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I con cristales semillas de la forma cristalinas E, donde la
25 concentración de dicha solución es de alrededor de 100 a alrededor de 200 mg/mL.

En algunas realizaciones, un hidrato de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de sembrar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I con cristales
30 semillas de la forma cristalinas E, donde la concentración de dicha solución es de alrededor de 100 a alrededor de 200 mg/mL.

En algunas realizaciones, la forma E es preparada por el método de sembrar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I con cristales semillas de la forma cristalinas E, donde la concentración de dicha solución es de alrededor de 100 a alrededor de 200 mg/mL.

5 La presente invención proporciona métodos de preparar la forma cristalina E que comprende cristalizar una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en un solvente, donde el solvente comprende alrededor de 1 a alrededor del 10% por volumen de agua y alrededor de 90 a alrededor de 99% por volumen de un solvente orgánico.

10 En algunas realizaciones, el solvente comprende alrededor de 4% por volumen de agua.

En algunas realizaciones, el solvente orgánico comprende THF o acetato de etilo.

15 En algunas realizaciones, la cristalización como forma B es facilitada mediante la suspensión de la Forma Amorfa de una sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I en un solvente, a una temperatura de alrededor de 5 °C, por un tiempo de al menos alrededor de 5 días, donde dicho solvente comprende alrededor del 5% de agua por volumen y alrededor de 95% de acetonitrilo por volumen.

20 La presente invención además proporciona métodos de preparar la forma cristalina E que comprende adicionar una solución acuosa de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I a un solvente, a una temperatura de alrededor de 2 °C hasta alrededor de 30 °C, donde la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 100 a alrededor de 400 mg/mL, y el solvente
25 comprende acetato de etilo y tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la proporción de la solución acuosa para el acetato de etilo para el tetrahidrofurano es de alrededor de 1:10:5 por volumen.

En algunas realizaciones, un hidrato de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I es preparado por el método de adicionar una solución
30 acuosa de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de alrededor de 2 °C hasta alrededor de 30 °C, donde la

concentración de la solución acuosa es de alrededor de 100 hasta alrededor de 400 mg/mL y el solvente comprende acetato de etilo y tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la forma E es preparada por el método de adicionar una solución acuosa de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de alrededor de 2 °C hasta alrededor de 30 °C, donde la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 100 hasta alrededor de 400 mg/mL y el solvente comprende acetato de etilo y tetrahidrofurano.

La presente invención también proporciona composiciones sólidas (es decir, formulaciones) para administración oral que contienen una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en el hidrato cristalino es de alrededor de 1 o alrededor de 6.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es un monohidrato o un hexahidrato.

En algunas realizaciones, la sal láctica en el hidrato cristalino es una sal de ácido láctico monomérico.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la forma B.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la forma C.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la forma D.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la Forma E.

En algunas realizaciones, la formulación es en forma de un polvo.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino se mantiene sustancialmente intacto bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de 36 horas.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino se mantiene sustancialmente intacto bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de 1 semana.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino se mantiene sustancialmente intacto bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de un 1 mes.

5 En algunas realizaciones, el hidrato cristalino se mantiene sustancialmente intacto bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de 6 meses.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino se mantiene sustancialmente intacto bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de 1 año.

10 La presente invención también proporciona una forma de dosificación la cual contiene las formulaciones sólidas descritas aquí, que contienen una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica es una pildora, comprimido, cápsula, o tableta.

15 La presente invención además proporciona métodos para el tratamiento de un paciente que comprende administrar al paciente una formulación que comprende una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I.

20 En algunas realizaciones, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en el hidrato cristalino es de alrededor de 1 o alrededor de 6.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es un monohidrato o un hexahidrato.

25 En algunas realizaciones, la sal láctica en el hidrato cristalino es una sal de ácido láctico monomérico.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la forma B.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la forma C.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la forma D.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino es la Forma E.

30 En algunas realizaciones, el paciente es un paciente de cáncer.

En algunas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con mieloma múltiple (MM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, o melanoma.

En algunas realizaciones, el paciente es un paciente refractario.

- 5 En algunas realizaciones, el paciente es tratado con una dosis que es menor que la dosis máxima tolerada (DMT). En realizaciones adicionales, la dosis comprende de 0.25 a 30 mg/kg de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I.

- 10 En algunas realizaciones, la formulación está en forma sólida en el momento de la administración.

- 15 La presente invención además proporciona una forma mesomórfica (Forma H) de un hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, donde la Forma mesomórfica tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 3.5° y a alrededor de 26.4° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 16.7° .

- 20 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 20.6° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo además comprende un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 6.9° .

- 25 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

- 30 La presente invención también proporciona métodos de preparación de la Forma mesomórfica H, que comprende adicionar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de alrededor de 0 hasta alrededor de 10°C , donde la concentración de la solución

acuosa es de alrededor de 100 a alrededor de 350 mg/mL, y el solvente comprende acetonitrilo.

En algunas realizaciones, la proporción de la solución acuosa para el acetonitrilo es de alrededor de 1:10 en volumen.

5 En algunas realizaciones, la mezcla obtenida mediante la adición, se le permite permanecer a alrededor de 0 a alrededor de 10 °C durante un mínimo de alrededor de 24 horas.

En algunas realizaciones, la mezcla obtenida mediante la adición, se le permite permanecer a alrededor de a 2 °C durante un mínimo de alrededor de 24
10 horas.

En algunas realizaciones, la forma H es preparada por el método de adicionar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de alrededor de 0 a alrededor de 10 °C, donde la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 100 a
15 alrededor de 350 mg/mL, y el solvente comprende acetonitrilo.

La presente invención además proporciona métodos de preparar de la Forma mesomórfica H, que comprende evaporar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 30 °C.

20 En algunas realizaciones, la forma H es preparada por el método de evaporar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 30 °C.

En algunas realizaciones de la Forma H, la sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico.

25 La presente invención además proporciona composiciones que comprenden la Forma mesomórfica H.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma H.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 70% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma H.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 80% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma H.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 90% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en la composición, está presente como Forma H.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 95% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico El compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma H.

En algunas realizaciones, al menos alrededor del 99% en peso del hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en la composición, está presente como Forma H.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona un hidrato cristalino (Forma I) de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 2.3° y a alrededor de 11.9° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 9.8° y alrededor de 15.7° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 8.1° y alrededor de 21.5° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

En algunas realizaciones, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico.

La presente invención también proporciona composiciones que comprenden la Forma cristalina I.

5 En algunas realizaciones, la composición además comprende agua.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención adicionalmente proporciona métodos para el tratamiento de un paciente, que comprende administrar al paciente una
10 formulación farmacéutica que contiene la Forma cristalina I.

En algunas realizaciones, el paciente es un paciente de cáncer.

En algunas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con mieloma múltiple (MM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, o melanoma.

15 En algunas realizaciones, el paciente es un paciente refractario.

La presente invención proporciona un método de preparar la Forma I que comprende combinar la Forma A con un solvente que contiene al menos alrededor del 50% en volumen de agua.

En algunas realizaciones, el Forma I es preparada por el método de
20 combinar la Forma A con un solvente que contiene al menos alrededor del 50% en volumen de agua.

La presente invención proporciona un solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, el solvato es un 1,4-dioxano-solvato.

25 La presente invención también proporciona un 1,4-dioxano-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, donde el solvato tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 5.2° y a alrededor de 25.0° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 21.2° y alrededor de 15.2° .

5 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 10.4° y alrededor de 26.0° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

En algunas realizaciones, el solvato es un hemisolvato.

10 La presente invención además, proporciona composiciones que comprenden un solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, el solvato es un 1,4-dioxano-solvato.

15 La presente invención proporciona composiciones que comprenden un 1,4-dioxano-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, donde el solvato tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 5.2° y a alrededor de 25.0° .

20 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 21.2° y alrededor de 15.2° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 10.4° y alrededor de 26.0° .

25 En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención proporciona métodos de preparar un 1,4-dioxano-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, que

21

comprenden cristalizar el 1,4-dioxano-solvato a partir de una solución que contiene 1,4-dioxano.

En algunas realizaciones, un 1,4-dioxano-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es preparado por el método de
5 cristalizar el 1,4-dioxano-solvato a partir de una solución que contiene 1,4-dioxano.

En algunas realizaciones, el solvato es una sal de ácido láctico monomérico.

La presente también invención proporciona un benceno-solvato cristalino
10 de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I,

En algunas realizaciones, el solvato es un hemisolvato.

En algunas realizaciones, el solvato es una sal de ácido láctico monomérico.

La presente invención proporciona un benceno-solvato cristalino de una sal
15 de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, donde el solvato tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 5.4° y a alrededor de 24.7° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor
20 de 10.3° y alrededor de 21.5° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 15.2° y alrededor de 27.3° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 11.
25

En algunas realizaciones, el solvato es un hemisolvato.

La presente invención proporciona composiciones comprenden un benceno-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona composiciones que comprenden un
30 benceno-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I,

donde el solvato tiene un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico que comprende picos, en términos de 2θ , a alrededor de 5.4° y a alrededor de 24.7° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 10.3° y alrededor de 21.5° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo comprende también picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 15.2° y alrededor de 27.3° .

En algunas realizaciones, el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

En algunas realizaciones, el solvato es un hemisolvato.

En algunas realizaciones, la composición además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para preparar un benceno-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, que comprende cristalizar el benceno-solvato cristalino a partir de una solución que comprende benceno.

En algunas realizaciones, un benceno-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es preparado por la cristalización del benceno-solvato cristalino a partir de una solución que comprende benceno.

La presente invención también proporciona cualquier forma cristalina descrita aquí o la formulación de la misma para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona cualquier forma cristalina descrita aquí o la formulación de la misma para su uso en la preparación de un medicamento para su uso en terapia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra un patrón XRPD (patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo) característico de la Forma A.

La Figura 2 muestra un termograma DSC (termograma de calorimetría de barrido diferencial) característico de la Forma A.

La Figura 3 muestra un ciclo de DVS (cambio de masa contra tiempo) característico de la Forma A.

5 La Figura 4 muestra un ciclo de DVS (cambio de masa contra RH) característico de la Forma A.

La Figura 5 muestra un patrón XRPD característico de la Forma Amorfa.

La Figura 6 muestra un patrón XRPD característico de la Forma B.

La Figura 7 muestra un patrón XRPD característico de la Forma C.

10 La Figura 8 muestra un patrón XRPD característico de la Forma D.

La Figura 9 muestra un patrón XRPD característico de la Forma E.

La Figura 10 muestra un patrón XRPD característico de la forma F.

La Figura 11 muestra un patrón XRPD característico de la Forma G.

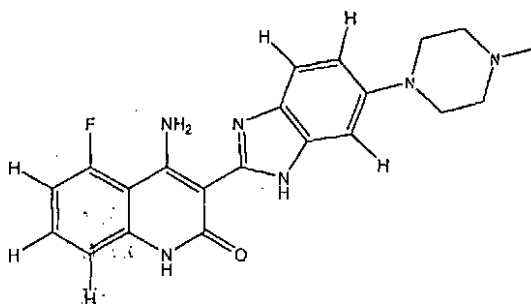
La Figura 12 muestra un patrón XRPD característico de la Forma H.

15 La Figura 13 muestra un patrón XRPD característico de la Forma I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Formas cristalinas no hidratadas: Forma A

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, formulaciones, tales como formulaciones sólidas (por ejemplo, en polvo) para la
20 administración oral, de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I:



I

Una sal de ácido láctico la cual está presente en las formulaciones de la invención, contiene una forma cristalina no hidratada de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I. Por "forma cristalina no hidratada" se entiende cualquier sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, que está sustancialmente en

5 forma anhidra o en forma no solvatada, incluyendo las formas anhidras tanto higroscópicas, ligeramente higroscópicas, y no higroscópicas. Las sales de ácido láctico pueden también incluir formas de sales de mono y di-ácido, y similares. Preferiblemente, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico del compuesto de fórmula I. Sales de ácido di- láctico (es decir, sales de ácido bis-

10 láctico), sales de ácido tri-láctico (es decir, sales de ácido tris-láctico) y sales de órdenes intermedios y superiores son también comprendidas y puede ser formadas por la combinación de más de un equivalente de ácido láctico con el compuesto de fórmula I, de acuerdo con los métodos de rutina para la preparación de sales de adición de ácidos.

15 En algunas realizaciones, la Forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es la Forma cristalina A. La Forma A puede caracterizarse mediante una o más técnicas del estado sólido como difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), difracción de rayos X de un solo cristal, calorimetría de exploración diferencial (DSC), dinámica de absorción

20 de vapor (DVS), morfología del cristal, resonancia magnética nuclear de estado sólido, dispersión Raman, espectroscopia de infrarrojos (IR), y similares. En algunas realizaciones, la Forma A puede ser identificada por su patrón XRPD. En algunas realizaciones, la Forma A puede ser identificada por su termograma DSC. En algunas realizaciones, la Forma A puede ser identificada por la morfología del

25 cristal. En algunas realizaciones, la Forma A puede ser identificada por su ciclo de DVS. Otras técnicas, solas o en combinación con las mencionadas aquí, también se pueden utilizar para identificar la Forma A.

La forma cristalina A se caracteriza como una forma cristalina no higroscópica anhidra de la sal de ácido láctico monomérico del compuesto de

30 fórmula I. La Forma A puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) el cual se proporciona en la Figura 1. En algunas realizaciones, la Forma cristalina de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1 (valores dos theta



proporcionados en el Ejemplo 3), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma A, se proporciona en el ejemplo 3 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 3, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2° .

La Forma cristalina A de la invención puede ser también reconocida por su termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC), el cual tiene un pico endotérmico característico a 210°C . Un termograma DSC típico para una muestra que contiene la Forma A sustancialmente pura, se presenta en la Figura 2. En algunas realizaciones, la Forma cristalina de la invención tiene una señal de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2, donde el término "sustancialmente" en este caso indica que rasgos tales como endotermas, exotermas, cambios de línea de base, etc., puede variar alrededor de $\pm 4^\circ\text{C}$. Para la DSC, se conoce que las temperaturas observadas dependerán de la proporción del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Así, los valores reportados aquí relacionados con los termogramas de DSC, pueden variar por más o menos alrededor de 4°C .

Los datos de adsorción/desorción de acuerdo con las técnicas de absorción de vapor dinámica, tal como se prevé en el Ejemplo 3 y en las Figuras 3 y 4, indican además que la Forma A puede ser caracterizada como un material no higroscópico.

La forma cristalina A puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la Forma A puede ser preparada por la combinación del compuesto de Fórmula I con ácido láctico en un solvente y precipitar la forma cristalina A a partir de la solución resultante. En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de Fórmula I para el ácido láctico es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10, alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5, alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2, o alrededor de 1:1.

Un ejemplo del método para preparar la Forma A es como sigue:

- (a) suspender el compuesto de fórmula I (o los tautómeros del mismo) en un solvente o mezcla de solventes;
- (b) contactar el ácido láctico con el compuesto de fórmula I para proporcionar una mezcla;
- (c) calentar la mezcla,
- (d) enfriar la mezcla, y
- (e) aislar la Forma A.

En algunas realizaciones, la mezcla se calienta y se refluje antes de enfriar. En realizaciones adicionales, el paso de aislamiento incluye filtrar la mezcla. En realizaciones adicionales, el ácido láctico puede ser una mezcla de las formas D y L de ácido láctico o puede ser ácido láctico D o ácido láctico L.

Los solventes apropiados incluyen solventes orgánicos, tales como solventes orgánicos que puedan, al menos parcialmente, disolver la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I. Ejemplo de solventes orgánicos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, glicoles, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), hidrocarburos (heptano, hexanos, pentano, benceno, tolueno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano y similares), éteres (éter dietílico, éter metil-t-butilico, tetrahidrofurano, etc.), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, mezclas de los mismos, y similares. Los solventes apropiados pueden también incluir mezclas de solventes orgánicos y agua. En algunas realizaciones, el por ciento en peso del agua en el solvente orgánico es menor que alrededor del 10%, menor que alrededor del 9%, menor que alrededor del 8%, menor que alrededor del 7%, menor que alrededor del 6%, menor que alrededor del 5%, menor que alrededor del 4%, menor que alrededor del 3%, menor que alrededor del 2.5%, menor que alrededor del 2%, menor que alrededor del 1.5%, menor que alrededor del 1%, menor que alrededor del 0.5%, menor que alrededor del 0.2%. En algunas realizaciones, el solvente usado en el método de preparación de la sal es un solvente prático. En otras realizaciones de la invención, el solvente utilizado en el método de preparación de la sal se selecciona del grupo consistente de metanol, etanol, propanol, isopropanol,

2d

butanol, 2-butanol, acetona, butanona, dioxano, agua, tetrahidrofurano, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente contiene un alcohol, como etanol o isopropanol. En algunas realizaciones, el solvente contiene una mezcla de alcohol y agua como, por ejemplo, menos de un 10% de agua, 5 menos de alrededor de 7.5% de agua, 6.5% de agua, menos de 5% de agua, menos de alrededor de 2.5% de agua, o menos de 1% de agua. En algunas realizaciones, el solvente es acetona. En algunas realizaciones, el solvente es tetrahidrofurano que contiene opcionalmente agua (por ejemplo, alrededor del 10% en peso). En algunas realizaciones, el solvente es acetonitrilo. En algunas 10 realizaciones, el solvente es heptano que contiene 1% de Tween 80. En algunas realizaciones, es el solvente tolueno.

La precipitación de la Forma cristalina A de la invención a partir de la solución puede llevarse a cabo por cualquier manera apropiada de acuerdo con los métodos de rutina. Por ejemplo, las soluciones de una sal de ácido láctico del 15 compuesto de Fórmula I pueden ser evaporadas, enfriadas, tratadas con antisolvente, o combinaciones de estos métodos. El tratamiento con antisolvente puede ser llevado a cabo por técnicas de recubrimiento o por difusión de vapor. Los antisolventes apropiados incluyen solventes orgánicos, así como el agua, que son miscibles con el solvente de cristalización, y que aún son relativamente 20 solventes pobres para el compuesto objeto.

Los métodos para la preparación de la Forma A proporcionados aquí, pueden resultar en la Forma A sustancialmente pura (por ejemplo, composiciones que contienen menos de alrededor del 20%, alrededor del 10%, alrededor del 5%, o alrededor del 3% en peso de impurezas, material amorfo u otras formas 25 cristalinas), así como las mezclas enriquecidas en la Forma A (por ejemplo, mezclas, que contienen mayor que alrededor del 50% en peso en relación con la Forma A, por ejemplo, de impurezas, material amorfo u otras formas cristalinas). En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones que contiene la Forma A. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos 30 alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, al menos alrededor del 95%, al menos alrededor del 97 %, al menos alrededor del 98%, o al menos alrededor del 99% en peso del total la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como Forma A. En

realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención consisten esencialmente de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, donde al menos alrededor del 95%, al menos alrededor del 97%, al menos alrededor del 98%, o al menos alrededor del 99% de la sal de ácido láctico del compuesto de

5 Fórmula I está presente en la composición como Forma A. En realizaciones adicionales, las composiciones de la presente invención consisten esencialmente de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, donde al menos alrededor del 98.0%, al menos alrededor del 98.1%, p al menos alrededor del 98.2%, al menos alrededor de el.3%, Al menos alrededor de de 98.4%, al menos

10 alrededor del 98.5%, al menos alrededor del 98.6%, al menos alrededor del 98.7%, al menos alrededor del 98.8%, al menos alrededor del 98.9%, al menos alrededor del 99.0%, al menos alrededor del 99.1%, al menos alrededor del 99.2%, al menos alrededor del 99.3%, al menos alrededor del 99.4%, al menos alrededor del 99.5%, al menos alrededor del 99.6%, al menos alrededor del

15 99.7%, al menos alrededor del 99.8%, al menos alrededor del 99.9%, de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I está presente en la composición como Forma A. En algunas realizaciones, el resto de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I está presente en Forma Amorfa o en una o más de las otras formas cristalinas (incluyendo los solvatos y los hidratos). Las cantidades de

20 las diferentes formas cristalinas de una composición pueden ser determinadas por métodos espectroscópicos de rutina, tales como difracción de rayos X de muestras en polvo, DSC, y similares.

La presente invención también proporciona composiciones sólidas (es decir, formulaciones) que contienen una forma cristalina no hidratada de la sal de

25 ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma A) con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una variedad de trastornos relacionados con la actividad de VEGF-RTK, más particularmente, por ejemplo, la angiogénesis asociada con el cáncer. Portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes y

30 similares farmacéuticamente aceptables, incluyen pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, glicolato sódico de almidón (NaSG), crospovidona, croscarmelosa (CC), lauril sulfato de sodio (SLS), Tween, polietilenglicol (PEG), povidona,

hidroxipropilcelulosa (HPMC), estearato de Mg, estearato de Ca, ácido esteárico, estearato de fumarato de sodio y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, las composiciones son en una forma de polvo apropiadas para la compactación, formación de comprimidos, y/o administración oral.

5 En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de la invención incluyen una dosis terapéuticamente efectiva de una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I (por ejemplo, la Forma A). Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad de una sal de ácido
10 láctico del compuesto de fórmula I suficiente para dar lugar a la mejoría de los síntomas de un trastorno dado. Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden ser fabricadas por métodos bien conocidos en el arte, tales como los procesos convencionales de granulado, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización, emulsificación o pulverización, entre otros. Las composiciones sólidas pueden estar en forma de, por ejemplo, gránulos, polvos,
15 comprimidos o cápsulas. Las presentes composiciones pueden ser formuladas para diversas vías de administración, por ejemplo, para la administración oral, administración transmucosal, y administración subcutánea.

Con el fin de determinar la cantidad del compuesto en un paciente después de la administración, ciertos pasos de manipulación se pueden adoptar. Tal
20 método se describe en la solicitud provisional No. de Serie US 60/517915, titulada "Métodos de Tratamiento de Cáncer y Métodos Relacionados" presentada el 7 de noviembre de 2003, por Vora y otros., incorporados aquí como referencia en su totalidad.

Los polvos, suspensiones, granulados, píldoras, comprimidos, cápsulas,
25 cápsulas de gel, y tabletas para administración oral, bucal y sublingual, son aceptables como formas farmacéuticas sólidas. Estas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I (por ejemplo, la Forma A) con al menos un aditivo o excipiente, tal como un almidón u otro aditivo. Aditivos o excipientes apropiados
30 son sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar-agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, y/o

polivinilpirrolidona. Opcionalmente, las formas de dosificación oral pueden contener otros ingredientes para ayudar en la administración, como por ejemplo un diluyente inactivo o lubricantes, tales como estearato de magnesio, o preservantes tales como parabeno o ácido sórbico, o antioxidantes como ácido ascórbico, tocoferol o cisteína, un agentes desintegrantes o agente quelante, tal como EDTA, aglutinantes, espesantes, tampones, edulcorantes, agentes saborizantes o agentes odorizantes. Adicionalmente se pueden añadir colorantes o pigmentos para la identificación. Los comprimidos y las píldoras se pueden tratar también con materiales de recubrimiento apropiados conocidos en el arte, tales como recubrimientos para la protección de la humedad, recubrimientos entéricos, o recubrimientos para la liberación sostenida.

En algunas realizaciones, las composiciones se suministran en una forma de polvo en un recipiente de almacenamiento, tal como un vial. En algunas realizaciones, el vial está cerrado y en otras realizaciones el vial puede ser evacuado con un gas inerte y sellado con un tapón.

Además de las formas farmacéuticas representativas descritas anteriormente, excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables son generalmente conocidos por los expertos en el arte y son, por lo tanto, incluidos en la presente invención. Tales excipientes y los portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co, New Jersey (1991), que se incorporan aquí como referencia.

Las formulaciones de la invención pueden ser diseñadas para ser de acción corta, liberación rápida, acción prolongada y liberación sostenida, como se describen a continuación. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden ser formuladas para liberación controlada o para liberación lenta.

Las presentes composiciones también pueden comprender, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación extendida para proporcionar un efecto de almacenamiento y/o liberación prolongados. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas pueden ser comprimidas en gránulos o "pellets" o cilindros, y ser implantados por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósitos o como implantes, tales como los stents. Tales implantes pueden emplear materiales inertes conocidos como siliconas y polímeros biodegradables.

Las dosis específicas se pueden ajustar en función de las condiciones de la enfermedad, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud en general, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, vías de administración, la velocidad de excreción, y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las
5 anteriores formas de dosificación que contienen cantidades efectivas están bien dentro de los límites de la experimentación de rutina y por lo tanto, bien dentro del alcance de la presente invención.

La dosis terapéuticamente efectiva puede variar en función de la vía de administración y forma de dosificación. La forma cristalina no hidratada de una sal
10 de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma A) se puede proporcionar en una formulación que exhibe un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es generalmente entendido como la relación de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico, que puede expresarse como la relación entre la DL_{50} y la ED_{50} . La DL_{50} es la dosis letal para el 50% de la población y la ED_{50} es la dosis
15 terapéuticamente efectiva en el 50% de la población. La DL_{50} y la ED_{50} son determinadas por los procedimientos estándares para los productos farmacéuticos en cultivos de células animales o animales de experimentación.

"Tratar" en el contexto de la presente invención, significa un alivio de los síntomas asociados a un trastorno o enfermedad, o detener la progresión o el
20 empeoramiento de los síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, en el contexto de tratar a los pacientes que necesitan de un inhibidor de VEGF-RTK, el éxito del tratamiento puede incluir una reducción de la proliferación de capilares que alimentan un tumor o un tejido enfermo, un alivio de los síntomas relacionados con un crecimiento
25 canceroso o tumoral, con la proliferación de capilares, o del tejido enfermo, una detención en la proliferación de capilares, o una interrupción en la progresión de una enfermedad como el cáncer o en el crecimiento de las células cancerosas. El tratamiento también puede incluir la administración de las formulaciones farmacéuticas sólidas de la presente invención en combinación con otras terapias.
30 Por ejemplo, las formas cristalinas y formulaciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden ser administradas antes, durante o después del procedimiento quirúrgico y/o radioterapia. Los compuestos de la invención

también pueden ser administrados en combinación con otros fármacos contra el cáncer incluidos los utilizados en terapia génica y antisentido.

El término "sujeto" o "paciente" pretende describir un ser humano o animal vertebrado incluido un perro, gato, mono tití, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra, elefante, jirafa, pollo, león, mono, lechuza, rata, ardilla, primate, ratón, hámster, chinchilla, hurón, rata, cobayo, gerbo, conejo y ardilla voladora.

En una realización de la invención es un método de tratamiento de un paciente que necesita de un inhibidor de la tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular, que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida que contiene una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, tal como la forma cristalina que es la Forma A, a un paciente que lo necesita. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

En una realización de la invención es un método para la inhibición del crecimiento tumoral en un paciente, que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida que contiene una forma cristalina no hidratada de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, tal como la forma cristalina que es la Forma A, a un paciente que tiene un tumor. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

En una realización de la invención es un método para inhibir la proliferación de capilares en un paciente que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida que contiene una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, tal como la forma cristalina que es la Forma A, a un paciente que lo necesita. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

En una realización de la invención es un método de preparar las formulaciones farmacéuticas sólidas que incluye mezclar una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, tal como la forma cristalina que es la Forma A, con un portador farmacéuticamente aceptable.

27

Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente con una formulación sólida que contiene una forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, mediante la administración oral de la formulación al paciente. En algunas realizaciones, la Forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico. En algunas realizaciones, la Forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I corresponde a la Forma A. En algunas realizaciones, la formulación sólida es en forma de un polvo. En algunas realizaciones, la formulación sólida puede ser preparada por compactación u otro tratamiento de un polvo que contiene la forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. En realizaciones adicionales, la formulación sólida puede ser preparada en la forma de una píldora, comprimido, cápsula, o una tableta.

En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I que está presente en la formulación sólida, sigue siendo sustancialmente una forma cristalina no hidratada, tal como la Forma A, bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de 36 horas, mayor de alrededor de 1 semana, mayor de alrededor de 1 mes, mayor de alrededor de 6 meses, o mayor de alrededor de 1 año.

Según realizaciones de los métodos de tratamiento de un paciente, el paciente puede ser un paciente de cáncer. En algunas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con mieloma múltiple (MM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, o melanoma. En realizaciones adicionales, el paciente es un paciente refractario, tal como un paciente que muestra resistencia a los regímenes terapéuticos o tratamientos preexistentes, incluyendo los esquemas de dosificación prescritos/clínicos. En algunas realizaciones, el paciente puede ser tratado con una dosis que es menor que la dosis máxima tolerada (DMT), tal como una dosis de alrededor de 0.25 a 30 mg/kg de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. "DMT", como se utiliza aquí, se refiere a la dosis más elevada durante los procedimientos de

diagnóstico, terapéutico o profiláctico que un organismo puede tolerar sin perjuicio sustancial. La DMT es examinada en el contexto de la alteración de la función fisiológica que se prevé que alteraría la esperanza de vida de los pacientes. Los factores incluyen: no más de 10% de disminución en la ganancia de peso corporal
 5 relativo a los controles, toxicidad en los órganos objetivo, y una alteración importante en los parámetros patológicos clínicos.

En algunas realizaciones, las formulaciones sólidas de la invención son sólidas en el momento de la administración a un paciente, las cuales incluirían, por ejemplo, la ingestión directa (por ejemplo, a través de la boca), de una píldora,
 10 comprimido, cápsula, tableta o similares, en contraposición a, por ejemplo, la ingestión de una solución o suspensión hecha mediante la mezcla de una formulación sólida con un medio líquido antes de la ingestión.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención, es suficiente para proporcionar al menos uno
 15 de:

(a) una C_{max} de alrededor de 20 a 4000 ng/mL del compuesto de Fórmula I en el plasma de un sujeto o una C_{max} de alrededor de 40 a 8000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto cuando éste se administra al sujeto;

(b) alrededor de 10 a 2000 ng/mL del compuesto en el plasma de un sujeto 24
 20 horas después de la administración o alrededor de 20 a 4000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración al sujeto, o

(c) una AUC de alrededor de 500 a 60000 ng*h/mL del compuesto en el plasma de un sujeto o alrededor de 750 a 120000 ng*h/mL del compuesto en la
 25 sangre del sujeto cuando éste se administra al sujeto.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria de una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar al menos uno de:

(a) una C_{max} de alrededor de 50 a 500 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 100 a 1000 ng/mL del compuesto en la sangre
 30 del sujeto;

28

(b) alrededor de 20 a 1000 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o alrededor de 40 a 2000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o

(c) una AUC de alrededor de 1000 a 30000 ng*h/mL del compuesto en el plasma de un sujeto o alrededor de 1500 a 60000 ng*h/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar al menos uno de:

10 (a) una C_{max} de alrededor de 50 a 250 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 100 a 500 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto;

(b) alrededor de 40 a 500 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o alrededor de 80 a 1000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o

(c) una AUC de alrededor de 2000 a 15000 ng*h/mL del compuesto en el plasma de un sujeto o alrededor de 3000 a 30000 ng*h/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar al menos uno de los siguientes:

(a) una C_{max} de alrededor de 75 a 150 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 150 a 300 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto;

25 (b) alrededor de 40 a 250 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o alrededor de 80 a 500 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o

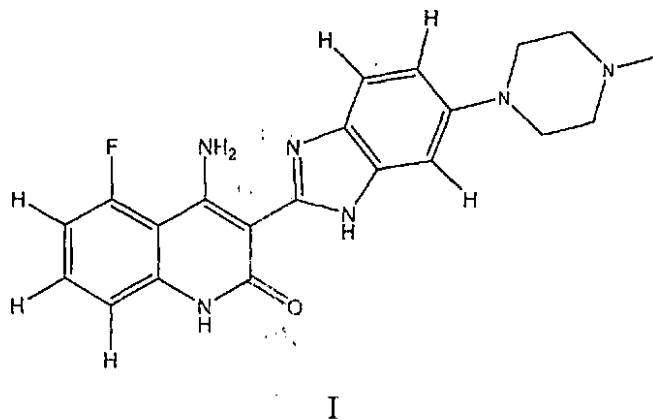
En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar una C_{max} de alrededor de 100 a 2000 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 200 a 4000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar una $C_{\max}$ de alrededor de 100 a 1000 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una $C_{\max}$ de alrededor de 200 a 2000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

- 5 Con el fin de que la invención divulgada aquí pueda ser entendida más eficientemente, se proporcionan a continuación ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son sólo con fines ilustrativos y no se deben interpretar en cualquier manera como una limitación a la invención.

Hidratos: formas B, C, D, y E.

- 10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I:



- 15 En algunas de las realizaciones de los hidratos de la presente invención, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es de alrededor de 1 o alrededor de 6.

En algunas realizaciones, un hidrato de la presente invención es un monohidrato o hexahidrato.

- 20 En algunas realizaciones de los monohidratos de la presente invención, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es de alrededor de 1.

En algunas realizaciones de los hexahidratos de la presente invención, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es desde alrededor de 4 hasta alrededor de 6.

En algunas realizaciones de los hexahidratos de la presente invención, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es desde alrededor de 5 hasta alrededor de 6.

En algunas realizaciones de los hexahidratos de la presente invención, la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es de alrededor de 6.

Las sales de ácido láctico hidratadas puede incluir además formas de sales de mono y di-ácido, y similares. Preferiblemente, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico del compuesto de fórmula I. Las sales de ácido di-láctico (es decir, sales de ácido bis-láctico), sales de ácido tri-láctico (es decir, sales de ácido tris-láctico) y sales de órdenes intermedios y superiores son también comprendidas y puede ser formadas por la combinación de más de un equivalente de ácido láctico con el compuesto de fórmula I, de acuerdo con los métodos de rutina para la preparación de sales de adición de ácidos.

En algunas realizaciones de los hidratos de la presente invención, la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico.

En algunas realizaciones, la forma de hidrato cristalino de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es la Forma cristalina B, la Forma C, la Forma D ó la Forma E.

Las Formas B, C, D y E puede caracterizarse por una o varias técnicas de estado sólido como difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), difracción de rayos X de un solo cristal, calorimetría de exploración diferencial (DSC), dinámica de absorción de vapor (DVS), morfología del cristal, resonancia magnética nuclear de estado sólido, dispersión Raman, espectroscopía de infrarrojos (IR), termogravimetría (TG), termogravimetría (TG) acoplada con espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier (TG-FTIR) y similares.

En algunas realizaciones, las formas B, C, D y E pueden ser identificadas por su patrón XRPD. En algunas realizaciones, las formas B, C, D y E pueden ser identificadas por su Termograma DSC. En algunas realizaciones, las formas B, C,

D y E pueden ser identificadas por la morfología del cristal. En algunas realizaciones, las formas B, C, D y E pueden ser identificada por sus ciclo de DVS. Otras técnicas, solas o en combinación con los mencionadas aquí, también se pueden utilizar para identificar las formas B, C, D y E.

5 **Forma B**

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma de hidrato cristalino de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es la forma cristalina B. La Forma B se caracteriza como un monohidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I.

- 10 En algunas realizaciones de la Forma B, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico. La Forma B puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) que se proporciona en la Figura 6. En algunas realizaciones, la Forma cristalina B, de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 6 (valores dos theta
- 15 proporcionados en el Ejemplo 10), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información
- 20 dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma B, se proporciona en el ejemplo 10 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 10, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2° .
- 25 La Forma cristalina B de la invención puede también ser reconocida por su termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC), el cual tiene una endoterma característico a alrededor de 155°C (pico máximo) con un $\Delta H \sim 100 \text{ J/g}$. En algunas realizaciones, la Forma cristalina B de la invención tiene una señal de DSC sustancialmente que tiene un endodermo sustancialmente como se
- 30 describe anteriormente, entendiéndose que el término "sustancialmente" en este caso indica que rasgos tales como endotermas, exotermas, cambios de línea de base, etc., puede variar alrededor de $\pm 4^\circ\text{C}$. Para la DSC, se conoce que las temperaturas observadas dependerán de la proporción del cambio de

temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Así, los valores reportados aquí relacionados con los termogramas de DSC, pueden variar por más o menos alrededor de 4 °C.

El análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma B puso de manifiesto una pérdida de peso de alrededor de 3.7%. A una velocidad de calentamiento de 10 K/min, la pérdida de peso comenzó justo por encima de la temperatura ambiente y el 3.7% del agua fue completamente removido cerca de 150 °C. Un análisis más detallado de la cantidad de agua por titulación de Karl Fischer (también determinó ser un 3.7%) confirma que la pérdida de peso en el TG-FTIR es esencialmente correspondiente al contenido de agua. Aunque no se desea comprometerse por ninguna teoría particular, la Forma B se caracteriza como un monohidrato, ya que el contenido de agua esperado teóricamente de un monohidrato de la sal de ácido láctico monomérico del compuesto de fórmula I es de 3.7%.

La forma cristalina B puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la Forma B puede ser preparada por la suspensión de la Forma A en una solución que comprende agua y un solvente orgánico a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 60 °C, donde el solvente orgánico comprende un alcohol, una cetona, un nitrilo orgánico, o mezcla de éstos, y donde el agua está presente en la solución en una cantidad de alrededor del 5% a alrededor del 20% en volumen.

Un ejemplo del método de preparar la Forma B es como sigue:

(a) suspender la Forma A en una solución que comprende agua y un solvente orgánico a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 60 °C durante un período de tiempo suficiente para proporcionar la forma B, y

(b) aislar la Forma B.

Solventes orgánicos apropiados son aquellos en los cuales la recién formada Forma B no sea fácilmente soluble, de manera tal que la Forma B pueda ser aislada. Ejemplo de solventes orgánicos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, glicoles, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, etc.) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), mezclas de los mismos, y similares. En algunas realizaciones, el solvente orgánico

comprende uno o más de etanol, acetona y metil etil cetona. En algunas realizaciones, el solvente orgánico contiene un alcohol como metanol o etanol. En algunas realizaciones, el solvente orgánico contiene una cetona como acetona o metil etil cetona. En algunas realizaciones, el solvente orgánico contiene un nitrilo tal como acetonitrilo.

El contenido de agua en la solución típicamente será menos de alrededor del 20% en volumen. En algunas realizaciones, el agua está presente en la solución en una cantidad de alrededor del 5% a alrededor del 20% en volumen. En algunas realizaciones, el agua está presente en la solución en una cantidad de alrededor del 5% a alrededor del 10% en volumen. En algunas realizaciones, el agua está presente en la solución en una cantidad de alrededor del 10% a alrededor del 20% en volumen.

La suspensión se lleva a cabo a cualquier temperatura apropiada para proporcionar Forma B, tal como una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 60 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 23 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 50 °C.

La suspensión puede llevarse a cabo durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar la Forma B. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo durante alrededor de 20 horas hasta alrededor de 100 horas. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo durante alrededor de 20 horas. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo durante alrededor de 50 horas. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo durante alrededor de 100 horas.

En algunas realizaciones, el agua está presente en la solución en una cantidad de alrededor del 10% en volumen; el solvente orgánico comprende uno o más de etanol, acetona y metil etil cetona, y la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C. En algunas realizaciones, el agua está presente en la solución en una cantidad de alrededor

del 5% en volumen; el solvente orgánico comprende acetonitrilo, y la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C.

La concentración de partida de la Forma A en la solución puede variar. Se postula que el agua en la solución es la responsable de la formación de la Forma B (la cual es un hidrato). En algunas realizaciones, la concentración de la Forma A en la solución es de alrededor de 100 a alrededor de 140 o alrededor de 120 mg/mL.

Se debe reconocer que la Forma A, en el paso de suspensión, se puede generar de acuerdo a una variedad de métodos descritos aquí. En algunas realizaciones, la generación de la Forma A y la suspensión de la Forma A en la solución para proporcionar la Forma B, se pueden llevar a cabo en un único proceso.

Forma C

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma de hidrato cristalino de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es la forma cristalina C. La Forma C se caracteriza como un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, donde el contenido de hidratos se encuentra entre el mono y el sesquihidrato. En algunas realizaciones de la Forma C, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico.

La Forma C puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) que se proporciona en la Figura 7. Picos dos theta relativamente prominentes fueron encontrados a desde alrededor de 3.2 hasta alrededor de 3.6, a desde alrededor de 6.5 hasta alrededor de 7.1, a desde alrededor de 9.8 hasta alrededor de 10.6, a desde alrededor de 13.3 hasta alrededor de 14.1, a desde alrededor de 17.6 hasta alrededor de 17.8, a alrededor de 18.8, a alrededor de 20.2, a desde alrededor de 24.7 hasta alrededor de 24.9, a alrededor de 27.3 hasta alrededor de 27.5, a alrededor de 28.0 y desde alrededor de 29.0 hasta alrededor de 29.3°. En algunas realizaciones, la Forma cristalina C, de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 7 (dos valores theta proporcionados en el Ejemplo 11), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades

relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma C, se proporcionan en el

5 Ejemplo 11 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 11, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2°.

Los patrones de XRPD de la Forma C según lo proporcionado en Figura 7, puede variar ligeramente, lo que sugiere que la Forma C puede absorber

10 cantidades variables de agua. Un mayor contenido de agua, es muy probable que conduzca a una ligera expansión de la red (espaciamientos d mayores) con un concurrente cambio de los picos de XRPD a pequeños ángulos.

La forma cristalina C de la invención puede también ser reconocida por su termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que muestra una

15 pequeña señal exotérmica entre alrededor de 50 °C y alrededor de 80 °C, que se atribuye a la cristalización de una pequeña cantidad de la forma amorfa residual. Entre alrededor de 80 y alrededor de 140 °C, varias pequeños señales endotérmica (a alrededor de 109 °C, 115 °C y 127 °C) y otra pequeña señal exotérmica (a alrededor de 121 °C) sugieren que múltiples transiciones de fase

20 están teniendo lugar. Estos efectos son seguidos por una fuerte señal endotérmica ($\Delta H = 35 \text{ J/g}$) con pico cerca de alrededor de 150 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina C de la invención tiene una señal de DSC que tiene sustancialmente los valores descritos anteriormente, donde el término "sustancialmente" en este caso indica que rasgos tales como endotermas,

25 exotermas, cambios de línea de base, etc., puede variar alrededor de $\pm 4 \text{ °C}$. Para la DSC, se conoce que las temperaturas observadas dependerán de la proporción del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Así, los valores reportados aquí relacionados con los termogramas de DSC, pueden variar por más o menos alrededor de 4 °C.

30 El análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma C reveló una pérdida de peso de alrededor de 4.6%, el cual se corresponde a una cantidad que se sitúa entre el mono y el sesquihidrato.

La investigación de la Forma C en un experimento de DVS, tal como se prevé en el Ejemplo 11, revela un contenido de agua de alrededor del 6.5% al inicio de la medición y de alrededor del 4.8% al final de la medición. Sin embargo, el espectro Raman de la muestra recuperada corresponde sustancialmente a la forma C. Aunque no se desea comprometerse por ninguna teoría particular, la razón para la irreversibilidad encontrada para la forma C se piensa que es debido a que queda algún material amorfo que cristaliza durante la medición. Entonces, el contenido de agua de la Forma C sería efectivamente de 4.6%, según lo encontrado para la muestra utilizada en el experimento DSC como se muestra aquí. Esta cantidad de agua correspondería a 4/3 moléculas de agua por unidad de fórmula (es decir, sesquihidrato).

La forma cristalina C puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la Forma C puede ser preparada por la difusión de vapor del solvente orgánico en una solución acuosa de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C. En algunas realizaciones, la Forma C puede ser preparada contactando la forma amorfa de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I con una humedad relativa de entre alrededor del 50% a alrededor del 75%, a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C. Un ejemplo del método para preparar la Forma C es como sigue:

- (a) difundir el vapor del solvente orgánico en una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C durante un período de tiempo suficiente para proporcionar la forma C; y
- (b) y aislar la Forma C.

Solventes orgánicos apropiados son aquellos en los cuales la recién formada Forma C no sea fácilmente soluble, de manera tal que la Forma C pueda ser aislada. Ejemplo de solventes orgánicos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, glicoles, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, etc.) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, etc.), mezclas de los mismos, y similares. En algunas realizaciones, el solvente orgánico contiene un nitrilo tal como acetonitrilo.

En algunas realizaciones, más solvente orgánico (cuyos vapores fueron usados en la difusión) opcionalmente puede añadirse a la mezcla en el paso (a) después la Forma C es formada a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C.

- 5 La difusión se puede llevar a cabo a una temperatura apropiada tal como alrededor de 0 °C a alrededor de 10 °C, para proporcionar la Forma C. En algunas realizaciones, la difusión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 5 °C.

- La difusión se lleva a cabo durante un período de tiempo suficiente para proporcionar la Forma C. En algunas realizaciones, la difusión se lleva a cabo
10 durante alrededor de 20 horas hasta alrededor de 100 horas.

- La concentración de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en la solución puede variar. En algunas realizaciones, la concentración es de alrededor de 100 mg/mL o mayor. En algunas realizaciones, la concentración es de alrededor de 200 mg/mL o mayor. En algunas realizaciones, la concentración
15 es de alrededor de 300 mg/mL o mayor. En algunas realizaciones, la concentración es de alrededor de 300 mg/mL a alrededor de 400 mg/mL.

Otro ejemplo del método de preparar la Forma C es llevado a cabo por:

- contactar la forma amorfa de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I con una humedad relativa de entre alrededor del 50% a alrededor del
20 75% a una temperatura de alrededor de 40 °C a alrededor de 80 °C durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar la forma C.

La forma amorfa puede ser preparada por el método aquí descrito en el Ejemplo 8.

- El contacto se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 40
25 °C a alrededor de 80 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 60 °C a alrededor de 80 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 70 °C a alrededor de 80 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 80 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 40 °C a alrededor de 60 °C. En algunas realizaciones, la temperatura
30 es de alrededor de 40 °C a alrededor de 50 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 50 °C.

El contacto puede llevarse a cabo durante un período de tiempo suficiente para proporcionar la forma C. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 6 horas o más. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 20 horas o más. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 1 día o más. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 2 días o más. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 3 días o más. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 4 días o más. Aunque no se desea comprometerse por ninguna teoría particular, se postula que durante el contacto a la temperatura más alta, se necesita un período de tiempo relativamente más corto para la formación de la Forma C.

Según se utiliza aquí, "la forma amorfa" se refiere a la forma no cristalina anhidra de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I, la cual puede ser preparada, por ejemplo, mediante el método de liofilización descrito en el Ejemplo 8. Las muestras de la forma amorfa se pueden caracterizar por patrones XRPD y DSC (como se muestra en los ejemplos 8 y 9). Ejemplos típicos de patrones XRPD de la forma amorfa se proporcionan en la Figura 5.

Forma D

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma de hidrato cristalino de un de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I es la Forma cristalina D. En algunas realizaciones de la forma D, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico.

La Forma D puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), un ejemplo del cual se proporciona en la Figura 8. Picos dos theta relativamente prominentes fueron encontrados a desde alrededor de 4.0, alrededor de 8.0, alrededor de 11.5, alrededor de 12.0, alrededor de 14.3, alrededor de 15.8, alrededor de 16.4, alrededor de 20.1, alrededor de 21.2, alrededor de 22.0, alrededor de 23.6, alrededor de 27.2 y alrededor de 27.9 grados. En algunas realizaciones, la Forma cristalina D, de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 8 (dos valores theta proporcionados en el Ejemplo 12), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento

de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma D, se proporciona en el Ejemplo 12 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 12, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2°.

La forma cristalina D, de la invención puede también ser reconocida por su termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC), que muestra múltiples transiciones con una señal endotérmica cerca de alrededor de 75 °C ($\Delta H \sim 13$ J/g), seguida de una segunda señal endotérmica cerca de alrededor de 147 °C ($\Delta H \sim 27$ J/g) y una señal exotérmica cerca de 163 °C, y una señal endotérmica posterior cerca de 191 °C ($\Delta H \sim 31$ J/ag). En algunas realizaciones, la Forma cristalina D, de la invención tiene una señal de DSC sustancialmente según lo descrito más arriba, donde el término "sustancialmente" en este caso indica que rasgos tales como endotermas, exotermas, cambios de línea de base, etc., puede variar alrededor de ± 4 °C. Para la DSC, se conoce que las temperaturas observadas dependerán de la proporción del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Así, los valores reportados aquí relacionados con los termogramas de DSC, pueden variar por más o menos alrededor de 4 °C.

Cuando una muestra recién preparada de la Forma D (ver preparación en el Ejemplo 12) fue analizada por TG-FTIR, titulación Karl Fischer, y DVS, se proporcionan datos mostrados en el Ejemplo 12. La TG-FTIR y la titulación de Karl Fischer indicaron una pérdida de peso atribuida al agua. Así, la Forma D es un hidrato tal como un monohidrato.

La forma cristalina D puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la Forma D puede ser preparada contactando la forma amorfa de la sal de ácido láctico el compuesto de Fórmula I con una atmósfera inerte con una humedad relativa de alrededor del 30% o menos, a una temperatura de alrededor de 80 °C a alrededor de 150 C.

La forma amorfa puede ser preparada por el método descrito aquí en el Ejemplo 8.

El contacto se realiza a una humedad relativa de alrededor de 30% o menos. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de alrededor del 20% o menos. En algunas realizaciones, la humedad relativa es del 10% o menos. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de alrededor del 5% o menos. El contacto puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte la cual está sustancialmente libre de agua.

El contacto puede además ser llevado a cabo a una temperatura de alrededor de 80 °C a alrededor de 150 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 100 °C a alrededor de 120 °C.

En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 110 °C a alrededor de 120 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 110 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 120 °C.

El contacto se lleva a cabo durante un período de tiempo suficiente para proporcionar la forma C. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 4 horas o más. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 5 horas o más. En algunas realizaciones, el contacto dura alrededor de 5 horas o más.

Forma E

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma de hidrato cristalino de un de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I es la Forma cristalina E. En algunas realizaciones, la Forma cristalina E se caracteriza como un multihidrato cristalino, tal como un hexahidrato de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones de la Forma C, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico. En algunas realizaciones de la Forma E la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico es de alrededor de 4 a alrededor de 6. En algunas realizaciones de la Forma E la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico es de alrededor de 5 a alrededor de 6. En algunas realizaciones de la Forma E la relación molar del agua del hidrato para la sal de ácido láctico es de alrededor de 6.

La Forma E puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD) un ejemplo del cual se proporciona en la Figura 9. Picos dos theta relativamente prominentes fueron encontrados a alrededor de 6.1,

alrededor de 8.4, alrededor de 8.7, alrededor de 12.1, alrededor de 13.4, alrededor de 14.9, alrededor de 18.1, alrededor de 19.0, alrededor de 20.1, alrededor de 21.1, alrededor de 21.5, alrededor de 22.6, alrededor de 24.1, alrededor de 24.5, alrededor de 25.0, alrededor de 25.5, alrededor de 27.7, alrededor de 30.1, y alrededor de 30.6 grados. En algunas realizaciones, la forma E cristalina de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 9 (dos valores theta proporcionados en el Ejemplo 13), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma C, se proporciona en el Ejemplo 13 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 13, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2° .

La forma cristalina E de la invención puede también ser reconocida por su termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) que muestra múltiples transiciones. El pico más prominente corresponde a una señal endotérmica cerca de 76°C ($\Delta H \sim 71 \text{ J/g}$), la cual es seguida por una pequeña señal endotérmica y una pequeña señal exotérmica a alrededor de 90°C y 93°C , respectivamente, y una fuerte señal endotérmica cerca de alrededor de 128°C ($\Delta H \sim 36 \text{ J/ag}$). En algunas realizaciones, la forma E cristalina de la invención tiene una señal DSC sustancialmente, tal como se describe más arriba, donde el término "sustancialmente" en este caso indica que rasgos tales como endotermas, exotermas, cambios de línea de base, etc., puede variar alrededor de $\pm 4^\circ\text{C}$. Para la DSC, se conoce que las temperaturas observadas dependerán de la proporción del cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Así, los valores reportados aquí relacionados con los termogramas de DSC, pueden variar por más o menos alrededor de 4°C .

El análisis por TG de la Forma E reveló una pérdida de peso de alrededor del 9% a alrededor del 18%. A una velocidad de calentamiento de 10 K/min , la pérdida de peso comenzó justo por encima de la temperatura ambiente y el agua

fue sustancialmente eliminada cerca de 160 °C. Las muestras que contienen 18% de pérdida de peso (correspondiente a la pérdida de agua del hidrato) sugieren que la Forma E puede ser un hexahidrato

La investigación de la Forma E en un experimento de DVS, reveló que la Forma E es relativamente estable bajo condiciones de humedad a una temperatura de alrededor de 30 °C o inferior.

La forma cristalina E puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la forma E puede ser preparada mediante suspensión de la Forma A en agua. En algunas realizaciones, la forma E puede ser preparada mediante la siembra en una solución acuosa de una sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I con cristales semillas de la Forma cristalina E, donde la concentración de la solución es de alrededor de 100 a alrededor de 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la forma E puede ser preparada por la cristalización de una sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I en un solvente, donde el solvente contiene alrededor de 1 a alrededor de el 10% en volumen de agua y de alrededor de 90 a alrededor del 99% en volumen de un solvente orgánico. En algunas realizaciones, la forma E puede ser preparada mediante la suspensión de la forma amorfa de una sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I en un solvente, a una temperatura de alrededor de 5 °C, por un tiempo de al menos alrededor de 5 días, donde el solvente comprende alrededor del 5% de agua en volumen y el 95% de acetonitrilo en volumen. En algunas realizaciones, la forma E puede ser preparada mediante la adición de una solución acuosa de dicha sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 30 °C, donde la concentración de dicha solución acuosa es de alrededor de 100 a alrededor de 300 mg/mL y dicho solvente comprende acetato de etilo y tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la cantidad de la Forma A en el agua es de alrededor de 100 mg/mL a alrededor de 400 mg/mL. En algunas realizaciones, la cantidad es de alrededor de 100 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la cantidad es de alrededor de 200 mg/mL a alrededor de 400 mg/mL. En algunas realizaciones, la cantidad es de alrededor de 300 mg/mL a

alrededor de 400 mg/mL. En algunas realizaciones, la cantidad es de alrededor de 350 mg/mL a alrededor de 400 mg/mL.

En algunas realizaciones, la suspensión puede llevarse a cabo a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C para proporcionar la Forma E. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 23 °C.

La suspensión se lleva a cabo durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar la Forma E. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo durante alrededor de 15 horas hasta alrededor de 100 horas. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo durante alrededor de 24 horas. En algunas realizaciones, la suspensión se lleva a cabo durante alrededor de 48 horas.

Otro ejemplo de método para preparar la Forma E, es mediante la siembra por una solución acuosa de una sal de ácido láctico de dicho compuesto de Fórmula I con cristales de semillas de la Forma cristalina E, donde la concentración de la solución es de alrededor de 100 a alrededor de 200 mg/mL de manera tal que se forma la Forma E, entonces la Forma E puede ser aislada.

En algunas realizaciones, la concentración de la solución es de alrededor de 100 a alrededor de 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de la solución es de alrededor de 150 a alrededor de 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de la solución es de alrededor de 180 a alrededor de 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de la solución es de alrededor de 200 mg/mL.

En algunas realizaciones, la cantidad de siembra de la forma cristalina E relativa a la solución es de alrededor de 30 a alrededor de 50 mg/mL. En algunas realizaciones, la cantidad de siembra de la forma cristalina E relativa a la solución es de alrededor de 40 mg/mL.

Un ejemplo adicional de método para preparar la Forma E es mediante la cristalización de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en un solvente, donde el solvente contiene alrededor de de 1 a alrededor del 10% en volumen de agua y de alrededor del 90 a alrededor del 99% en volumen de un solvente orgánico. Un procedimiento típico es como sigue:

(a) mezclar el compuesto de Fórmula I con un solvente, donde el solvente contiene alrededor del 1 a alrededor de el 10% en volumen de agua y de alrededor del 90 a alrededor del 99% en volumen de un solvente orgánico;

(b) calentar la mezcla;

5 (c) enfriar la mezcla, y

(d) aislar la Forma E.

Solventes orgánicos apropiados incluyen aquellos en los cuales (y/o en combinación con el agua) la Forma E no sea fácilmente soluble a alrededor de una temperatura de alrededor de 25 °C o inferior, de manera tal que la Forma E
10 pueda ser aislada. Ejemplos de solventes orgánicos incluyen un éter como THF o un éster, como acetato de etilo. En algunas realizaciones, el solvente orgánico contiene THF. En algunas realizaciones, el solvente orgánico contiene acetato de etilo. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I en el solvente es de alrededor de 10 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL. En algunas
15 realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I en el solvente es de alrededor de 15 mg/mL.

La mezcla se calienta a una temperatura a la que el compuesto de fórmula I se disuelve en el solvente. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a una temperatura cerca de la temperatura de ebullición de la solución para facilitar la
20 disolución del compuesto de Fórmula I.

La mezcla (es decir, la solución) puede ser enfriada a una temperatura para facilitar la precipitación de la Forma E a partir de la mezcla. En algunas realizaciones, la mezcla es enfriada a una temperatura de alrededor de 25 °C o inferior. En algunas realizaciones, la mezcla es enfriada a una temperatura de
25 alrededor de 15 °C o inferior. En algunas realizaciones, la mezcla es enfriada a una temperatura de alrededor de 10 °C o inferior. En algunas realizaciones, la mezcla es enfriada a una temperatura de alrededor de 5 °C o inferior.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina E puede obtenerse a partir de la forma amorfa (un ejemplo de preparación de la cual se describe en el Ejemplo
30 9). Un ejemplo de método para la preparación de la Forma E es, mediante la suspensión de la forma amorfa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I en un solvente, a una temperatura de alrededor de 5 °C, por un tiempo

de al menos alrededor de 5 días, donde el solvente comprende alrededor del 5% de agua en volumen y el 95% de acetonitrilo por volumen. Entonces la Forma E es aislada a partir de la suspensión resultante.

Un ejemplo adicional de método para preparar la Forma E es mediante la adición de una solución acuosa de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 30 °C, donde la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 100 a alrededor de 300 mg/mL y el solvente comprende acetato de etilo y tetrahidrofurano. Un ejemplo de procedimiento de tal método es como sigue:

- (a) añadir una solución acuosa de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I a un primer solvente a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 30 °C para formar una primera mezcla, donde la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 100 a alrededor de 400 mg/mL;
- (b) agregar un segundo solvente a la primera mezcla a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 30 °C para formar una segunda mezcla;
- (c) mezclar la segunda mezcla a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 30 °C durante un período de tiempo suficiente para formar la Forma E, y
- (d) aislar la Forma E.

En algunas realizaciones, los pasos (a)-(c), se llevan a cabo a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 20 °C. En algunas realizaciones, los pasos (a)-(c), se llevan a cabo a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 10 °C. En algunas realizaciones, los pasos (a)-(c), se llevan a cabo a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 5 °C.

En algunas realizaciones, la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 200 a alrededor de 400 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 300 a alrededor de 400 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 300 a alrededor de 350 mg/mL.

37

En algunas realizaciones, el primer solvente comprende un éter tal como THF. En algunas realizaciones, el primer solvente comprende THF. En algunas realizaciones, la proporción en volumen del THF para la solución acuosa es de alrededor de 5:1.

- 5 En algunas realizaciones, el segundo solvente comprende un éster tal como acetato de etilo. En algunas realizaciones, el segundo solvente es acetato de etilo. En algunas realizaciones, la proporción en volumen del acetato de etilo para la solución acuosa es de alrededor de 10:1.

- 10 En algunas realizaciones, el primer solvente comprende THF, y el segundo solvente comprende acetato de etilo. En algunas realizaciones adicionales, la proporción de la solución acuosa para el acetato de etilo y para el tetrahidrofurano es de alrededor de 1:10:5 por volumen en la segunda mezcla.

- La segunda mezcla puede ser mezclada por un tiempo suficiente para formar la Forma E. En algunas realizaciones, la segunda mezcla se mezcla por un tiempo de alrededor de 4 horas o más. En algunas realizaciones, la segunda mezcla se mezcla por un tiempo de alrededor de 10 horas o más. En algunas realizaciones, la segunda mezcla se mezcla por un tiempo de alrededor de 20 horas o más. En algunas realizaciones, la segunda mezcla se mezcla por un tiempo de alrededor de 25 horas o más. En algunas realizaciones, la segunda mezcla se mezcla por un tiempo de alrededor de 26 horas o más.
- 15
20

- Los métodos para la preparación de las formas de hidratos cristalinos (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D, y la Forma E) proporcionados aquí, pueden resultar en una forma única sustancialmente pura (por ejemplo, composiciones que contengan menos de alrededor del 20%, alrededor del 10%, alrededor del 5%, o alrededor del 3% en peso de impurezas, material amorfo u otras formas cristalinas), así como las mezclas enriquecidas en una forma única (por ejemplo, mezclas, que contengan más de alrededor del 50% en peso de la Forma B en relación con, por ejemplo, impurezas, material amorfo u otras formas cristalinas). En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones que contienen la forma B, la Forma C, la Forma D ó la Forma E. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos más de alrededor del 90%, al menos más de alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% en peso del total de hidratos de
- 25
30

la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como Forma B. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos más de alrededor del 90%, al menos más de alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% en peso del total de hidratos de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como Forma C. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos más de alrededor del 90%, al menos más de alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% en peso del total de hidratos de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como Forma D. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos más de alrededor del 90%, al menos más de alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% en peso del total de hidratos de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como Forma E. Las cantidades de las diferentes formas cristalinas de una composición pueden ser determinadas por métodos espectroscópicos de rutina, tales como difracción de rayos X de muestras en polvo, DSC, y similares.

La presente invención también proporciona composiciones sólidas (es decir, formulaciones) que contienen una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E) con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una variedad de trastornos relacionados con la actividad de VEGF-RTK, más particularmente, por ejemplo, la angiogénesis asociada con el cáncer. Los portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares incluyen, pero no están limitados a, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, glicolato sódico de almidón (NaSG), crospovidona, croscarmelosa (CC), lauril sulfato de sodio (SLS), Tween, polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxipropil celulosa (HPMC), estearato de Mg, estearato de Ca, ácido esteárico, estearato de fumarato de sodio y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, las composiciones son en una forma de polvo adecuado para la compactación, fabricación de comprimidos, y/o administración oral.

En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de la invención incluyen una dosis terapéuticamente efectiva de una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E). Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad de un hidrato de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I suficiente para resultar en la mejoría de los síntomas de un trastorno dado. Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden ser fabricadas por métodos bien conocidos en el arte, tales como los procesos convencionales de granulado, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización, emulsificación o pulverización, entre otros. Las composiciones sólidas pueden estar en forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos o cápsulas. Las presentes composiciones pueden ser formuladas para diversas vías de administración, por ejemplo, para la administración oral, administración transmucosal, y administración subcutánea. Con el fin de determinar la cantidad del compuesto en un paciente después de la administración, ciertos pasos de manipulación se pueden adoptar. Tal método se describe en la solicitud provisional No. de Serie US 60/517915, titulada "Métodos de Tratamiento de Cáncer y Métodos Relacionados" presentada el 7 de noviembre de 2003, por Vora y otros., incorporados aquí como referencia en su totalidad.

Los polvos, suspensiones, granulados, píldoras, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y tabletas para administración oral, bucal y sublingual, son aceptables como formas farmacéuticas sólidas. Estas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E) con al menos un aditivo o excipiente, tal como un almidón u otro aditivo. Aditivos o excipientes apropiados son sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar-agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, y/o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, las formas de dosificación oral pueden contener otros ingredientes para ayudar en la administración, como por ejemplo un diluyente inactivo o lubricantes, tales como estearato de magnesio, o preservantes tales como parabeno o ácido sórbico, o

antioxidantes como ácido ascórbico, tocóferol o cisteína, un agentes desintegrantes o agente quelante, tal como EDTA, aglutinantes, espesantes, tampones, edulcorantes, agentes saborizantes o agentes odorizantes. Adicionalmente se pueden añadir colorantes o pigmentos para la identificación. Los comprimidos y las píldoras se pueden tratar también con materiales de recubrimiento apropiados conocidos en el arte, tales como recubrimientos para la protección de la humedad, recubrimientos entéricos, o recubrimientos para la liberación sostenida.

En algunas realizaciones, las composiciones que contienen una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E) se suministran en una forma de polvo en un recipiente de almacenamiento, tal como un vial. En algunas realizaciones, el vial está cerrado y en otras realizaciones el vial puede ser evacuado con un gas inerte y sellado con un tapón.

Además de las formas farmacéuticas representativas descritas anteriormente, excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables son generalmente conocidos por los expertos en el arte y son, por lo tanto, incluidos en la presente invención. Tales excipientes y los portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co, New Jersey (1991), que se incorporan aquí como referencia.

Las formulaciones de la invención pueden ser diseñadas para ser de acción corta, liberación rápida, acción prolongada y liberación sostenida, como se describen a continuación. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden ser formuladas para liberación controlada o para liberación lenta.

Las presentes composiciones, las cuales contienen una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E) también pueden comprender, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación extendida para proporcionar un efecto de almacenamiento y/o liberación prolongados. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas pueden ser comprimidas en gránulos o "pellets" o cilindros, y ser implantados por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de depósitos o como implantes, tales como los stents. Tales implantes pueden emplear materiales inertes conocidos como siliconas y polímeros biodegradables.

Las dosis específicas se pueden ajustar en función de las condiciones de la enfermedad, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud en general, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, vías de administración, la velocidad de excreción, y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las
5 anteriores formas de dosificación que contienen cantidades efectivas están bien dentro de los límites de la experimentación de rutina y por lo tanto, bien dentro del alcance de la presente invención.

Una dosis terapéuticamente efectiva puede variar en función de la vía de administración y forma de dosificación. La forma de hidrato cristalino de una sal
10 de ácido láctico del compuesto de fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E) se puede proporcionar en una formulación que exhibe un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es generalmente entendido como la relación de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico, que puede expresarse como la relación entre la DL_{50} y la ED_{50} . La DL_{50} es la dosis letal para el 50% de la
15 población y la ED_{50} es la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población. La DL_{50} y la ED_{50} son determinadas por los procedimientos estándares para los productos farmacéuticos en cultivos de células animales o animales de experimentación.

Una realización de la invención es un método de tratamiento de un
20 paciente que necesita de un inhibidor de la tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular, que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida que contiene una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E), a un paciente que
25 necesitan de ella. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

Una realización de la invención es un método para la inhibición del crecimiento tumoral en un paciente, que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida que contiene una forma de
30 hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E), a un paciente que tiene un tumor. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

Una realización de la invención es un método para inhibir la proliferación de capilares en un paciente que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida, que contiene una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la forma B, Forma C, Forma D o la Forma E), de acuerdo a un paciente que lo necesita. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

Una realización de la invención es un método de preparar las formulaciones farmacéuticas sólidas que incluye la mezcla de una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E) con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente con una formulación que contiene una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E), mediante la administración oral de la formulación al paciente. En algunas realizaciones, la forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico. En algunas realizaciones, la forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I se corresponde con la Forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E. En algunas realizaciones, la forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I se corresponde con la forma B. En algunas realizaciones, la forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I se corresponde con la forma C. En algunas realizaciones, la forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I se corresponde con la forma D. En algunas realizaciones, la forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I se corresponde con la forma E. En algunas realizaciones, la formulación sólida es en forma de un polvo. En algunas realizaciones, la formulación sólida puede ser preparada por compactación u otro tratamiento de un polvo que contiene la forma cristalina no hidratada de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. En realizaciones adicionales, la

110

formulación sólida puede ser preparada en la forma de una píldora, comprimido, cápsula, o una tableta.

En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, la cual está presente en la formulación sólida, sigue siendo sustancialmente una forma de hidrato cristalino, tal como la forma B, la Forma C, la Forma D o la Forma E, bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de 36 horas, mayor de alrededor de 1 semana, mayor de alrededor de 1 mes, mayor de alrededor de 6 meses, o mayor de alrededor de 1 año.

Según realizaciones de los métodos de tratamiento de un paciente, el paciente puede ser un paciente de cáncer. En algunas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con mieloma múltiple (MM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, o melanoma. En realizaciones adicionales, el paciente es un paciente refractario, tal como un paciente que muestra resistencia a los regímenes terapéuticos o tratamientos preexistentes, incluyendo los esquemas de dosificación prescritos/clínicos. En algunas realizaciones, el paciente puede ser tratado con una dosis que es menor que la dosis máxima tolerada (DMT), tal como una dosis de alrededor de 0.25 a 30 mg/kg de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. "DMT", como se utiliza aquí, se refiere a la dosis más elevada durante los procedimientos de diagnóstico, terapéutico o profiláctico que un organismo puede tolerar sin perjuicio sustancial. La DMT es examinada en el contexto de la alteración de la función fisiológica que se prevé que alteraría la esperanza de vida de los pacientes. Los factores incluyen: no más de 10% de disminución en la ganancia de peso corporal relativo a los controles, toxicidad en los órganos objetivo, y una alteración importante en los parámetros patológicos clínicos.

En algunas realizaciones, las formulaciones sólidas de la invención son sólidas en el momento de la administración a un paciente, las cuales incluirían, por ejemplo, la ingestión directa (por ejemplo, a través de la boca), de una píldora, comprimido, cápsula, tableta o similares, en contraposición a, por ejemplo, la ingestión de una solución o suspensión hecha mediante la mezcla de una formulación sólida con un medio líquido antes de la ingestión.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención, es suficiente para proporcionar al menos uno de:

(a) una C_{max} de alrededor de 20 a 4000 ng/mL del compuesto de Fórmula I en el plasma de un sujeto o una C_{max} de alrededor de 40 a 8000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto cuando éste se administra al sujeto;

(b) alrededor de 10 a 2000 ng/mL del compuesto en el plasma de un sujeto 24 horas después de la administración o alrededor de 20 a 4000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración al sujeto, o

(c) una AUC de alrededor de 500 a 60000 ng*h/mL del compuesto en el plasma de un sujeto o alrededor de 750 a 120000 ng*h/mL del compuesto en la sangre del sujeto cuando éste se administra al sujeto.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria de una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar al menos uno de:

(a) una C_{max} de alrededor de 50 a 500 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 100 a 1000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto;

(b) alrededor de 20 a 1000 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o alrededor de 40 a 2000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o

(c) una AUC de alrededor de 1000 a 30000 ng*h/mL del compuesto en el plasma de un sujeto o alrededor de 1500 a 60000 ng*h/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar al menos uno de:

(a) una C_{max} de alrededor de 50 a 250 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 100 a 500 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto;



(b) alrededor de 40 a 500 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o alrededor de 80 a 1000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o

(c) una AUC de alrededor de 2000 a 15000 ng*h/mL del compuesto en el plasma de un sujeto o alrededor de 3000 a 30000 ng*h/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar al menos uno de los siguientes:

10 (a) una C_{max} de alrededor de 75 a 150 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 150 a 300 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto;

(b) alrededor de 40 a 250 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o alrededor de 80 a 500 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o

En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar una C_{max} de alrededor de 100 a 2000 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 200 a 4000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

20 En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar una C_{max} de alrededor de 100 a 1000 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 200 a 2000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

Forma H y Forma I

25 **Forma H**

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, una forma mesomórfica (Forma H) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I.

La Forma H se caracteriza como una forma en estado sólido la cual es
30 parcialmente cristalina. Tales formas sólidas son designadas aquí como

"mesofases" o formas "mesomórficas". Véase, por ejemplo, B. Wunderlich, Macromol. Symp. 113, pág 51-65 (1997), y Thermochimica Acta 340-341 (1999).

La Forma H puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), un ejemplo del cual se proporciona en la Figura 12.

5 Picos dos theta relativamente prominentes fueron observados a alrededor de 3.5, alrededor de 6.9, alrededor de 10.3, alrededor de 16.9, alrededor de 20.6, y alrededor de 26.8 grados. En algunas realizaciones, la Forma cristalina H de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 12 (dos valores theta proporcionados en el Ejemplo 16), donde el término

10 "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en

15 polvo consistente con la Forma D, se proporciona en el Ejemplo 16 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 16, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2° .

La Forma H cristalina puede ser preparada por cualquiera de los

20 numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la forma H puede ser preparada mediante la adición de una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de alrededor de 0 a alrededor de 10°C , donde la concentración de dicha solución acuosa es de alrededor de 100 a alrededor de 350 mg/mL, y dicho solvente comprende

25 acetonitrilo. En algunas realizaciones, la forma H puede ser preparada evaporando una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 30°C .

Un ejemplo de método para preparar la Forma H es llevado a cabo mediante:

30 (a) agregar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I a un solvente a una temperatura de alrededor de 0 a alrededor de 10°C , donde la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 100 a alrededor de 350 mg/mL, y el solvente contiene acetonitrilo;

(b) mantener la mezcla resultante en el paso (a) a una temperatura de alrededor de 0 a alrededor de 10 °C durante un período de tiempo suficiente para la formación de la Forma H, y

(c) aislar la Forma H.

- 5 La concentración de la solución acuosa puede ser alrededor de 100 a alrededor de 350 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 200 a alrededor de 350 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de la solución acuosa es de alrededor de 300 a alrededor de 350 mg/mL.
- 10 La temperatura en los pasos (a) y (b) puede ser de alrededor de 0 a alrededor de 10 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 2 a alrededor de 8 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 2 a alrededor de 5 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de alrededor de 2 °C.
- 15 En el paso (b), la mezcla se mantiene a una temperatura de alrededor de 0 a alrededor de 10 °C para permitir la formación de la Forma H. En algunas realizaciones, la mezcla en el paso (b), se mantiene a una temperatura de alrededor de 0 a alrededor de 10 °C (por ejemplo, 2 °C) durante al menos alrededor de 24 horas.
- 20 Otro ejemplo de método para preparar la Forma H es llevada a cabo mediante:
- evaporar una solución acuosa de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 30 °C durante un período de tiempo suficiente para la formación de la Forma H.
- 25 La evaporación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, es decir, en un laboratorio climatizada a 23 ± 2 °C. En algunas realizaciones, la evaporación se lleva a cabo bajo un flujo rápido de N₂ (por ejemplo, velocidad de flujo de alrededor de 0.4 litros/min) o la evaporación se lleva a cabo bajo un flujo lento de N₂ (por ejemplo, alrededor de 0.03 litros/minuto) a través de un sistema
- 30 de canales, tal como se describe en, por ejemplo, WO 03/026797 A2. La duración del experimento de evaporación fue de alrededor de 50 a alrededor de 75, o

alrededor de 67 horas, y las suspensiones resultantes equilibradas por alrededor de 50 a alrededor de 75, o alrededor de 68 horas.

Los métodos para la preparación de la Forma mesomórfica (Forma H) proporcionados aquí, pueden resultar en una forma única sustancialmente pura (por ejemplo, composiciones que contengan menos de alrededor del 20%,
5 alrededor del 10%, alrededor del 5%, o alrededor del 3% en peso de impurezas, material amorfo u otras formas cristalinas), así como las mezclas enriquecidas en una única forma pura (por ejemplo, mezclas, que contengan más de alrededor del 50% en peso de la Forma H en relación con, por ejemplo, impurezas, material
10 amorfo u otras formas cristalinas). En consecuencia, la presente invención proporciona además composiciones que contienen la Forma H. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, al menos alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% en peso del solvato total de una sal de ácido láctico del
15 compuesto de fórmula I en una composición, está presente como la Forma H. Las cantidades de las diferentes formas cristalinas de una composición pueden ser determinadas por métodos espectroscópicos de rutina, tales como difracción de rayos X de muestras en polvo, DSC, y similares.

La presente invención también proporciona composiciones sólidas (es decir, formulaciones) que contienen la forma de mesomórfica (Forma H) de una
20 sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una variedad de trastornos relacionados con la actividad de VEGF-RTK, más particularmente, por ejemplo, la angiogénesis asociada con el cáncer.
25 Portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, glicolato sódico de almidón (NaSG), crospovidona, croscarmelosa (CC), lauril sulfato de sodio (SLS), Tween, polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxipropilcelulosa (HPMC), estearato de Mg,
30 estearato de Ca, ácido esteárico, estearato de fumarato de sodio y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, las composiciones son en una forma de polvo apropiadas para la compactación, formación de comprimidos, y/o administración oral.

13

Forma I.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, un estado intermedio (forma I) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, la cual se formó en un medio acuoso (por ejemplo, una suspensión que contiene cantidades sustanciales de agua). En consecuencia, la Forma cristalina I comprende un alto contenido de agua según lo sugerido por la titulación de Karl Fischer, la cual indicó un contenido de agua de alrededor de el 20%.

La Forma I (como un semisólido húmedo) puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), un ejemplo del cual se proporciona en la Figura 13. Picos dos theta relativamente prominentes estuvieron a alrededor de 2.3, alrededor de 4.0, alrededor de 4.6, alrededor de 6.0, alrededor de 8.1, alrededor de 9.0, alrededor de 9.8, alrededor de 10.3, alrededor de 11.9, alrededor de 12.5, alrededor de 13.4, alrededor de 13.6, alrededor de 14.0, alrededor de 15.7, alrededor de 16.2, alrededor de 17.0, alrededor de 17.6, alrededor de 17.8, alrededor de 19.2, alrededor de 20.0, alrededor de 20.6, alrededor de 21.5, alrededor de 22.2, alrededor de 23.7, alrededor de 24.1, alrededor de 25.1, alrededor de 25.5, alrededor de 26.5, y alrededor de 30.0 grados. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 13 (dos valores theta proporcionados en el Ejemplo 17), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma I se proporciona en el Ejemplo 17 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 17, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2° .

La Forma cristalina I tiene un alto contenido de agua. La titulación de Karl Fischer de las muestras de la Forma I indica un contenido de agua de alrededor del 20%.

La Forma cristalina I puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la Forma I puede ser preparada por la combinación de la Forma A con un solvente que comprende al menos alrededor del 50% en volumen de agua. Un ejemplo de la preparación de la Forma I es como sigue:

- (a) adicionar la Forma A a un solvente que comprende al menos alrededor del 50% en volumen de agua, donde la proporción relativa de la Forma A para el agua es de alrededor de 100 mg/mL a alrededor de 350 mg/mL, y
- (b) mantener la mezcla del paso (a) a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 30 °C durante un período de tiempo de alrededor de 3 días o más.

En algunas realizaciones, el solvente contiene al menos alrededor del 50% en volumen de agua. En algunas realizaciones, el solvente es agua. La adición de la Forma A al agua puede resultar en una solución acuosa inicialmente. En algunas realizaciones, la cantidad de la Forma A en el agua es de alrededor de 100 mg/mL a alrededor de 350 mg/mL. En algunas realizaciones, la cantidad de la Forma A en el agua es de alrededor de 100 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL. En algunas realizaciones, la cantidad de la Forma A en el agua es de alrededor de 125 mg/mL a alrededor de 150 mg/mL. Dependiendo de la proporción relativa de la Forma A para el agua, la solución inicial se convierte en una pasta gruesa y altamente viscosa después de un período de tiempo, tal como alrededor de 6 horas. La pasta se le puede permitir permanecer (opcionalmente con agitación) durante un período de tiempo de alrededor de 2 días o más. En algunas realizaciones, el período de tiempo de es de alrededor de 3 días o más, para permitir la formación de la Forma I. La pasta resultante se puede utilizar para caracterización por XRPD sin separación.

Los métodos de preparación del estado intermedio (Forma I) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I proporcionados aquí, pueden resultar en una forma única sustancialmente pura (por ejemplo, composiciones que contengan menos de alrededor del 20%, alrededor del 10%, alrededor del 5%, o alrededor del 3% en peso de impurezas, material amorfo u otras formas cristalinas), así como las mezclas enriquecidas en una única forma pura (por ejemplo, mezclas, que contengan más de alrededor del 50% en peso de la Forma I en relación con, por ejemplo, impurezas, material

amorfo u otras formas cristalinas). En consecuencia, la presente invención proporciona además composiciones que contienen la Forma I. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, al menos alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% en peso del solvato total de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como la Forma I. Las cantidades de las diferentes formas cristalinas de una composición pueden ser determinadas por métodos espectroscópicos de rutina, tales como difracción de rayos X de muestras en polvo, DSC, y similares.

La presente invención también proporciona composiciones sólidas (es decir, formulaciones) que contienen el estado intermedio (Forma I) de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una variedad de trastornos relacionados con la actividad de VEGF-RTK, más particularmente, por ejemplo, la angiogénesis asociada con el cáncer. Portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables, incluyen pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, glicolato sódico de almidón (NaSG), crospovidona, croscarmelosa (CC), lauril sulfato de sodio (SLS), Tween, polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxipropilcelulosa (HPMC), estearato de Mg, estearato de Ca, ácido esteárico, estearato de fumarato de sodio y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, las composiciones son en una forma de polvo apropiadas para la compactación, formación de comprimidos, y/o administración oral.

Una realización de la invención es un método de tratamiento de un paciente que necesita de un inhibidor de la tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular, que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida que contiene el estado intermedio (Forma I) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I, a un paciente que necesitan de ella. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

Una realización de la invención es un método para la inhibición del crecimiento tumoral en un paciente, que incluye la administración de una cantidad

efectiva de una formulación farmacéutica sólida que contiene el estado intermedio (Forma I) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, a un paciente que tiene un tumor. Preferiblemente, la formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

- 5 Una realización de la invención es un método para inhibir la proliferación de capilares en un paciente que incluye la administración de una cantidad efectiva de una formulación farmacéutica sólida, que contiene el estado intermedio (Forma I) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, de acuerdo a un paciente que lo necesita. Preferiblemente, la formulación es una
- 10 formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

- Una realización de la invención es un método para preparar las formulaciones farmacéuticas sólidas el cual incluye mezclar el estado intermedio (Forma I) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la
- 15 formulación es una formulación en polvo, adecuada para la administración por vía oral.

- En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente con una formulación sólida que contiene el estado intermedio (Forma I) de un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un
- 20 compuesto de Fórmula I, mediante la administración oral de la formulación al paciente. En algunas realizaciones, el estado intermedio (Forma I) de una forma de hidrato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico. En algunas realizaciones, la formulación sólida es en forma de un polvo. En algunas realizaciones, la formulación sólida
- 25 puede ser preparada por compactación u otro tratamiento de un polvo que contiene la el estado intermedio (Forma I) de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. En realizaciones adicionales, la formulación sólida puede ser preparada en la forma de una píldora, comprimido, cápsula, o una tableta.

- En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de ácido láctico del
- 30 compuesto de Fórmula I, la cual está presente en la formulación sólida sigue siendo sustancialmente la Forma I, bajo condiciones ambientales durante un período mayor de alrededor de 36 horas, mayor de alrededor de 1 semana, mayor

24

de alrededor de 1 mes, mayor de alrededor de 6 meses, o mayor de alrededor de 1 año.

Según realizaciones de los métodos de tratamiento de un paciente, el paciente puede ser un paciente de cáncer. En algunas realizaciones, el paciente ha sido diagnosticado con mieloma múltiple (MM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, o melanoma. En realizaciones adicionales, el paciente es un paciente refractario, tal como un paciente que muestra resistencia a los regímenes terapéuticos o tratamientos preexistentes, incluyendo los esquemas de dosificación prescritos/clínicos. En algunas realizaciones, el paciente puede ser tratado con una dosis que es menor que la dosis máxima tolerada (DMT), tal como una dosis de alrededor de 0.25 a 30 mg/kg de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. "DMT", como se utiliza aquí, se refiere a la dosis más elevada durante los procedimientos de diagnóstico, terapéutico o profiláctico que un organismo puede tolerar sin perjuicio sustancial. La DMT es examinada en el contexto de la alteración de la función fisiológica que se prevé que alteraría la esperanza de vida de los pacientes. Los factores incluyen: no más de 10% de disminución en la ganancia de peso corporal relativo a los controles, toxicidad en los órganos objetivo, y una alteración importante en los parámetros patológicos clínicos.

20 **Solvatos**

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, un solvato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I.

Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" se ha concebido para referirse al material cristalino que contiene moléculas de solvente no acuoso (por ejemplo, moléculas diferentes a, o además del agua, tales como los solventes orgánicos, como por ejemplo, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, anisol y similares.). En algunas realizaciones, el solvato es un 1,4-dioxano-solvato o un benceno-solvato. En algunas realizaciones, el solvato es un 1,4-dioxano-solvato. En algunas realizaciones, el solvato es un benceno-solvato. En algunas realizaciones de los solvatos de la invención, la relación molar del contenido del solvente para la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es de alrededor de 0.5. En algunas realizaciones, el solvato es hemisolvato. En algunas realizaciones, la sal de ácido láctico en el solvato es una sal de ácido láctico monomérico.

1,4-Dioxano-Solvato: Forma F

En algunas realizaciones, el solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es un 1,4-dioxano-solvato cristalino. En algunas realizaciones del 1,4-dioxano-solvato, el solvato es un hemisolvato. En algunas realizaciones del 1,4-dioxano-solvato, la sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico. En algunas realizaciones, el 1,4-dioxano-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es la Forma cristalina F. La Forma cristalina F se caracteriza como un 1,4-dioxano-hemisolvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. En algunas realizaciones de la Forma F, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico. La Forma F puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), un ejemplo del cual se proporciona en la Figura 10. Picos dos theta relativamente prominentes estuvieron a alrededor de 5.2, alrededor de 5.7, alrededor de 10.4, alrededor de 11.7, alrededor de 12.4, alrededor de 13.6, alrededor de 15.2, alrededor de 15.6, alrededor de 16.0, alrededor de 17.0, alrededor de 18.6, alrededor de 18.9, alrededor de 19.7, alrededor de 21.2, alrededor de 21.8, alrededor de 22.2, alrededor de 23.3, alrededor de 24.1, alrededor de 25.0, alrededor de 26.0, alrededor de 26.8, alrededor de 27.4, alrededor de 28.8, alrededor de 31.2, y alrededor de 31.7 grados. En algunas realizaciones, la Forma cristalina F de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 10 (dos valores theta proporcionados en el Ejemplo 14), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma I se proporciona en el Ejemplo 14 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 14, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2° .

El análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma F mostró una pérdida de peso de alrededor de 7.2% que se atribuye a la liberación del 1,4-dioxano. La

45

liberación del dioxano se encuentra que se produce principalmente entre alrededor de 50 °C y alrededor de 160 °C. Después de la liberación de dioxano, el análisis de ¹H-RMN de la muestra resultante confirmó la integridad química de la sal de lactato del compuesto de Fórmula I. Puesto que el contenido teórico de 1,4-dioxano de un hemisolvato se espera que sea del 8.4%, se postula que la Forma F es un 1,4-dioxano hemisolvato.

La Forma cristalino F puede ser preparada por cualquiera de los numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la Forma F se puede preparar por la cristalización de la forma F a partir de una solución que contiene 1,4-dioxano. Un ejemplo de la preparación de la forma F es como sigue:

(a) suspender la Forma A en una solución que contiene 1,4-dioxano;

(b) permitir la consiguiente suspensión agitarse a una temperatura y durante un periodo de tiempo suficientes para la formación de la Forma F, y

(c) aislar la Forma F.

La solución del paso (a) contiene 1,4-dioxano en una cantidad suficiente para proporcionar la forma F. En algunas realizaciones, la solución contiene 1,4-dioxano y un éter tal como metil t-butil éter. En algunas realizaciones, la solución contiene 1,4-dioxano y metil t-butil éter. En algunas realizaciones adicionales, la proporción de 1,4-dioxano para el metil t-butil éter es de alrededor de 1:1 en volumen.

La suspensión se agita, a una temperatura y durante un periodo de tiempo suficiente para la formación de la Forma F. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 15 °C. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 10 °C. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada a una temperatura de alrededor de 2 °C a alrededor de 8 °C. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada a una temperatura de alrededor de 5 °C. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada durante un periodo de tiempo de alrededor de 10 horas o más. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada durante un periodo de tiempo de alrededor de 15 horas o más. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada durante un periodo de tiempo de alrededor de 18 horas o más.

Benceno-Solvato: Forma G

En algunas realizaciones, el solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es un benceno-solvato cristalino. En algunas realizaciones del benceno-solvato, el solvato es un hemisolvato. En algunas realizaciones del benceno-solvato, la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico. En algunas realizaciones, el benceno-solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I es la Forma cristalina G. La Forma cristalina G se caracteriza como un benceno-hemisolvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones de la forma G, la sal de ácido láctico es una sal de ácido láctico monomérico. La Forma G puede ser identificada por su patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo (XRPD), un ejemplo del cual se proporciona en la Figura 11. Picos dos theta relativamente prominentes estuvieron a alrededor de 5.4, alrededor de 10.3, alrededor de 11.5, alrededor de 12.3, alrededor de 13.5, alrededor de 15.2, alrededor de 16.2, alrededor de 17.1, alrededor de 18.4, alrededor de 18.6, alrededor de 19.3, alrededor de 20.5, alrededor de 21.5, alrededor de 22.9, alrededor de 23.8, alrededor de 24.7, alrededor de 25.9, alrededor de 26.3, alrededor de 26.8, alrededor de 27.3, alrededor de 28.9, alrededor de 31.2, y alrededor de 32.7 grados. En algunas realizaciones, la Forma cristalina G, de la invención tiene un patrón XRPD sustancialmente, como se muestra en la Figura 11 (dos valores theta proporcionados en el Ejemplo 15), donde el término "sustancialmente" en este caso indica que valores dos theta para los picos individuales pueden variar en alrededor de $\pm 0.2^\circ$. Las intensidades relativas de los picos también pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular empleado. La información dos theta de difracción de rayos X de la muestra en polvo consistente con la Forma G se proporciona en el Ejemplo 15 debajo. Como se ha señalado anteriormente, muchos factores pueden afectar los valores de 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de los picos listadas en el Ejemplo 15, pueden variar por más o menos alrededor de 0.2° .

El análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma G reveló una pérdida de peso de alrededor de 7.4% en el rango de temperaturas de alrededor de 140

°C a alrededor de 180 °C, atribuido a la liberación de benceno. Dado que el contenido de benceno teórico para un hemisolvato se espera que sea 7.5%, se postula que la Forma G es un benceno hemisolvato.

La Forma cristalina G puede ser preparada por cualquiera de los
5 numerosos métodos en el arte. En algunas realizaciones, la forma G puede ser preparada por cristalización de la Forma G a partir de una solución que contiene benceno. Un ejemplo de la preparación de la Forma G es como sigue:

- (a) suspender la Forma A en una solución que contiene benceno;
- (b) permitir agitar la suspensión a una temperatura y durante un período de
10 tiempo suficiente para la formación de la Forma G, y
- (c) aislar la Forma G.

La solución del paso (a) contiene una cantidad suficiente de benceno, con el objetivo de proporcionar la Forma G. En algunas realizaciones, la solución contiene al menos el 50% en volumen de benceno. En algunas realizaciones, la
15 solución contiene al menos 80% en volumen de benceno. En algunas realizaciones, la solución contiene al menos el 90% en volumen de benceno. En algunas realizaciones, la solución es el benceno.

La suspensión se agita, a una temperatura y durante un período de tiempo suficiente para la formación de la Forma G. En algunas realizaciones, la
20 suspensión se agita a una temperatura de alrededor de 10 °C a alrededor de 30 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se agita a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 30 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se agita a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 25 °C. En algunas realizaciones, la suspensión se agita a una temperatura de alrededor de
25 23°C. En algunas realizaciones, la suspensión se agita durante un período de tiempo de alrededor de 15 horas o más. En algunas realizaciones, la suspensión se agita durante un período de tiempo de alrededor de 24 horas o más. En algunas realizaciones, la suspensión se agita durante un período de tiempo de alrededor de 48 horas o más. En algunas realizaciones, la suspensión se agita
30 durante un período de tiempo de alrededor de 72 horas o más.

Los métodos para la preparación de las formas de solvato cristalino (por ejemplo, la Forma F y la Forma G) proporcionados aquí, pueden resultar en una

forma única sustancialmente pura (por ejemplo, composiciones que contengan menos de alrededor del 20%, alrededor del 10%, alrededor del 5%, o alrededor del 3% en peso de impurezas, material amorfo u otras formas cristalinas), así como las mezclas enriquecidas en una única forma pura (por ejemplo, mezclas, 5 que contengan más de alrededor del 50% en peso de la Forma F en relación con, por ejemplo, impurezas, material amorfo u otras formas cristalinas). En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones que contienen la Forma F o la Forma G. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, al menos alrededor del 95%, o al menos alrededor del 99% en peso del 10 solvato total de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como Forma F. En algunas realizaciones, al menos alrededor del 50%, al menos alrededor del 70%, al menos alrededor del 80%, al menos alrededor del 90%, al menos alrededor del 95%, o al menos alrededor del 15 99% en peso del solvato total de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una composición, está presente como Forma G. Las cantidades de las diferentes formas cristalinas de una composición pueden ser determinadas por métodos espectroscópicos de rutina, tales como difracción de rayos X de muestras en polvo, DSC, y similares.

20 La presente invención también proporciona composiciones sólidas (es decir, formulaciones) que contienen una forma de solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma F y la Forma G) con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una variedad de trastornos 25 relacionados con la actividad de VEGF-RTK, más particularmente, por ejemplo, la angiogénesis asociada con el cáncer. Portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables, incluyen pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, glicolato sódico de almidón (NaSG), crospovidona, croscarmelosa (CC), 30 lauril sulfato de sodio (SLS), Tween, polietilenglicol (PEG), povidona, hidroxipropilcelulosa (HPMC), estearato de Mg, estearato de Ca, ácido esteárico, estearato de fumarato de sodio y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, las

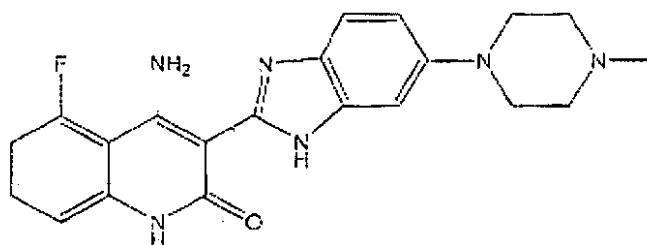
4x

composiciones son en una forma de polvo apropiadas para la compactación, formación de comprimidos, y/o administración oral.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1

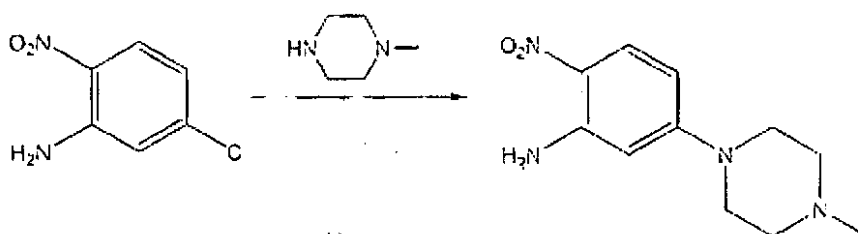
Síntesis de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)-1H-quinolin-2-ona, sal de ácido láctico del mismo, y la Forma A



10

A. Síntesis de 5-(4-metil-piperazin-1-il-2-nitroanilina

Procedimiento A



- 15 5-Cloro-2-nitroanilina (500 g, 2.898 mol) y 1-metil piperazina (871 g, 8.693 mol) fueron colocados en un frasco de 2000 mL provisto de un condensador y purgados con N₂. El frasco fue colocado en un baño de aceite a 100 °C y calentado hasta que la 5-cloro-2-nitroanilina hubo reaccionado completamente (normalmente toda la noche), según lo determinado por HPLC. Después que la
- 20 HPLC confirmó la desaparición de la 5-cloro-2-nitroanilina, la mezcla de reacción fue vertida directamente (todavía caliente) en 2500 mL de agua a temperatura ambiente con agitación mecánica. La mezcla resultante se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego fue filtrada. El sólido amarillo así obtenido se añadió a 1000 mL de agua y fue agitado durante 30 minutos. La mezcla resultante

fue filtrada, y el sólido resultante fue lavado con TBME (500 mL, 2X) y, a continuación, fue secado al vacío durante una hora, utilizando una barrera de goma. Los sólidos resultantes se transfirieron a una bandeja de secado y secados en un horno de vacío a 50 °C con un peso constante para producir 670 g (97.8%)
5 del compuesto del título como un polvo amarillo.

Procedimiento B

5-Cloro-2-nitroanilina (308.2 g; 1.79 mol) se añadió a un frasco de 5000 mL de fondo redondo de 4 cuellos provisto de un agitador aéreo, condensador, entrada de gas, frasco de adición, y sonda termómetro. El frasco fue purgado con
10 N₂. 1-Metilpiperazina (758.1 g, 840 mL 7.57 mol) y etanol de prueba 200 (508 mL), fueron añadidos al frasco de reacción con agitación. El frasco fue de nuevo purgado con N₂ y la reacción se mantuvo bajo N₂. El frasco fue calentado en un manto de calentamiento hasta una temperatura interna de 97 °C (+/- 5°C), y mantenido a esa temperatura hasta que la reacción fue completada (normalmente
15 alrededor de 40 horas), según lo determinado por HPLC. Después que la reacción se completó, se suspendió el calentamiento y la reacción fue enfriada hasta una temperatura interna de alrededor de 20 °C a 25 °C con agitación, y la reacción fue agitada, durante 2 a 3 horas. Los cristales iniciadores (0.20 g, 0.85 mmol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il-2-nitroanilina fueron añadidos a la mezcla de reacción a menos
20 que la precipitación ya hubiera ocurrido. Se añadió agua (2450 mL) a la mezcla de reacción agitada por un período de alrededor de una hora mientras que la temperatura interna se mantenía a una temperatura que oscila desde alrededor de 20 °C a 30 °C. Después que la adición de agua se completa, la mezcla resultante fue agitada durante una hora a una temperatura de 20 °C a 30 °C. La
25 mezcla resultante fue entonces filtrada, y el frasco y la torta del filtro fueron lavados con agua (3 x 2.56 L). El producto sólido amarillo dorado se seca a un peso constante de 416 g (98.6% de rendimiento) bajo vacío a alrededor de 50 °C en un horno de vacío.

Procedimiento C

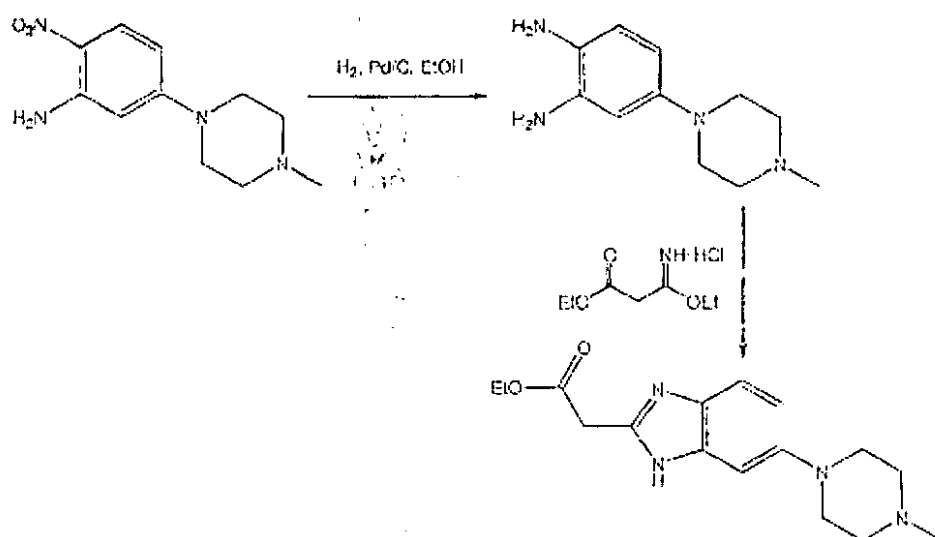
30 5-Cloro-2-nitroanilina (401 g, 2.32 mol) fue añadida a un frasco de 5000 mL de fondo redondo de 4 cuellos provisto de un agitador aéreo, condensador, entrada de gas, frasco de adición, y sonda termómetro. El frasco fue entonces purgado con N₂. 1-Metilpiperazina (977 g, 1.08 L, 9.75 mol) y etanol 100% (650

48

mL), fueron añadidos al frasco de reacción con agitación. El frasco fue de nuevo purgado con N_2 y la reacción se mantuvo bajo N_2 . El frasco fue calentado en un manto de calentamiento a una temperatura interna de 97°C ($\pm 5^\circ\text{C}$), y mantenido a esa temperatura hasta que la reacción fue completada (normalmente
 5 alrededor de 40 horas), según lo determinado por HPLC. Después que la reacción se completó, se suspendió el calentamiento y la reacción fue enfriada a una temperatura interna de alrededor de 80°C con agitación, y fue añadida agua (3.15 L) a la mezcla a través de un embudo de adición durante el periodo de 1 hora mientras que la temperatura interna fue mantenida a 82°C ($\pm 30^\circ\text{C}$). Después
 10 que se completó la adición de agua, el calentamiento se suspendió y la mezcla de reacción se dejó enfriar durante un periodo de no menos de 4 horas hasta una temperatura interna de $20\text{--}25^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción fue entonces agitada, durante una hora adicional a una temperatura interna de $20\text{--}30^\circ\text{C}$. La mezcla resultante fue entonces filtrada, y el frasco y la torta del filtro fueron lavados con
 15 agua (1 x 1 L), etanol 50% (1 x 1 L), y etanol 95% (1 x 1 L). El producto sólido amarillo dorado fue colocado en una cacerola de secado y secado a un peso constante de 546 g de (99% de rendimiento) bajo vacío a alrededor de 50°C en un horno de vacío.

20 B. Síntesis de [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-etil éster del ácido acético

Procedimiento A



Un frasco de 5000 mL, de 4 cuellos fue equipado con un agitador, termómetro, condensador, y entrada/salida de gas. El frasco equipado fue cargado con 265.7 g (1.12 mol, 1.0 eq) de 5-(4-metil-piperazin-1-il-2-nitroanilina y 2125 mL de EtOH de prueba 200. La solución resultante fue purgada con N₂ durante 15 minutos. A continuación, 20.0 g de Pd/C 5% (H₂O 50% p/p) fueron añadidos. La reacción fue agitada vigorosamente a 40-50 °C (temperatura interna), mientras que H₂ fue burbujeado a través de la mezcla. La reacción fue supervisada cada una hora para la desaparición de 5-(4-metil-piperazin-1-il-2-nitroanilina por HPLC. El tiempo de reacción típico es de 6 horas.

Después que toda la 5-(4-metil-piperazin-1-il-2-nitroanilina había desaparecido de la reacción, la solución fue purgada con N₂ durante 15 minutos. A continuación, 440.0 g (2.25 mol) de clorhidrato de etil 3-etoxi-3-iminopropanoato fueron añadidos como un sólido. La reacción fue agitada a 40-50 °C (temperatura interna) hasta que la reacción se completó. La reacción fue supervisada siguiendo la desaparición del compuesto de diamino por HPLC. El tiempo de reacción típico fue de 1-2 horas. Después que la reacción se completó, fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada a través de una almohadilla de material filtrante Celite. El material filtrante Celite fue lavado con EtOH absoluto (2 x 250 mL) y el filtrado fue concentrado a presión reducida proporcionando un aceite grueso marrón/naranja. El aceite resultante fue examinado en 850 mL de una solución de HCl 0.37%. NaOH sólido (25 g) fue añadido luego, en una porción, y se formó un precipitado. La mezcla resultante fue agitada durante 1 hora y luego filtrada. El sólido fue lavado con H₂O (2 x 400 mL) y secado a 50 °C en un horno de vacío proporcionando 251.7 g (74.1%) de [6-(4-metil-piperazin-1-il-1H- benzoimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético como un polvo de color amarillo pálido.

Procedimiento B

Un frasco cubierto de 5000 mL de 4 cuellos fue equipado con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura, entrada de gas y burbujeador de aceite. El frasco equipado fue cargado con 300 g (1.27 mol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il-2-nitroanilina y 2400 mL de EtOH de prueba 200 (la reacción puede ser y ha sido llevada a cabo con etanol 95% y no es necesario el uso de etanol de prueba 200 para esta reacción). La solución resultante fue agitada, y purgada con N₂ durante 15 minutos. A continuación, 22.7 g de Pd/C 5% (H₂O 50% p/p) fueron

49

añadidos al frasco de reacción. El recipiente de reacción fue purgado con N₂ durante 15 minutos. Después de purgar con N₂ el recipiente de reacción fue purgado con H₂ manteniendo un flujo lento, pero constante de H₂ a través del frasco. La reacción fue agitada a 45-55 °C (temperatura interna), mientras que H₂ era burbujeado a través de la mezcla hasta que la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina fue completamente consumida según lo determinado por HPLC. El tiempo de reacción típico es de 6 horas.

Después que toda la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina había desaparecido de la reacción, la solución fue purgada con N₂ durante 15 minutos.

El producto intermedio de la diamina es sensible al aire por lo que se tuvo cuidado para evitar la exposición al aire. 500 g (2.56 mol) de clorhidrato de etil 3-etoxi-3-iminopropanoato fue añadido a la mezcla de reacción durante un periodo de alrededor de 30 minutos. La reacción fue agitada a 45-55 °C (temperatura interna) bajo N₂ hasta que la diamina fue consumida completamente según lo determinado por HPLC. El tiempo de reacción típico fue de alrededor de 2 horas. Después que la reacción se completó, la reacción fue filtrada mientras se calentaba a través de una almohadilla de Celite. El frasco de reacción y la Celite fueron lavados con EtOH de prueba 200 (3 x 285 mL). Los filtrados fueron combinados en un frasco de 5000 mL, y alrededor de 3300 mL de etanol fue eliminado al vacío produciendo un aceite naranja. Agua (530 mL), y luego HCL 1M (350 mL), fueron añadidos al aceite resultante, y la mezcla resultante fue agitada. La solución resultante fue agitada vigorosamente mientras que NaOH 30% (200 mL) era añadido durante un periodo de unos 20 minutos manteniendo la temperatura interna a alrededor de 25-30 °C mientras que el pH fue llevado entre 9 y 10. La suspensión resultante fue agitada por alrededor de 4 horas mientras se mantenía la temperatura interna a alrededor de 20-25°C. La mezcla resultante fue filtrada, y la torta del filtro fue lavada con H₂O (3 x 300 mL). Los sólidos recogidos fueron secados a un peso constante a 50 °C al vacío en un horno de vacío proporcionando 345.9 g (90.1%) de [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético como un polvo de color amarillo pálido. En una alternativa del procedimiento de trabajo, los filtrados se combinaron y el etanol fue eliminado al vacío hasta que al menos alrededor del 90% había sido eliminado. El agua a un pH neutro fue entonces añadida al aceite resultante, y la solución fue enfriada hasta alrededor de 0 °C.

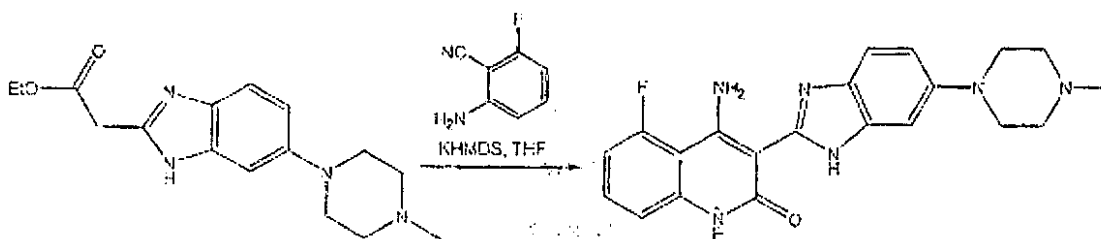
Una solución acuosa de NaOH 20% fue añadida lentamente con agitación rápida para llevar el pH a 9.2 (leer con pH-metro). La mezcla resultante fue entonces filtrada y secada, tal como se describió anteriormente. La alternativa del procedimiento de trabajo proporcionó el producto color canela claro a amarillo claro con rendimientos tan altos como 97%.

Método para la Reducción del Contenido de Agua del [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético

El [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético (120.7 gramos), que había sido previamente elaborado y secado hasta un contenido de agua de alrededor de H₂O 8-9% fue colocado en un frasco de fondo redondo de 2000 mL y disuelto en etanol absoluto (500 mL). La solución ámbar fue concentrada hasta un aceite grueso usando un evaporador rotatorio con calentamiento hasta que todos los solvente fueron eliminados. El procedimiento se repitió dos veces más. El aceite grueso obtenido de este modo se dejó en el frasco y se colocó en un horno de vacío calentado a 50 °C toda la noche. Los resultados de los análisis de Karl Fisher indicaron un contenido de agua de 5.25%. El reducido contenido de agua obtenido por este método proporcionó rendimientos incrementados en el procedimiento del Ejemplo 4. Otros solventes tales como tolueno y THF pueden ser usados en lugar del etanol para este proceso de secado.

C. Síntesis de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Procedimiento A



[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético (250 g de, 820 mmol) (secado con etanol como se ha descrito anteriormente) fue disuelto en THF (3800 mL) en un frasco de 5000 mL provisto de un condensador,

agitador mecánico, sonda de temperatura, y purgado con argón. 2-Amino-6-fluorobenzonitrilo (95.3 g de, 700 mmol) fue añadido a la solución, y la temperatura interna se elevó a 40 °C. Cuando todos los sólidos fueron disueltos y la temperatura de la solución había alcanzado 40 °C, KHMDs sólido (376,2 g de, 1890 mmol) fue añadido durante un periodo de 5 minutos. Cuando la adición de la base de potasio fue completada, una solución heterogénea amarilla fue obtenida, y la temperatura interna se había elevado a 62°C. Después de un periodo de 60 minutos, la temperatura interna disminuyó de nuevo a 40 °C, y se determinó el completamiento de la reacción por HPLC (ningún material de partida o intermedio no cíclico estuvo presente). La mezcla de reacción espesa fue apagada vertiéndola en H₂O (6000 mL) y agitando la mezcla resultante hasta que hubo alcanzado la temperatura ambiente. La mezcla fue entonces filtrada, y la almohadilla del filtro fue lavada con agua (1000 mL de 2X). El sólido amarillo brillante fue colocado en una bandeja de secado y secado en un horno de vacío a 50 °C durante toda la noche proporcionando 155.3 g de (47.9%) de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona deseada.

Procedimiento B

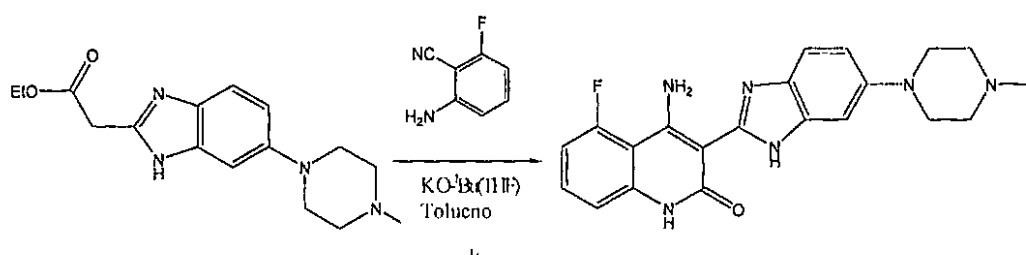
Un frasco cubierto de 4 cuellos de 5000 mL fue equipado con un aparato de destilación al vacío, una sonda de temperatura, una entrada de gas N₂, un embudo de adición, y un agitador mecánico. El [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético (173.0 g de, 570 mmol) fue cargado en el reactor, y el reactor fue purgado con N₂ durante 15 minutos. THF seco (2600 mL) fue cargado luego en el frasco con agitación. Después que todos los sólidos se habían disueltos, el solvente fue eliminado por destilación al vacío utilizando calor según fue necesario. Después que los 1000 mL del solvente habían sido eliminados, fue detenida la destilación y la reacción fue purgada con N₂. 1000 mL de THF seco fueron entonces añadidos al recipiente de reacción, y cuando todos los sólidos estaban disueltos, fue llevado a cabo de nuevo la destilación al vacío hasta que otros 1000 mL de solvente fueron eliminados. Este proceso de adicionar THF seco y extraer el solvente fue repetido por lo menos 4 veces después de lo cual una muestra de 1 mL fue eliminada por análisis de Karl Fischer para determinar el contenido de agua. Si el análisis mostraba que la

muestra contenía menos de 0.20% de agua, entonces la reacción era continuada, tal como se describe en el párrafo siguiente. Sin embargo, si el análisis mostraba más del 0.20% de agua, entonces el proceso de secado descrito anteriormente era continuado hasta que un contenido de agua de menos de 0.20% fuera
5 logrado.

Después que un contenido de agua de menos de o alrededor de 0.20% fue logrado utilizando el procedimiento descrito en el párrafo anterior, el aparato de destilación fue sustituido por un condensador de reflujo, y la reacción fue cargada con 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo (66.2 g de, 470 Mmol). La reacción fue luego
10 calentada a una temperatura interna de 38-42°C. Cuando la temperatura interna hubo alcanzado 38-42, una solución de KHMDS (1313 g, 1.32 mol, 20% KHMDS en THF) fue añadida a la reacción a través de un embudo de adición durante un periodo de 5 minutos manteniendo la temperatura interna en alrededor de 38-500 °C durante la adición. Cuando la adición de la base de potasio fue completada, la
15 reacción fue agitada de 3.5 a 4.5 horas mientras se mantenía la temperatura interna de 38-42 °C. Una muestra de la reacción fue entonces eliminada y analizada por HPLC. Si la reacción no fue completa, una solución de KHMDS adicional fue añadida al frasco en un periodo de 5 minutos y la reacción fue agitada a 38-42 °C durante 45-60 minutos (la cantidad de solución de KHMDS
20 añadida fue determinada por lo siguiente: Si la proporción de IPC es < 3.50 , entonces 125 mL fueron añadidos, si $10.0 \geq$ proporción IPC > 3.50 , entonces 56 mL fueron añadidos, si $20.0 \geq$ proporción IPC > 10 , entonces 30 mL fueron añadidos. La proporción IPC es igual al área correspondiente al 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona) dividido por el
25 área correspondiente al intermedio no cíclico). Una vez que la reacción se completa (proporción IPC > 20), el reactor se enfría a una temperatura interna de 25-30 °C, y fue cargada agua (350 mL) en el reactor durante un periodo de 15 minutos manteniendo la temperatura interna a 25-35 °C. El condensador de reflujo fue entonces sustituido por un aparato de destilación al vacío y el solvente fue
30 eliminado por destilación utilizando el calor según fue necesario. Después que 1500 mL de solvente habían sido eliminados, se suspendió la destilación y la reacción fue purgada con N₂. Agua (1660 mL) fue luego añadida al frasco de reacción mientras se mantiene la temperatura interna a 20-30 °C. La mezcla de

reacción fue luego agitada a 20-30 °C durante 30 minutos antes del enfriamiento a una temperatura interna de 5-10 °C y luego agitada durante 1 hora. La suspensión resultante fue filtrada, y el frasco y la torta del filtro fueron lavadas con agua (3 x 650 mL). El sólido así obtenido fue secado a un peso constante al vacío a 50 °C en un horno de vacío para proporcionar 103.9 g (42.6% de rendimiento) de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona como un polvo de color amarillo.

Procedimiento C



[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético (608 g, 2.01 mol) (seco) y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo (274 g, 2.01 mol) fueron cargados en un frasco de 4 cuellos de 12 L colocado sobre un manto de calentamiento y equipado con un condensador, agitador mecánico, entrada de gas, y sonda de temperatura. El recipiente de reacción fue purgado con N₂, y fue cargado tolueno (7.7 L) en la mezcla de reacción mientras que esta era agitada. El recipiente de reacción fue purgado de nuevo con N₂ y mantenido bajo N₂. La temperatura interna de la mezcla se elevó hasta que una temperatura de 63 °C (+/- 30 °C) fue lograda. La temperatura interna de la mezcla fue mantenida a 63°C (+/- 3 °C) mientras que alrededor de 2.6 L de tolueno fueron destilados del frasco a presión reducida (380 +/- 10 torr, cabeza de destilación t = 40 °C (+/- 10 °C) (el análisis de Karl Fischer se utilizó para comprobar el contenido de agua en la mezcla. Si el contenido de agua era superior a 0.03%, entonces otros 2.6 L de tolueno fueron añadidos y la destilación fue repetida. Este proceso fue repetido hasta que un contenido de agua de menos de 0.03% fue logrado). Después que un contenido de agua de menos de 0.03% fue alcanzado, el calentamiento se suspendió, y la reacción fue enfriada en N₂ a una temperatura interna de 17-19°C. t-butóxido de potasio en THF (20% en THF; 3.39 Kg, 6.04 moles de t-butóxido de potasio) fueron añadidos entonces a la reacción bajo N₂ a una proporción tal que la temperatura interna de la reacción fue mantenida por debajo de 20 °C. Después

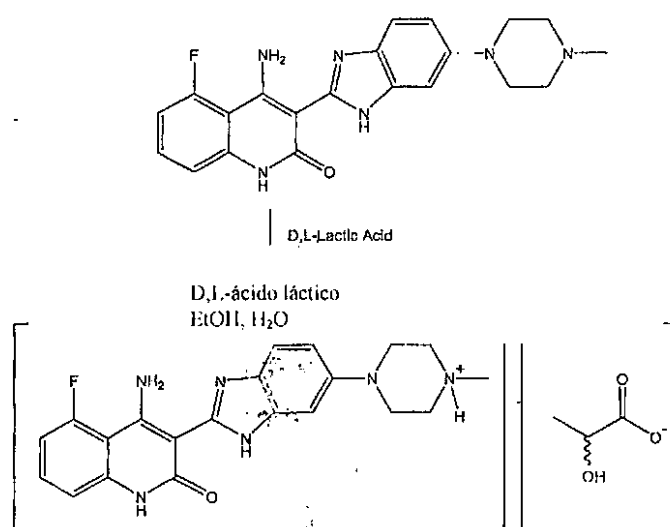
que la adición de t-butoxido de potasio fue completada, la reacción fue agitada a una temperatura interna de menos de 20 °C durante 30 minutos. La temperatura luego fue elevada a 25°C, y la reacción fue agitada, durante al menos 1 hora. La temperatura se elevó a 30 °C, y la reacción fue agitada, durante al menos 30 minutos. La reacción fue entonces monitoreada para el completamiento usando HPLC para comprobar el consumo de los materiales de partida (típicamente, en 2-3 horas, ambos materiales de partida fueron consumidos (menos del 0.5% por área % HPLC)). Si la reacción no se completaba después de 2 horas, otros 0.05 equivalentes de t-butoxido de potasio se añaden de una vez, y el proceso fue completado hasta que el HPLC mostró que la reacción fue completada. Después que la reacción fue completada, 650 mL de agua fueron añadidos a la mezcla de reacción agitada. La reacción fue entonces calentada a una temperatura interna de 50 °C y el THF fue destilado (alrededor de 3 L por volumen) bajo presión reducida a partir de la mezcla de reacción. Agua (2.6 L) fue añadida por goteo a la mezcla de reacción usando un embudo de adición. La mezcla fue luego enfriada a temperatura ambiente y agitada durante al menos 1 hora. La mezcla fue entonces filtrada, y la torta del filtro fue lavada con agua (1.2 L), con 70% de etanol (1.2 L), y con 95% de etanol (1.2 L). El sólido amarillo brillante fue colocado en una bandeja de secado y secado en un horno de vacío a 50 °C hasta que se obtuvo un peso constante proporcionando 674 g (85.4%) de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona deseada.

Purificación de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

Un frasco de 3000 mL de 4 cuellos equipado con un condensador, sonda de temperatura, entrada de gas N₂, y agitador mecánico fue colocado en un manto de calentamiento. El frasco fue entonces cargado con 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (101.0 g, 0.26 mol), y el sólido amarillo fue suspendido en etanol 95% (1000 mL) y agitado. En algunos casos una proporción de solvente 8:1 es utilizada. La suspensión fue entonces calentada hasta un reflujo suave (temperatura de unos 76 °C) con agitación durante un periodo de alrededor de 1 hora. La reacción fue agitada 45-75 minutos mientras era refluida. En este punto, el calor fue eliminado del frasco y la suspensión se dejó enfriar a una temperatura de 25 a 30 °C. La suspensión fue

filtrada, y la almohadilla del filtro fue lavada con agua (2 x 500 mL). El sólido amarillo fue entonces colocado en una bandeja de secado y secado en un horno de vacío a 50 °C hasta que se obtuvo un peso constante (normalmente 16 horas) para obtener 97.2 g de (96.2%) del producto purificado como un polvo amarillo.

5 **D. Preparación de una sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma A**



Un frasco cubierto de 3000 mL de 4 cuellos fue equipado con un
 10 condensador, una sonda de temperatura, una entrada de gas N₂, y un agitador mecánico. El recipiente de reacción fue purgado con N₂ durante al menos 15 minutos y luego cargado con 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 g, 1.23 mol). Una solución de D, L-Ácido láctico (243.3 g; 1.72 mol de monómero-véase el párrafo siguiente), agua (339
 15 mL), y el etanol (1211 mL), fue preparada y luego cargada en el frasco de reacción. La agitación fue iniciada a una tasa media, y la reacción fue calentada a una temperatura interna de 68-72 °C. La temperatura interna de la reacción fue mantenida a 68-72°C de 15-45 minutos y luego se suspendió el calentamiento. La mezcla resultante fue filtrada a través de una frita de 10-20 micras recogiendo el
 20 filtrado en un frasco de 12 L. El frasco de 12 L fue equipado con una sonda de temperatura interna, un condensador de reflujo, un embudo de adición, una entrada y una salida de gas, y un agitador aéreo. El filtrado fue agitado a continuación a una tasa media y calentado a reflujo (temperatura interna de alrededor de 78 °C). Mientras se mantenía un reflujo suave, fue cargado etanol

(3,596 mL) al frasco durante un período de alrededor de 20 minutos. El frasco de reacción fue luego enfriado a una temperatura interna que oscila desde alrededor de 64-70 °C dentro de 15-25 minutos y esta temperatura fue mantenida durante un periodo de alrededor de 30 minutos. El reactor fue inspeccionado para los
 5 cristales. Si no estaban presentes los cristales, entonces los cristales de la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 mg, 0.1 mol %) fueron añadidos al frasco, y la reacción fue agitada a 64-70 °C durante 30 minutos antes de inspeccionar de nuevo el frasco para los cristales. Una vez que los cristales estuvieron presentes, la
 10 agitación se redujo a una tasa baja y la reacción fue agitada a 64-70 °C por un periodo adicional de 90 minutos. La reacción fue enfriada a 0 °C durante un periodo de alrededor de 2 horas, y la mezcla resultante fue filtrada a través de un filtro fritado de 25-50 micras. El reactor fue lavado con etanol (484 mL), y agitado hasta que la temperatura interna fue de alrededor de 0 °C. El etanol frio fue
 15 utilizado para lavar la torta del filtro y este procedimiento fue repetido 2 veces más. El sólido recogido fue secado a un peso constante a 50 °C al vacío en un horno de vacío produciendo 510.7 g (85.7%) de la sal de ácido láctico cristalina amarilla de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona. Un barrera de goma o condiciones inertes fueron típicamente
 20 usadas durante el proceso de filtración. Si bien el sólido seco no pareció ser muy higroscópico, la torta del filtro húmedo tiende a recoger el agua y la vuelve pegajosa. Se tomaron precauciones para evitar la exposición prolongada de la torta del filtro húmeda a la atmósfera.

El ácido láctico comercial generalmente contiene alrededor de 8-12% p/p
 25 de agua, y contiene dímeros y trímeros en adición al ácido láctico monomérico. La relación molar del dímero de ácido láctico a monómero es en general alrededor de 1.0:4.7. Ácido láctico de grado comercial puede ser usado en el proceso descrito en el párrafo anterior ya que la sal de monolactato preferentemente precipita de la mezcla de reacción.

30 Ejemplo 2

Análisis de Rayos X de la Sal de Ácido Láctico, Forma A

Estudios preliminares de cristalinidad

Los análisis preliminares por XRPD (difracción de rayos X de muestras en polvo) se llevaron a cabo en un difractómetro de rayos X de muestras en polvo Shimadzu XRD-6000 usando la radiación Cu K α . El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y amperaje del tubo fueron fijados a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las hendiduras de dispersión y divergencia fueron fijadas en 1° y la hendidura de recibo fue fijada en 0.15 mm. La radiación difractada fue detectada por un detector de centelleo NaI. Un escáner continuo theta y dos theta a 3°/ minuto (0.4 segundos/0.02° paso) de 2.5 a 40 °C fue utilizado. Se encontró que la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona exhibe un alto grado de cristalinidad y tiene una difracción de rayos x de muestras en polvo distinta.

Caracterización adicional por XRPD de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona Ácido Láctico, Forma A

La XRPD fue llevada a cabo con un difractómetro de polvo Philips X'Pert (radiación cobre K α). Sujetadores de muestras metálicas de 0.4 o 0.8 mm de profundidad fueron usados (tipo TTK). Debido a la elevada potencia de la sustancia farmacéutica investigada, los sujetadores de la muestra fueron cubiertos con una lámina Kapton fina después de la preparación en un banco de flujo laminar. La longitud de onda de la radiación CuK α 1 es 1.54060 Å. El tubo de rayos X fue operado a un voltaje de 40 kV, y una corriente de 40 mA. Un tamaño del paso de 0.02°, y un tiempo de conteo de 2.0 a 2.4 s por paso se aplicaron. Debido a la densidad de embalaje del polvo en el sujetador de la muestra, la intensidad registrada puede ser variable, y un pequeño fondo amorfo resultante de la lámina Kapton es difícil de distinguir de cualquier sustancia farmacéutica amorfa que puede estar presente en una muestra obtenida de un experimento de cristalización.

El patrón XRPD de la Forma A se presenta en la Figura 1. Picos dos theta relativamente prominentes fueron observados a alrededor de 5.7, alrededor de 11.3, alrededor de 12.4, alrededor de 15.3, alrededor de 15.9, alrededor de 17.0, alrededor de 19.1, alrededor de 19.7, alrededor de 20.5, alrededor de 20.9, alrededor de 22.8, alrededor de 23.4, alrededor de 23.7, alrededor de 24.7, alrededor de 25.0, alrededor de 25.9, alrededor de 26.9, y alrededor de 31.2 grados.

Ejemplo 3

Higroscopicidad de la Forma A

La investigación de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona ácido láctico, Forma A, en un experimento de DVS muestra que por debajo de alrededor del 80% de humedad relativa la Forma A investigada no es higroscópica. Todas las mediciones de DVS se llevaron a cabo a 2.5% de cambio de humedad relativa por hora. Sin embargo, la exposición a condiciones humedad relativa por encima de 90% dio lugar a una importante absorción de agua que no es completamente reversible durante el tiempo de medición aplicado. Además, la absorción de agua no fue completa cuando a los 4500 minutos la humedad relativa fue escaneada de nuevo de 95% a 50%. Los resultados de la medición de DVS son mostrados en las Figuras 3 y 4.

La solubilidad acuosa de la Forma A en agua fue determinada a 23 °C para ser mayor que 400 mg/ml (situación de no equilibrio).

Tabla 1. Cambio de Peso Inducido por la Humedad en las Sales de Lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Forma de Sal	Cambio de Peso Inducido por la Humedad %		
	55% HR	85% HR	95% HR
Lactato-ensayo 1	0.61	1.39	12.84
Lactato-ensayo 2	0.13	0.42	2.76
Lactato-ensayo 3	0.08	0.15	0.24

Ejemplo 4

Estabilidad química

Muestras de polvo seco de base libre y la Forma A se mantuvieron en frascos abiertos bajo condiciones de estrés a 30 °C/60% de humedad relativa y 40 °C/70% de humedad relativa. Muestras de la solución de base libre y la Forma A fueron almacenadas en frascos cerrados a temperatura ambiente. Las muestras fueron extraídas en puntos de tiempo predeterminados y analizadas para la estabilidad química. Las muestras fueron extraídas en puntos de tiempo predeterminados y ensayadas por HPLC con detector de longitud de onda

59

múltiple UV visible. Dos tablas que comparan la estabilidad química en estado de solución y en estado sólido de las distintas sales son dadas a continuación.

Tabla 2. Estabilidad en Estado Sólido / Análisis HPLC de la Base Libre y las Sales de Lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Sal	Área % a Tiempo = 0	Área % a Tiempo = 6 semanas	Condición de Almacenamiento
Base libre	97.38	97.83	30°C/60% Humedad Relativa
Lactato	98.41	99.04	30°C/60% Humedad Relativa
Base libre	97.77	98.23	40°C/70% Humedad Relativa
Lactato	98.46	98.55	40°C/70% Humedad Relativa
Bis-lactato	98.99	97.92	40°C/70% Humedad Relativa

Tabla 3. Estabilidad en Estado Solución / Análisis HPLC de la Sal de Lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Sal	Área % a Tiempo = 0	Área % a Tiempo = 7 días	Condición de Almacenamiento
Lactato	98.80	98.60	5°C
Lactato	98.80	98.71	temperatura ambiente

Ejemplo 5

10 Estudios de compactación

200 mg de 4 amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona Forma A en polvo fue pre-pesado y llenado en un molde de 0.8 cm de diámetro y comprimido a 5000 psi usando una prensa Carver (mantenido durante 1 minuto). La resistencia a la tensión resultante y el espesor de los compactos fueron medidos utilizando un Probador de Dureza de la Tableta VK 200 y medidor de espesor Mitutoyo. Cuando se comprimió, la sal de lactato forma compactos fuertes sin tendencia a encapsular o fragmentar.

Tabla 4. Compactación de la Sal de Lactato 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Forma de Sal	Compacto (200 mg a 5000 psi)		
	Formas Compactos	Espesor (mm)	Resistencia a la Tensión (Strong Cobb-SC)
Lactato-ensayo 1	Si	3.06	13.8
Lactato-ensayo 2	Si	2.92	17.9
Lactato-ensayo 3	Si	2.97	16.1

Ejemplo 6

Morfología de la Forma A

5 La morfología del cristal de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona sal de lactato se determinó utilizando un microscopio de luz polarizada Nikon Eclipse 6600 POL a magnificación 10x y 40x. La sal de lactato tiene morfología de cristal en forma de placa que normalmente se prefiere a los cristales en forma de aguja debido a mejores propiedades de
10 flujo, lo que influye positivamente en la mezcla de la formulación, el envasado, y la formación de las tabletas.

Ejemplo 7

DSC de la Forma A

15 La calorimetría de exploración diferencial (DSC) fue llevada a cabo en la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona ácido láctico, Forma A, con un Perkin Elmer DSC7 (charola de muestra de oro sellada al aire). Usando una tasa de calentamiento de 10K/min revela una señal endotérmica de la Forma A cerca de 211 °C (pico máximo), que fue inmediatamente seguido por un efecto térmico que posiblemente correspondía al
20 inicio de la descomposición del ácido láctico. La señal endotérmica observada fue de alrededor de 90 J/g, lo que equivaldría a una entalpía típica de fusión para una forma cristalina de una sustancia farmacéutica. Repitiendo el experimento DSC a una tasa de calentamiento de 20K/min resultó en un ligero cambio de la señal

55

endotérmica observada a 214 °C (corregidas para las diferentes tasas de calentamiento). Este resultado sugirió que la descomposición de la sal de lactato empezó a tener lugar por encima de 200 °C. Después de alcanzar una temperatura de 230 °C la muestra fue apagada a -50 °C, y una segunda exploración fue realizada. Esta segunda exploración mostró dos pequeños pasos correspondientes a ΔC_p de alrededor de 0.1 J/gK. El primer paso fue encontrado cerca de 2°C, y el segundo paso fue encontrado estar a alrededor de 94°C y muestra un fuerte pico de relajación. Si bien el primer paso se atribuyó a los productos de descomposición formados durante la primera exploración, el segundo paso podría corresponder a la transición del cristal de la Forma Amorfa que es descrita en el Ejemplo 9. Un termograma DSC representativo es mostrado en la Figura 2.

Ejemplo 8

Forma Amorfa de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona Ácido Láctico

La Forma Amorfa de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona sal de ácido láctico, fue producida por liofilización de una solución acuosa de la siguiente manera: 580 mg de la Forma A fueron disueltos en 5.0 ml de agua. La solución fue filtrada a través de una unidad de filtración Millipore de 0.22 μ m, y transferida a un frasco de vidrio de fondo redondo de 100 ml a 23 ± 2 °C. Con el fin de evitar la contaminación del liofilizador un filtro de vidrio G2 fue colocado entre la unidad de liofilización y el frasco de muestra. La solución clara fue congelada en una cama de hielo seco (CO₂ sólido) a -78 °C, y posteriormente el frasco de vidrio con la solución congelada fue conectado a un liofilizador. Tipo de liofilizador: CHRIST, BETA 2-8 LD-2. La presión inicial fue 0.04 mbar, y la temperatura de trampa fría fue -90 °C. Después de alrededor de 17.5 horas, la liofilización se completó y el frasco fue desconectado. El polvo sólido amarillo obtenido fue caracterizado por difracción de rayos x de muestras en polvo, espectroscopia Raman, y ¹H-NMR. La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma Amorfa de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. La medición de la XRPD de la Forma Amorfa mostrada en la Figura 5 demuestra que el polvo sólido amarillo es esencialmente amorfo (es decir, sin picos prominentes), sin

embargo, al menos tres pequeños picos (picos dos theta se encuentran en alrededor de 3.6°, alrededor de 25.0°, y alrededor de 28.6°) indican que la cristalización en una forma cristalina, diferente de la Forma A, podrían comenzar a tener lugar. No obstante, la Forma Amorfa es estable bajo condiciones ambientales. Además, se determinó que es estable a 75% de humedad relativa y a 40 °C durante más de 2 días.

Ejemplo 9

DSC de la Forma Amorfa

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) fue llevada a cabo de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona ácido láctico, la Forma Amorfa, con un Perkin Elmer DSC7 (charola de muestra de oro sellada al aire). A la tasa de calentamiento de 20K/min reveló una señal endotérmica de la Forma Amorfa cerca de 87°C (pico máximo), lo que correspondía a la transición vítrea de la Forma Amorfa. Eventos exotérmicos posteriores entre 110 °C y 150 °C (principales exotermas a alrededor de 132 °C), seguidos de una señal endotérmica (a alrededor de 179 °C) que podría atribuirse a la existencia de un punto de fusión en algún lugar cerca de 180 °C ($\Delta H \sim 43$ J/g, bajo descomposición) sugirieron una recristalización en una nueva forma. La señal endotérmica fue de nuevo seguida de un evento exotérmico (a alrededor de 185 °C) que puede atribuirse a una transformación de fase ($\Delta H \sim -7$ J/g) y otra señal endotérmica (a alrededor de 201 °C) que posiblemente correspondía a la Forma A.

Ejemplo 10

Hidrato de la Sal de Ácido Láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma B

A. Preparación de la Forma B

La Forma B fue obtenida por todos los procedimientos siguientes.

La Forma A (202 mg) fue suspendida en 2.0 ml de etanol - agua (9/1. v/v) a temperatura ambiente durante 42 horas con agitación. La suspensión fue filtrada y el sólido obtenido fue secado al aire a temperatura ambiente. El sólido final fue caracterizado por rayos X y/o DSC como la Forma B.

La Forma A (115 mg) fue suspendida en 2.0 ml MEK - agua (9/1, v/v) a temperatura ambiente durante 21 horas con agitación. La suspensión fue filtrada y el sólido obtenido fue secado al aire a temperatura ambiente. El sólido final fue caracterizado por rayos X y/o DSC como la Forma B.

- 5 La Forma A (250 mg) fue suspendida en 2.1 ml de acetonitrilo - agua (20/1, v/v) a 50 °C durante alrededor de 24 horas con agitación. La suspensión fue filtrada y el sólido obtenido fue secado al aire a temperatura ambiente. El sólido final fue caracterizado por rayos X y/o DSC como la Forma B.

B. Análisis de Rayos X de la Forma B

- 10 La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma B de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma B se presenta en la Figura 6. Picos dos theta relativamente prominentes estaban en alrededor de 10.2, alrededor de 11.3, alrededor de 11.6, alrededor de 11.9, alrededor de 12.9, alrededor de 15.3, alrededor de 15.6, alrededor de 16.1, alrededor de 17.6, alrededor de 18.5, alrededor de 19.3, alrededor de 22.3, alrededor de 23.3, alrededor de 23.5, alrededor de 23.9, alrededor de 26.0, alrededor de 28.2, alrededor de 29.3, alrededor de 29.8, alrededor de 30.7, alrededor de 32.2, alrededor de 32.6, alrededor de 33.1 y alrededor de 34.3°.

20 C. Análisis del Contenido de Agua del Hidrato en la Forma B

- Los análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma B revelaron una pérdida de peso de alrededor de 3.7%. A una tasa de calentamiento de 10 K/min la pérdida de peso comenzó justo por encima de la temperatura ambiente y el 3.7% del agua fue completamente eliminado cerca de 150 °C. Un análisis adicional del contenido de agua por titulación de Karl Fischer (también se determinó ser alrededor de 3.7%) confirmó que la pérdida de peso en el TG-FTIR igualmente correspondía al contenido de agua. Aunque no se desea estar obligado por ninguna teoría particular, la Forma B se caracteriza como un monohidrato, ya que el contenido de agua teóricamente esperado de un monohidrato de la sal de ácido láctico monomérico del compuesto de fórmula I es 3.7%. El análisis por TG-FTIR se llevó a cabo con un Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 acoplado a un espectrómetro de FTIR Bruker Vector 22

(charolas de muestra con un agujero pequeño, atmósfera de N_2 , tasa de calentamiento 10 K/m). Los mismos instrumentos fueron utilizados en todos los ejemplos descritos en este documento cuando el análisis por TG-FTIR se llevó a cabo.

5 D. DSC Forma B

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se llevó a cabo en las muestras de la Forma B, con un Perkin Elmer DSC7 (charola de muestra de oro sellada al aire). El uso de una tasa de calentamiento de 20 °C/min, revela una señal de endotérmica de la Forma B cerca de 155 °C (pico máximo) con un
10 $\Delta H \sim 100$ J/g. Ninguna otra fase de transición aparente es encontrada por debajo de 200 °C.

E. Higroscopicidad de la Forma B

La DVS mostró que la Forma B no absorbe fácilmente agua adicional para formar un hidrato superior pero el (hidrato)-agua fue eliminado por completo bajo
15 nitrógeno (0% humedad relativa) a las pocas horas a temperatura ambiente. La exploración de la humedad relativa al 50% mostró que la pérdida de agua previa fue reabsorbida cuando una humedad relativa es de alrededor de 20 a 30% fue alcanzada.

Aunque no se desea estar obligado por ninguna teoría particular, el
20 comportamiento de la Forma B en la investigación de DVS refleja las propiedades de un hidrato de canal típico. Para fundamentar esta tesis el siguiente experimento se llevó a cabo: 1) La Forma B fue almacenada bajo nitrógeno seco durante alrededor de 1 día y la XRPD de la muestra seca fue medida bajo nitrógeno seco. El patrón XRPD encontrado coincidió con el patrón XRPD de la
25 Forma B inicialmente preparada. 2) Después de la medición de la XRPD, la muestra secada de la Forma B estuvo expuesta a una humedad relativa de 53% durante alrededor de 4 días y un patrón XRPD fue registrado bajo condiciones ambientales. Una vez más, el patrón XRPD corresponde a la forma B. 3) la titulación de Karl Fischer de la muestra humidificada mostró un contenido de agua
30 de 3.7%, que corresponde al monohidrato.

57

Ejemplo 11

Hidrato de la Sal de Ácido Láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma C

A. Preparación de la Forma C

5 La Forma C fue obtenida por todos de los procedimientos siguientes.

Una solución concentrada de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona sal de ácido láctico en agua, fue difundida con vapor de acetonitrilo a 5 °C. Acetonitrilo adicional fue añadido a la pulpa resultante. La mezcla fue filtrada y el sólido obtenido se seca al aire a temperatura ambiente. El sólido final fue caracterizado por XRPD y/o DSC como la Forma C.

La Forma Amorfa (alrededor de 200 mg) fue colocada bajo 75% de h.r. (humedad relativa) a 40 °C durante alrededor de 4 días. El sólido resultante fue caracterizado por XRPD y/o DSC como la Forma C. Aunque no se desea estar obligado por alguna teoría en particular, se postula que en esas condiciones la Forma Amorfa cristaliza en la Forma H (una forma mesomórfica transitoria descrita en el Ejemplo 18 a continuación), que luego se transforma en la Forma C.

B. Análisis de rayos X de la Forma C

La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma C de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma C se presenta en la Figura 11. Picos dos theta relativamente prominentes estaban desde alrededor de 3.2 a alrededor de 3.6, a desde alrededor de 6.5 a alrededor de 7.1, a desde alrededor de 9.8 a alrededor de 10.6, a desde alrededor de 13.3 a alrededor de 14.1, a desde alrededor de 17.6 a alrededor de 17.8, a alrededor de 18.8, a alrededor de 20.2, a desde alrededor de 24.7 a alrededor de 24.9, a alrededor de 27.3 a alrededor de 27.5, a alrededor de 28.0, y a desde alrededor de 29.0 a alrededor de 29.3°.

Se observó poca variación de los patrones de XRPD de la Forma C, lo que sugiere que la Forma C puede absorber cantidades variables de agua. Un mayor contenido de agua es probable que dé lugar a una ligera expansión del enrejado (separación-d más grande) con un cambio simultáneo de los picos de XRPD a pequeños ángulos. Por ejemplo, en una XRPD separada para la Forma C, los tres

picos a valores 2θ bajos están situados a $2\theta = 3.25, 6.5, \text{ y } 9.75^\circ$. Presumiendo que esos picos se pueden indexar como $1/0/0$, $2/0/0$, y $3/0/0$, es fácilmente concebible que una expansión y contracción del enrejado se produce en una de dimensión ya que el contenido de agua cambia.

5 C. Análisis del Contenido de Agua del Hidrato en la Forma C

El análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma C revelaron una pérdida de peso de alrededor de 4.6%, que corresponde a una cantidad que se ubica entre el mono y el sesquihidrato. A una tasa de calentamiento de 10 K/min, la pérdida de peso comenzó justo por encima de la temperatura ambiente y los
10 4.6% de agua fueron eliminados cerca de 150°C .

D. DSC de la Forma C

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se llevó a cabo en las muestras de la Forma C, con un Perkin Elmer DSC7 (charola de muestra de oro sellada al aire), utilizando una tasa de calentamiento de $20^\circ\text{C}/\text{Min}$. La
15 investigación DSC de la Forma C mostró una señal exotérmica muy pequeña entre alrededor de 48°C y 80°C , esta señal exotérmica fue atribuida a la cristalización de una pequeña cantidad de la Forma Amorfa residual. Entre
alrededor de 78 y 138°C varias señales endotérmicas pequeñas (a alrededor de 109°C , alrededor de 115°C , y alrededor de 127°C) y otra señal exotérmica
20 pequeña (en alrededor de 123°C) sugirió que múltiples transiciones de fase se están llevando a cabo. Estos efectos fueron seguidos por una fuerte señal endotérmica ($\Delta H = 35 \text{ J/g}$) por un pico cerca de 150°C .

E. Higroscopicidad de la Forma C

La investigación de una muestra de la Forma C en un experimento de DVS
25 reveló un contenido de agua de alrededor de 6.5% al inicio de la medición y alrededor de 4.8% al final de la medición. Si bien la aparente irreversibilidad de la absorción de agua fue notada, el espectro Raman de la muestra recuperada aún correspondía esencialmente a la Forma C. Aunque no se desea estar obligado por ninguna teoría particular, la razón de la irreversibilidad encontrada para la
30 Forma C puede ser debida a algún material amorfo restante que se cristaliza durante la medición. Si esta tesis es correcta, entonces el verdadero contenido de agua de la Forma C sería de alrededor de 4.6%, tal como se encuentra para la

58

muestra usada en el experimento DSC como se mostró aquí anteriormente. Esta cantidad de agua correspondería a 4/3 de moléculas de agua por unidad de fórmula. El hecho de que la Forma C pueda absorber más del 15% de agua puede significar ya sea que una transición de fase reversible a un hidrato más grande tiene lugar, o que la Forma C consiste en una estructura con grandes canales que pueden acomodar esas grandes cantidades de agua.

Ejemplo 12

Hidrato de la Sal de Ácido Láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma D

10 A. Preparación de la Forma D

La Forma D se obtuvo por el siguiente procedimiento. La Forma Amorfa (alrededor de 100 mg) se colocó bajo nitrógeno a 120 °C durante alrededor de 5 horas. El sólido resultante fue caracterizado por XRPD y/o DSC como la Forma D.

B. Análisis de Rayos X de la Forma D

15 La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma D de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma D se presenta en la figura 8. Picos dos theta relativamente prominentes estaban en alrededor de 4.0, alrededor de 8.0, alrededor de 11.5, alrededor de 12.0, alrededor de 14.3, alrededor de 15.8, 20 alrededor de 16.4, alrededor de 20.1, alrededor de 21.2, alrededor de 22.0, alrededor de 23.6, alrededor de 27.2 y alrededor de 27.9 grados.

C. Análisis del Contenido de agua del Hidrato en la Forma D

Cuando una muestra recién preparada de la Forma D fue analizada por TG-FTIR una pérdida de peso de alrededor de 2% con un paso claro en el rango 25 de temperatura entre 70 °C y alrededor de 110 °C fue encontrada. Esta pérdida de peso se atribuyó al agua. Sin embargo, un análisis posterior del agua por titulación de Karl Fischer mostró un contenido de agua de 3.4%, lo que sugirió un monohidrato en vez de un hemihidrato. Es probable que se produjera una absorción de agua adicional entre los dos análisis. Dado que las muestras de la 30 Forma Amorfa obtenida a partir de las liofilizaciones son generalmente higroscópicas, es concebible que el agua absorbida por la Forma Amorfa es la

razón de que un hidrato fue formado incluso bajo exclusión de la humedad atmosférica. La discrepancia entre el resultado de TG y el análisis de agua por titulación de Karl Fischer también puede ser una indicación de que un anhidrato muy higroscópico fue inicialmente obtenido.

5 D. DSC de la Forma D

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se llevó a cabo en las muestras de la Forma D, con un Perkin Elmer DSC7 (charola de muestra de oro sellada al aire) usando una tasa de calentamiento de 20 °C/Min. La investigación DSC de la Forma D reveló transiciones múltiples con una señal endotérmica cerca
10 de 75 °C ($\Delta H \sim 13$ J/g), seguido de una segunda señal endotérmica cerca de 147 °C ($\Delta H \sim 27$ J/g) y una señal exotérmica cerca de 163 °C, y una señal endotérmica adicional cerca de 191 °C ($\Delta H \sim 31$ J/ag).

E. Higroscopicidad de la Forma D

La absorción dinámica de vapor de una muestra de la Forma D mostró una
15 absorción de agua adicional desde 3.6% a alrededor de 9%, cuando la humedad se elevó a 90%, y el (hidrato)-agua fue completamente liberada cuando la humedad relativa fue explorada a 0% y mantenida así durante 12 horas. Sin embargo, la exploración desde 0 a 50% humedad relativa dio lugar a una absorción de agua de alrededor de 4.3%, la que estaba cerca del valor
20 encontrado al final de la medición de la Forma C.

La investigación de DVS de la Forma D es coherente con el resultado de la titulación de Karl Fischer (contenido de agua-hidrato sugiere un monohidrato en lugar de un hemihidrato, en el Ejemplo 12.C aquí anteriormente); sin embargo, la muestra recuperada al final de la medición de DVS mostró nuevamente un
25 espectro Raman que sustancialmente correspondería a la Forma D con una ligera variación. Se espera que una muestra de este tipo también mostrara una ligera variación en el patrón XRPD.

Ejemplo 13

Hidrato de la Sal de Ácido Láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-
30 piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma E

A. Preparación de la Forma E

La Forma E se obtuvo por todos de los procedimientos siguientes.

La Forma A (390 mg) fue suspendida en 2.0 ml de agua a temperatura ambiente (T.A.) durante alrededor de 24 horas con agitación. La muestra número uno fue tomada de la pulpa. Después de alrededor de 48 horas, la suspensión fue
5 filtrada y el sólido obtenido fue secado al aire a temperatura ambiente. Tanto la muestra número uno como el sólido final fueron caracterizados por XRPD y/o DSC como la Forma E.

La Forma A (400 mg) fue disuelta en 2.0 ml de agua y la solución se sembró con 80 mg de la Forma E. La suspensión fue agitada durante 3 días a
10 23°C. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido obtenido caracterizado por XRPD y/o DSC como la Forma E.

La Forma A (460 mg) fue disuelta en 2.0 ml de agua y la solución se sembró con 20 mg de la Forma E. La suspensión fue agitada, durante 3 días a 23 °C. y una pasta gruesa fue obtenida. La pasta resultante se diluye con 1.0 ml de
15 agua, y ligeramente caliente. Una solución fue obtenida. La solución se sembró de nuevo con alrededor de 10 mg de la Forma E y la suspensión resultante agitada durante alrededor de 66 horas a 23°C. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido obtenido caracterizado por XRPD y/o DSC como la Forma E.

Una solución de la Forma Amorfa (328 mg) en 1.0 ml se añadió a 5.0 ml de
20 THF. Posteriormente, acetato de etilo (10 ml) fue añadido a la mezcla resultante a 2 °C. La suspensión resultante fue agitada durante alrededor de 24 horas a 2 °C, y luego filtrada. El sólido obtenido se seca al aire a temperatura ambiente y fue caracterizado por XRPD y/o DSC como la Forma E.

La Forma A (189 mg) fue disuelta en 12 ml de THF y 1.0 ml THF-agua (1:1,
25 v/v, conteniendo adicionalmente 2% de ácido láctico) a una temperatura elevada cerca de la temperatura de ebullición de la solución. La solución fue enfriada a 1 °C y la precipitación se produjo después de alrededor de 2 horas. La agitación de la mezcla continuó a 1 °C durante alrededor de 2 horas, y luego filtrada. El sólido obtenido se seca al aire a temperatura ambiente y fue caracterizado por XRPD y/o
30 DSC como la Forma E.

La Forma Amorfa (210 mg) fue suspendida en una mezcla de 2.0 ml de acetonitrilo con 0.1 ml de agua, a 5 °C durante alrededor de 5 días con agitación.

Luego la suspensión fue filtrada y el sólido obtenido fue secado al aire a temperatura ambiente. El sólido final fue caracterizado por XRPD y/o DSC como la Forma E.

El análisis ^1H -RMN de las muestras de la Forma E confirmó la integridad química de la sal de lactato del compuesto de fórmula I en la Forma E.

B. Análisis de Rayos X de la Forma E

La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma E de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma E se presenta en la Figura 9. Picos dos theta relativamente prominentes estaban a alrededor de 6.1, alrededor de 8.4, alrededor de 8.7, alrededor de 12.1, alrededor de 13.4, alrededor de 14.9, alrededor de 18.1, alrededor de 19.0, alrededor de 20.1, alrededor de 21.1, alrededor de 21.5, alrededor de 22.6, alrededor de 24.1, alrededor de 24.5, alrededor de 25.0, alrededor de 25.5, alrededor de 27.7, alrededor de 30.1, y alrededor de 30.6 grados.

C. Análisis del Contenido de agua del Hidrato en la Forma E

El análisis TG de las muestras de la Forma E reveló una pérdida de peso desde alrededor de 9% a alrededor de 18%. A una tasa de calentamiento de 10 K/min, la pérdida de peso comenzó justo por encima de la temperatura ambiente y toda el agua es completamente eliminada cerca de 160 °C. Las muestras que contienen 18% de pérdida de peso (correspondiendo a la pérdida de agua del hidrato) sugieren que la Forma E es un hexahidrato.

D. DSC de la Forma E

La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se llevó a cabo en las muestras de la Forma E, con un Perkin Elmer DSC7 (charola de muestra de oro sellada al aire) usando una tasa de calentamiento de 20 °C/Min.

La DSC de la Forma E reveló transiciones múltiples: El pico más prominente correspondió a una señal endotérmica cerca de 78 °C ($\Delta H \sim 71 \text{ J/g}$), la que fue seguida por una señal endotérmica muy pequeña y una señal exotérmica muy pequeña a alrededor de 90 °C y El 93 °C, respectivamente, y una señal endotérmica más fuerte cerca de 130 °C ($\Delta H \sim 36 \text{ J/g}$).

E. Higroscopicidad de la Forma E

La investigación de una muestra de la Forma E en un experimento de DVS revela que la Forma E absorbe alrededor de un por ciento adicional de agua cuando la humedad relativa fue incrementada a 90%. Un contenido de agua de 18% a 90% de humedad relativa sugeriría la existencia de un hexahidrato a alta humedad relativa. Cuando la humedad relativa fue explorada a 0% y mantenida en esta condición durante unas pocas horas sustancialmente toda el agua del hidrato fue desorbida. Sin embargo, al explorar de nuevo a 50% de humedad relativa la absorción de agua dentro de la escala de tiempo investigada fue sólo alrededor de 6%. Tal irreversibilidad sugiere una fase de transformación. Aunque no se desea estar obligado por ninguna teoría particular, se postula que la Forma E, con la deshidratación, es probable que se convierta en la Forma Amorfa. Sin embargo, la Forma Amorfa es inestable bajo condiciones de humedad y a elevada temperatura, y es probable que cristalice en la Forma I (la forma mesomórfica, que se describió en el Ejemplo 17 a continuación) u otras formas, y eventualmente en las Formas C o D.

F. Solubilidad acuosa de la Forma E

La solubilidad acuosa de la Forma E en el agua fue determinada a 23°C a 68 ± 10 mg/ml.

20 Ejemplo 14

Sal de Ácido Láctico de 1,4-Dioxano Hemisolvato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma F

A. Preparación de la Forma F

La Forma A (alrededor de 100 mg) fue suspendida en 3.0 ml de una mezcla de 1,4-dioxano y metil t-butilo éter (es decir, MTBE) (3.0 ml, 1/1, v/v). La suspensión fue agitada a 5°C durante alrededor de 18 horas y luego fue filtrada. El sólido obtenido se seca al aire a temperatura ambiente y fue caracterizada por XRPD como la Forma F.

El análisis ¹H-RMN de las muestras de la Forma F confirmó la integridad química de la sal de lactato del compuesto de fórmula I en la Forma F.

B. Análisis de Rayos X de la Forma F.

La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma F de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma F se presenta en la Figura 10. Picos dos theta relativamente prominentes estaban en alrededor de 5.2, alrededor de 5.7, alrededor de 10.4, alrededor de 11.7, alrededor de 12.4, alrededor de 13.6, alrededor de 15.2, alrededor de 15.6, alrededor de 16.0, alrededor de 17.0, alrededor de 18.6, alrededor de 18.9, alrededor de 19.7, alrededor de 21.2, alrededor de 21.8, alrededor de 22.2, alrededor de 23.3, alrededor de 24.1, alrededor de 25.0, alrededor de 26.0, alrededor de 26.8, alrededor de 27.4, alrededor de 28.8, alrededor de 31.2, y alrededor de 31.7 grados.

C. Análisis del Contenido de 1,4-dioxano en la Forma F

El análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma F mostraron una pérdida de peso de alrededor de 7.2%, lo que se atribuyó a la liberación de 1,4-dioxano. La liberación del dioxano se encontró que ocurre principalmente entre alrededor de 50 °C y 160 °C. Después de la liberación del dioxano, el análisis ¹H-RMN de la muestra resultante confirmó la integridad química de la sal de lactato del compuesto de la Fórmula I. Ya que el contenido teórico de 1,4-dioxano de un hemisolvato se espera que sea 8.4%, se postula que la Forma F es un 1,4-dioxano hemisolvato.

20 Ejemplo 15

Sal de Ácido Láctico Benceno Hemisolvato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolín-2-ona, Forma G

A. Preparación de la Forma G

La Forma A (unos 206 mg) fue suspendida en 2.0 ml de benceno. La suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante alrededor de 3 días y después fue filtrada. El sólido obtenido se seca al aire a temperatura ambiente durante alrededor de 20 minutos y fue caracterizado por XRPD como la Forma G.

El análisis ¹H-RMN de las muestras de la Forma G confirmó la integridad química de la sal de lactato del compuesto de fórmula I en la Forma G.

30 B. Análisis de Rayos X de la Forma G

La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma G de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma G se presenta en la Figura 11. Picos dos theta relativamente prominentes estaban en alrededor de 5.4, alrededor de 10.3, alrededor de 11.5, alrededor de 12.3, alrededor de 13.5, alrededor de 15.2, alrededor de 16.2, alrededor de 17.1, alrededor de 18.4, alrededor de 18.6, alrededor de 19.3, alrededor de 20.5, alrededor de 21.5, alrededor de 22.9, alrededor de 23.8, alrededor de 24.7, alrededor de 25.9, alrededor de 26.3, alrededor de 26.8, alrededor de 27.3, alrededor de 28.9, alrededor de 31.2, y alrededor de 32.7 grados.

C. Análisis del Contenido de 1,4-dioxano en la Forma G

El análisis por TG-FTIR de las muestras de la Forma G reveló una pérdida de peso de alrededor de 7.4% en el rango de temperatura desde alrededor de 140 °C a 180 °C, todas esencialmente atribuidas a la liberación de benceno. Dado que el contenido teórico de benceno para un hemisolvato se espera que sea 7.5%, se postula que la Forma G es un hemisolvato de benceno.

Ejemplo 16

Sal de Ácido Láctico Forma Mesomórfica de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma H

A. Preparación de la Forma H

Una solución de la Forma Amorfa (328 mg) en 1.0 ml fue añadida a 10.0 ml de acetonitrilo en 2 °C. La suspensión resultante fue agitada durante alrededor de 24 horas a 2 °C, y luego filtrada. El sólido obtenido se seca al aire a temperatura ambiente y fue caracterizado por XRPD como la Forma H.

Un experimento de evaporación se llevó a cabo a la temperatura ambiente, es decir, en un laboratorio climatizado a 23 ± 2 °C. La evaporación bajo un flujo rápido de N₂ se realizó con una tasa de flujo de alrededor de 0.4 litros/min y la evaporación bajo un flujo de N₂ lento se realizó a una tasa de flujo de alrededor de 0.03 litros/min a través del sistema de canales como se describió en WO 03/026797 A2. La duración del experimento de evaporación fue de alrededor de 67 horas, y las suspensiones fueron equilibradas durante alrededor de 68 horas.

Un experimento de evaporación con 200 mg de la Forma A en 3.0 ml de agua dio la Forma H que posteriormente fue confirmada y caracterizada por XRPD.

B. Análisis de Rayos X de la Forma H

La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma H de manera similar a como se describió para la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma F se presenta en la Figura 12. Picos dos theta relativamente prominentes se observaron a alrededor de 3.5, alrededor de 6.9, alrededor de 10.3, alrededor de 16.9, alrededor de 20.6, y alrededor de 26.8 grados.

10 Ejemplo 17

Sal de Ácido Láctico Hidrato Estado Intermedio de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il-1H- bencimidazol-2-il)-1H-quinolin-2-ona, Forma I

A. Preparación de la Forma I

La Forma A (482 mg) fue disuelta en 800 µl de agua, y la apariencia de la mezcla fue seguida en el tiempo. La solución inicial se convirtió en una pasta gruesa y altamente viscosa después de alrededor de 6 horas. 0.5 ml de agua fueron añadidos a la pasta, y otra vez una solución fue obtenida. Sin embargo, dentro de 3 días, esta solución de nuevo se convirtió en una pasta gruesa y altamente viscosa, que no es adecuada para la filtración. La pasta acuosa fue medida por XRPD y se determinó que es la Forma I. El análisis ¹H-RMN de las muestras de la Forma I confirmó la integridad de la sal de lactato. La titulación de Karl Fischer de la muestra de la Forma I indica el contenido de agua de alrededor de 20%.

B. Análisis de Rayos X de la Forma I

La XRPD se llevó a cabo para determinar los patrones de XRPD de la Forma I (como un semi sólido húmedo) de manera similar a como se describió en la Forma A en el Ejemplo 2. Un ejemplo del patrón XRPD de la Forma I se presenta en la Figura 13. Picos dos theta relativamente prominentes estaban en alrededor de 2.3, alrededor de 4.0, alrededor de 4.6, alrededor de 6.0, alrededor de 8.1, alrededor de 9.0, alrededor de 9.8, alrededor de 10.3, alrededor de 11.9, alrededor de 12.5, alrededor de 13.4, alrededor de 13.6, alrededor de 14.0,

alrededor de 15.7, alrededor de 16.2, alrededor de 17.0, alrededor de 17.6, alrededor de 17.8, alrededor de 19.2, alrededor de 20.0, alrededor de 20.6, alrededor de 21.5, alrededor de 22.2, alrededor de 23.7, alrededor de 24.1, alrededor de 25.1, alrededor de 25.5, alrededor de 26.5, y alrededor de 30.0
5 grados.

C. Solubilidad Acuosa de la Forma I

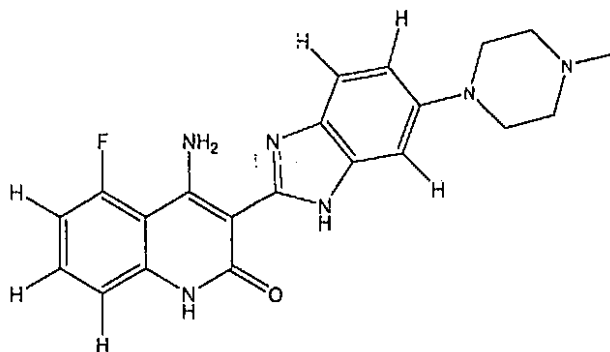
La solubilidad acuosa de la Forma I en el agua fue determinada a 23°C a 127 ± 10 mg/ml (equilibrio después de por lo menos 3 días a temperatura ambiente).

10 Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas aquí, serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones están destinadas también a entrar en el ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, las solicitudes de patentes, y publicaciones científicas, citadas en la presente solicitud
15 se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional Ser. N ° 60/683999 de estados Unidos, solicitada el 23 de mayo de 2005, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I:



I

para la administración oral donde dicha formulación comprende una forma cristalina no hidratada de dicha sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I.

2. La formulación de la reivindicación 1 donde dicha forma cristalina no hidratada es la Forma A.

3. La formulación de la reivindicación 2 donde dicha Forma A es preparada por agitación del compuesto de fórmula I en una solución compuesta de agua, solvente orgánico y ácido láctico.

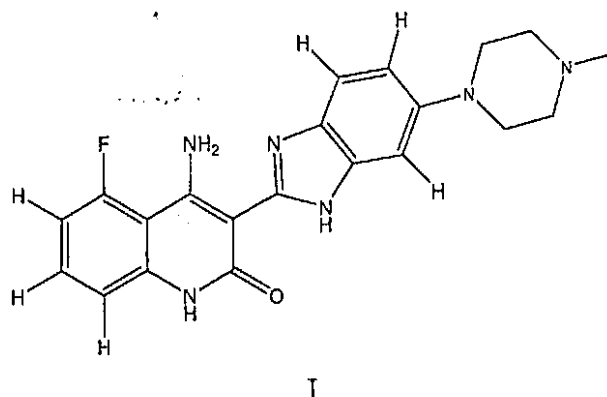
4. La formulación de la reivindicación 3 donde dicho solvente orgánico es un alcohol.

5. La formulación de la reivindicación 4 donde dicho alcohol es etanol.

6. La formulación de la reivindicación 1 donde dicha sal de ácido láctico de fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico.

7. La formulación de la reivindicación 1 en la forma de un polvo.

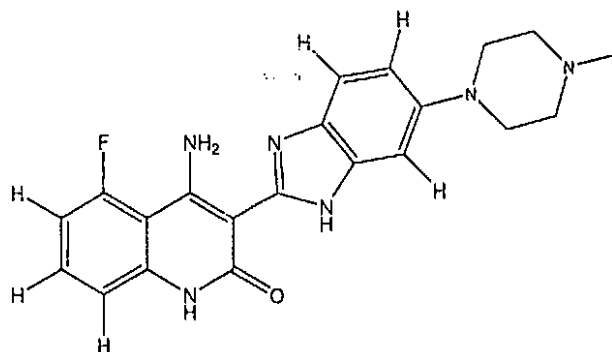
8. Un método de tratamiento de un paciente con una formulación sólida de una sal de ácido láctico de un compuesto de fórmula I:



que comprende la administración oral de dicha formulación, donde dicha formulación comprende una forma cristalina no hidratada de dicha sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I,

- 5 9. El método de la reivindicación 8 donde dicha forma cristalina no hidratada es la Forma A.
10. El método de la reivindicación 8 donde dicho paciente es un paciente con cáncer.
11. El método de la reivindicación 10 donde dicho paciente ha sido
10 diagnosticado con mieloma múltiple (MM), leucemia mielógena aguda (AML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, o melanoma.
12. El método de la reivindicación 10 donde dicho paciente es un paciente refractario.
13. El método de reivindicación 8, donde dicha formulación comprende dicha
15 forma cristalina no hidratada de dicha sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una cantidad suficiente para proporcionar a dicho paciente entre alrededor de 0.25 y alrededor de 30 mg de fórmula I en base libre por kg de peso corporal.
14. El método de la reivindicación 8 donde dicha formulación está en forma
20 sólida en el momento de la administración.
15. La formulación de la reivindicación 1 donde dicha formulación se prepara en forma de una píldora, tableta, cápsula, o un comprimido.

16. Una forma cristalina (Forma A) de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I:



I

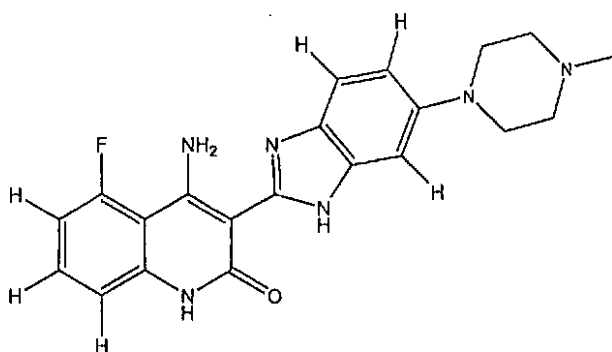
5 donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos x de muestras en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 5.7° y alrededor de 25.9° .

17. La forma cristalina de la reivindicación 16 que tiene además un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 15.9° .

10 18. La forma cristalina de la reivindicación 17 que tiene además un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 12.4° .

19. La forma cristalina de la reivindicación 18 que tiene además un pico característico, en términos de 2θ , a alrededor de 17.0° .

20. Una forma cristalina (Forma A) de una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I:



I

15

donde dicha forma cristalina, tiene un patrón de difracción de rayos x de muestras en polvo compuesto por al menos 3 picos característicos, en términos de 2θ , seleccionados a partir de alrededor de 5.7, alrededor de 11.3, alrededor de 12.4, alrededor de 15.3, alrededor de 15.9, alrededor de 17.0, alrededor de 19.1, alrededor de 19.7, alrededor de 20.5, alrededor de 20.9, alrededor de 22.8, alrededor de 23.4, alrededor de 23.7, alrededor de 24.7, alrededor de 25.0, alrededor de 25.9, alrededor de 26.9, y alrededor de 31.2 grados.

21. La forma cristalina de la reivindicación 16 que tiene un patrón de difracción de rayos x de muestras en polvo sustancialmente, como se muestra en la Figura 1.

22. La forma cristalina de la reivindicación 16 que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que muestra una endoterma a alrededor de 210 °C.

23. La forma cristalina de la reivindicación 16 que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

24. Una composición que comprende la forma cristalina de la reivindicación 16.

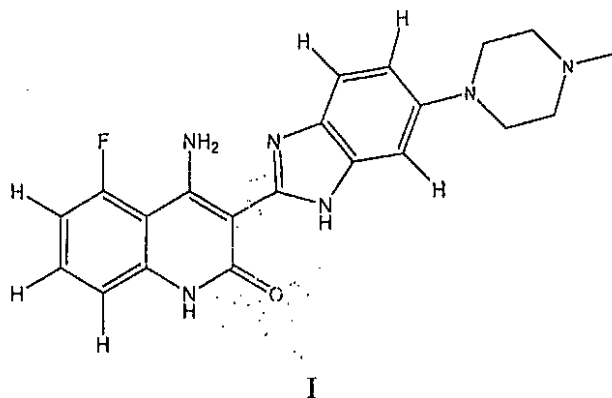
25. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 50% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.

26. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 70% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.

27. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 80% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.

28. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 90% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.

29. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 95% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.
30. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 97% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.
31. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 98% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.
32. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 99% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.
33. La composición de la reivindicación 24 que además comprende uno ó más vehiculos, excipientes, aglutinantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
34. Una composición que consiste esencialmente de la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I:



donde al menos el 95% en peso de dicha sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I está presente en dicha composición como dicha forma de cristal de la reivindicación 16.

35. Una composición que consiste esencialmente de dicha sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I donde al menos el 97% en peso de dicha sal de ácido

05

lático del compuesto de fórmula I está presente en dicha composición como dicha forma de cristal de la reivindicación 16.

36. Una composición que consiste esencialmente de dicha sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I donde al menos el 98% en peso de dicha sal de ácido
5 lático del compuesto de fórmula I está presente en dicha composición como dicha forma de cristal de la reivindicación 16.

37. Una composición que consiste esencialmente de dicha sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I donde al menos el 99% en peso de dicha sal de ácido
10 lático del compuesto de fórmula I está presente en dicha composición como dicha forma de cristal de la reivindicación 16.

38. Un método de preparación de la forma cristalina de la reivindicación 16 que comprende agitar el compuesto de fórmula I en una solución que comprende agua, solvente orgánico y ácido láctico.

RESUMEN

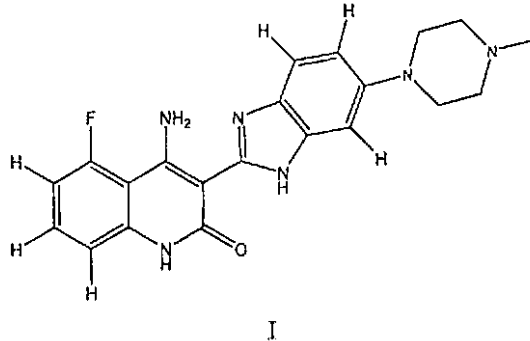
La presente invención se refiere a las formas cristalinas no hidratadas de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, formulaciones farmacéuticas sólidas que contienen las mismas y métodos de uso. La presente invención además se refiere a los hidratos cristalinos de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, formulaciones farmacéuticas que contienen los mismos y los métodos de uso relacionados con ellos. La presente invención también se refiere a los solvatos cristalinos de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

66

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Solicitud Divisional A

1. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:

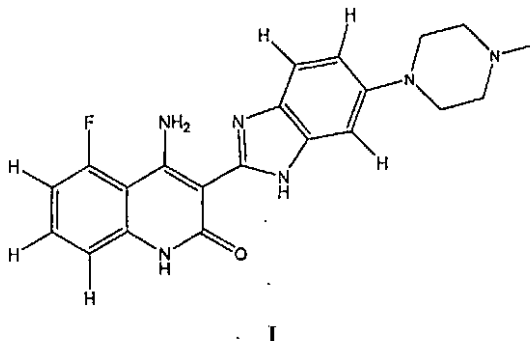


en donde el contenido de hidrato se encuentra en el mono y el sesquihidrato (Forma C), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: desde $3.2^{\circ} \pm 0.2$ hasta $3.6^{\circ} \pm 0.2$, desde $6.5^{\circ} \pm 0.2$ hasta $7.1^{\circ} \pm 0.2$, desde $9.8^{\circ} \pm 0.2$ hasta $10.6^{\circ} \pm 0.2$, desde $13.3^{\circ} \pm 0.2$ hasta $14.1^{\circ} \pm 0.2$, desde $17.6^{\circ} \pm 0.2$ hasta $17.8^{\circ} \pm 0.2$, desde $18.8^{\circ} \pm 0.2$ hasta $20.2^{\circ} \pm 0.2$, desde $24.7^{\circ} \pm 0.2$ hasta $24.9^{\circ} \pm 0.2$, desde $27.3^{\circ} \pm 0.2$ hasta $27.5^{\circ} \pm 0.2$, $28.0^{\circ} \pm 0.2$, y desde $29.0^{\circ} \pm 0.2$ hasta $29.3^{\circ} \pm 0.2$ grados.

2. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a $150^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$.

3. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho hidrato cristalino (Forma C) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

4. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:



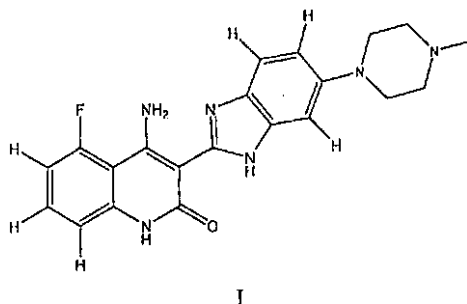
en donde dicha forma cristalina (Forma D) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: $4.0^{\circ} \pm 0.2$, $8.0^{\circ} \pm$

0.2, $11.5^{\circ} \pm 0.2$, $12.0^{\circ} \pm 0.2$, $14.3^{\circ} \pm 0.2$, $15.8^{\circ} \pm 0.2$, $16.4^{\circ} \pm 0.2$, $20.1^{\circ} \pm 0.2$, $21.2^{\circ} \pm 0.2$, $22.0^{\circ} \pm 0.2$, $23.6^{\circ} \pm 0.2$, $27.2^{\circ} \pm 0.2$, y $27.9^{\circ} \pm 0.2$ grados.

5. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 4, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando endotermas a $75^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, $147^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ y $191^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, y una exoterma a $163^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$.

6. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde dicho hidrato cristalino (Forma D) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

7. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:

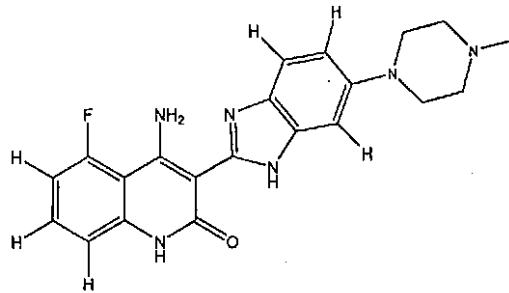


en donde dicha forma cristalina multihidrato (Forma E) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: $6.1^{\circ} \pm 0.2$, $8.4^{\circ} \pm 0.2$, $8.7^{\circ} \pm 0.2$, $12.1^{\circ} \pm 0.2$, $13.4^{\circ} \pm 0.2$, $14.9^{\circ} \pm 0.2$, $18.1^{\circ} \pm 0.2$, $19.0^{\circ} \pm 0.2$, $20.1^{\circ} \pm 0.2$, $21.1^{\circ} \pm 0.2$, $21.5^{\circ} \pm 0.2$, $22.6^{\circ} \pm 0.2$, $24.1^{\circ} \pm 0.2$, $24.5^{\circ} \pm 0.2$, $25.0^{\circ} \pm 0.2$, $25.5^{\circ} \pm 0.2$, $27.7^{\circ} \pm 0.2$, $30.1^{\circ} \pm 0.2$, y $30.6^{\circ} \pm 0.2$ grados.

8. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 7, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando endotermas a $76^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, $90^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ y $128^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, y una exoterma a $93^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$.

9. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde dicho hidrato cristalino (Forma E) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

10. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:

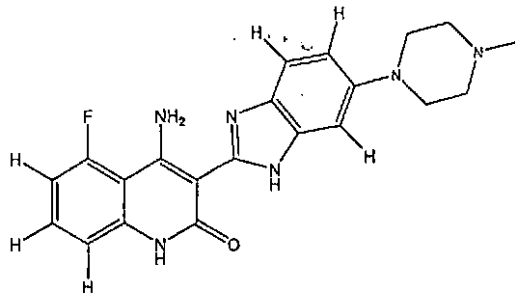


I

en donde dicha forma cristalina (Forma H) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2Θ grados a: $3.5^\circ \pm 0.2$, $6.9^\circ \pm 0.2$, $10.3^\circ \pm 0.2$, $16.9^\circ \pm 0.2$, $20.6^\circ \pm 0.2$, y $26.8^\circ \pm 0.2$ grados.

11. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde dicho hidrato cristalino (Forma II) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

12. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:



I

en donde dicha forma cristalina (Forma I) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2Θ grados a: $2.3^\circ \pm 0.2$, $4.0^\circ \pm 0.2$, $4.6^\circ \pm 0.2$, $6.0^\circ \pm 0.2$, $8.1^\circ \pm 0.2$, $9.0^\circ \pm 0.2$, $9.8^\circ \pm 0.2$, $10.3^\circ \pm 0.2$, $11.9^\circ \pm 0.2$, $12.5^\circ \pm 0.2$, $13.4^\circ \pm 0.2$, $13.6^\circ \pm 0.2$, $14.0^\circ \pm 0.2$, $15.7^\circ \pm 0.2$, $16.2^\circ \pm 0.2$, $17.0^\circ \pm 0.2$, $17.6^\circ \pm 0.2$, $17.8^\circ \pm 0.2$, $19.2^\circ \pm 0.2$, $20.0^\circ \pm 0.2$, $20.6^\circ \pm 0.2$, $21.5^\circ \pm 0.2$, $22.2^\circ \pm 0.2$, $23.7^\circ \pm 0.2$, $24.1^\circ \pm 0.2$, $25.1^\circ \pm 0.2$, $25.5^\circ \pm 0.2$, $26.5^\circ \pm 0.2$, y $30.0^\circ \pm 0.2$ grados.

13. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde dicho hidrato cristalino (Forma I) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

69



No. 07-134575- -00007-0000

Fecha: 2011-12-30 13:55:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 70
Act 329 CTOINFORMACION Folios: 69



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION

**TITULO: FORMAS CRISTALINAS Y OTRAS FORMAS DE LAS SALES DE
ÁCIDO LÁCTICO DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METILPIPERAZIN -1-
IL)-1H-BENCIMIDAZOL-2 -IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA.**

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de Diciembre de 2011

P2007/000192 A