

Organizacion CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Nov
267

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

07-134575

SOLICITUD 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

A 61 K 31/496

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 19 de Diciembre de 2007

OLARTE RAISBECK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00000-0000

Fecha: 2007-12-20 14:13:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 269



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000192

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-456 Basel

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/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. 07-100.914

Fecha Diciembre 12 de 2007

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Exp. Nº 06-076.505.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☒

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

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

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 : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,914
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00000-0000

Fecha: 2007-12-20 14:13:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 269

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57708169	11/12/2007	6,840,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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

6

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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REY
Licencia 276 1992

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseseri1@yahoo.com. No. 8346


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA RE
Licencia 376-1993 M.J.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

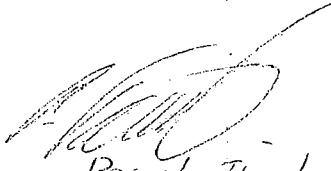
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad,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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

2

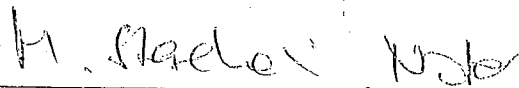
Attestation

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

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

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

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



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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer

3. in his/her function as Mayor

4. and certified by the seal of the Canton of Basel-Stadt

Certified 24 Aug. 2006

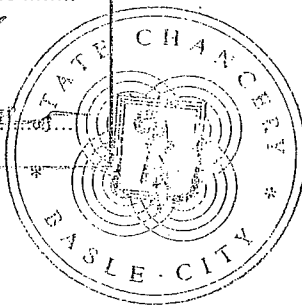
5. in Basel (Bâle) 6. on 24 Aug. 2006

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

8. no. 2006/1807

9. Seal/stamp: 10. Signature: Heidi Fischer

Heidi Fischer



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 November 2006 (30.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/127926 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

(74) Agent: STRAHER, Michael, P.; Cozen O'Connor, 1900
Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2006/020296

(22) International Filing Date: 23 May 2006 (23.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/683,999 23 May 2005 (23.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OKHAMAFE, Augustus [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). CHOU, Joyce [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). GULLAPALLI, Rampurna [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). HARWOOD, Eric [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). RYCKMAN, David [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). ZHU, Shuguang [CA/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). SHANG, Xiao [CA/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US).

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

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: CRYSTALLINE AND OTHER FORMS OF 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-YL]-1H-QUINOLIN-2-ONE LACTIC ACID SALTS

(57) Abstract: The present invention relates to non-hydrate crystalline forms of 4-amino- 5-fluoro-3 -[6-(4-methylpiperazin- 1 -yl)- 1 H-benzimidazol-2-yl] - 1 H-quinolin-2-one lactic acid salts, solid pharmaceutical formulations containing the same and methods of use. The present invention also relates to crystalline hydrates of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4- methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts, pharmaceutical formulations containing the same and methods of use related thereto. The present invention further relates to crystalline solvates of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4- methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts.

WO 2006/127926 A2

**CRYSTALLINE AND OTHER FORMS OF
4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METHYLPYPERAZIN-1-YL)-
1H-BENZIMIDAZOL-2-YL]-1H-QUINOLIN-2-ONE LACTIC ACID SALTS**

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to non-hydrate crystalline forms of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts, pharmaceutical formulations containing the same and methods of use related thereto. The present invention also relates to crystalline hydrates of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts, pharmaceutical formulations containing the same and methods of use related thereto. The present invention further relates to crystalline solvates of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts. The present invention also relates to amorphous and mesomorphic forms of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Capillaries reach into almost all tissues of the human body and supply tissues with oxygen and nutrients as well as removing waste products. Under typical conditions, the endothelial cells lining the capillaries do not divide, and capillaries, therefore, do not normally increase in number or size in a human adult. Under certain normal conditions, however, such as when a tissue is damaged, or during certain parts of the menstrual cycle, the capillaries begin to proliferate rapidly. This process of forming new capillaries from pre-existing blood vessels is known as angiogenesis or neovascularization. See Folkman, J. Scientific American 275, 150-154 (1996). Angiogenesis during wound healing is an example of pathophysiological neovascularization during adult life. During wound healing, the additional capillaries provide a supply of oxygen and nutrients, promote granulation tissue, and aid in waste removal. After termination of the healing process, the capillaries normally regress. 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).

Angiogenesis also plays an important role in the growth of cancer cells. It is known that once a nest of cancer cells reaches a certain size, roughly 1 to 2 mm in diameter, the cancer cells must develop a blood supply in order for the tumor to grow larger as diffusion will not be sufficient to supply the cancer cells with enough oxygen and nutrients. Thus, inhibition of angiogenesis is expected to halt the growth of cancer cells.

Receptor tyrosine kinases (RTKs) are transmembrane polypeptides that regulate developmental cell growth and differentiation, remodeling and regeneration of adult tissues. Mustonen, T. *et al.*, J. Cell Biology 129, 895-898 (1995); van der Geer, P. *et al.* Ann Rev. Cell Biol. 10, 251-337 (1994). Polypeptide ligands known as growth factors or cytokines, are known to activate RTKs. Signaling RTKs involves ligand binding and a shift in conformation in the external domain of the receptor resulting in its dimerization. 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. *et al.*, Cell 61, 203-212 (1990). Binding of the ligand to the RTK results in receptor trans-phosphorylation at specific tyrosine residues and subsequent activation of the catalytic domains for the phosphorylation of cytoplasmic substrates. Id.

FLT-3 is a receptor tyrosine kinase belonging to the PDGF Receptor family expressed on acute myelogenous leukemia (AML) cells in a majority of patients and can be present in wildtype form or have activating mutations that result in constitutively active kinase function. An internal tandem repeat (ITD) mutation is expressed in about 25% of AML patients and has been associated with poor prognosis in AML patients. Levis, M. *et al.*, Blood 99, 11; 2002.

c-Kit is another receptor tyrosine kinase belonging to the PDGF Receptor family and is normally expressed in hematopoietic progenitor, mast and germ cells. C-kit expression has been implicated in a number of cancers including mast cell leukemia, germ cell tumors, small-cell lung carcinoma, gastrointestinal stromal tumors, acute myelogenous leukemia (AML), neuroblastoma, melanoma, ovarian carcinoma, breast carcinoma. Heinrich, M. C. *et al.*, J. Clin. Onc. 20, 6 1692-1703, 2002 (review article); Smolich, B. D. *et al.*, Blood, 97, 5; 1413-1421.

c-ABL is a tyrosine kinase that was originally identified as an oncogene product from the genome of the Abelson murine leukemia virus. About 90% of chronic myelogenous

leukemia (CML), 20-30% of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and about 1% of acute myeloblastic leukemia (AML) have a reciprocal translocation between chromosome 9 and 22. The translocation results in the 'Philadelphia' chromosome and is the reason for the expression of a chimeric BCR/ABL transcript.

5 FGFR3 is a tyrosine kinase associated with various cancers. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) is a class IV receptor tyrosine kinase. FGFR3 is deregulated due to a t(4,14) translocation in about 15-20% of multiple myeloma patients. This translocation causes the expression of a functional FGFR3 that can respond to FGF1 in e.g., the bone microenvironment. In some cases, activating mutations that make FGFR3 ligand
10 independent have been identified. These activating FGFR3 mutations have been found to cause Ras-like tumor progression and evidence exists that similar signaling pathways are utilized (Chesi, *et al.*, Blood 2001 97 729-736.).

CSF-1 (colony-stimulating factor-1) and its receptor Macrophage CSFR-1 (Fms) are required for macrophage proliferation and differentiation as well as placental development. It
15 is expressed during pregnancy and lactation in the mammary gland. Abnormal expression of CSFR1 has been correlated with advanced stage and poor prognosis in breast cancer patients.

C-Met is a receptor tyrosine kinase that binds HGF (hepatocyte growth factor). C-Met is implicated in tumorigenesis, tumor progression and metastasis of multiple tumors including colon cancer, multiple myeloma, small and non small cell lung cancer and renal
20 cell carcinoma. C-Met has been found mutated, amplified, and overexpressed in multiple cancers.

Two subfamilies of RTKs are specific to the vascular endothelium. These include the vascular endothelial growth factor (VEGF) subfamily and the Tie receptor subfamily. Class V RTKs include VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3. Shibuya, M. *et al.*, Oncogene 5, 519-
25 525 (1990); Terman, B. *et al.*, Oncogene 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. *et al.*, Cancer Res. 52, 746-748 (1992).

Members of the VEGF subfamily have been described as being able to induce vascular permeability and endothelial cell proliferation and further identified as a major inducer of angiogenesis and vasculogenesis. Ferrara, N. *et al.*, Endocrinol. Rev. 18, 4-25
30 (1997). VEGF is known to specifically bind to RTKs including VEGFR-1 and VEGFR-2. DeVries, C. *et al.*, Science 255, 989-991 (1992); Quinn, T. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537 (1993). VEGF stimulates the migration and proliferation of endothelial cells and induces angiogenesis both *in vitro* and *in vivo*. Connolly, D. *et al.*, J. Biol. Chem. 264, 20017-20024 (1989); Connolly, D. *et al.*, J. Clin. Invest. 84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N. *et*

al., *Endocrino. Rew.* 18, 4-25 (1997); Leung, D. *et al.*, *Science* 246, 1306-1309 (1989); Plouet, J. *et al.*, *EMBO J* 8, 3801-3806 (1989).

Because angiogenesis is known to be critical to the growth of cancer and to be controlled by VEGF and VEGF-RTK, substantial efforts have been undertaken to develop
5 therapeutics that are antagonists of VEGF-RTK to thereby inhibit or retard angiogenesis, and, hopefully, interfere or stop tumor proliferation.

Class III RTKs are characterized by an extracellular region composed of five immunoglobulin-like domains and by a split tyrosine kinase domain. Some of the Class III RTKs which are inhibited by the compounds of Formula I include, but are not limited to,
10 KIT, FMS, FLT3, PDGFR α , and PDGFR β .

Class IV RTKs contain three immunoglobulin-like domains in their extracellular regions. For example, FGFR is a class IV RTK which is inhibited by the compounds of Formula I.

Examples of Class V RTKs that are inhibited by the compound of Formula I include,
15 but are not limited to, VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3.

As a result of inhibition of various RTKs, other ligand-stimulated cellular functions are blocked, including activation of downstream signaling molecules, cellular proliferation and survival. Agents which act as inhibitors of specific RTKs are useful in the treatment of disseminated disease and leukemia, as well as solid tumors, outside of the agent's
20 antiangiogenic activity. That is, compounds such as those described in WO 01/60814, which have a broad range of activity at different RTKs and PTKs, are antiangiogenic agents as well as antitumor agents.

Multiple myeloma (MM), a disease of malignant B cells, is characterized by the accumulation of clonal plasma cells in the bone marrow (BM) and osteolytic bone lesions.
25 Autologous stem cell transplant (ASCT) and advances in supportive care have had a significant impact on the disease and long-term survival. Attal, M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335:91-97; and Barlogie, B. *et al.*, *Blood*, 1997; 89:789-793. However, patients invariably relapse, and MM remains a universal fatal disease. The identification of nonrandom chromosomal translocations in MM has resulted in the development of powerful
30 prognostic tools and the identification of novel molecular targets. Nearly half of patients with MM overexpress a putative oncogene, dysregulated by one of five recurrent immunoglobulin heavy (IgH) translocations: 11q13 (cyclin D1), 6p21 (cyclin D3), 4p16 (FGFR3 and MMSET), 16q23 (c-maf) and 20q11 (mafB). Kuehl, W. M. *et al.*, *Nat Rev Cancer*, 2002; 2:175-187; and Avet-Loiseau, H. *et al.*, *Blood*, 2002; 99:2185-2191. These

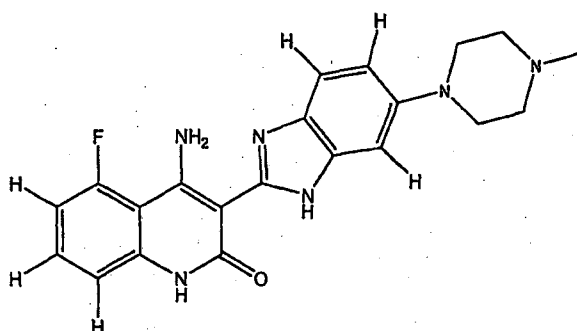
translocations likely represent an early and possibly seminal event in the development of MM. More recently, it has become clear that these specific IgH translocations impart prognostic significance. Particularly, the t(4;14) translocation which occurs in approximately 20% of patients appears to confer a particularly poor prognosis for MM, with no apparent therapeutic benefit to ASCT. Fonseca, R. *et al.*, *Blood*, 2003; 101:4569-4575; Keats, J. J. *et al.*, *Blood*, 2003; 101:1520-1529; Moreau, P. *et al.*, *Blood*, 2002; 100:1579-1583; and Chang, H. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 2004; 125:64-68. Clearly, novel treatment approaches are required for these patients.

The t(4;14) translocation is unusual in that it appears to dysregulate two potential oncogenes, MMSET on der(4) and FGFR3 on der(14). Chesi, M. *et al.*, *Nat. Genet.*, 1997; 16:260-265; and Chesi, M. *et al.*, *Blood*, 1998; 92:3025-3034. Whether dysregulation of either or both of these genes is critical for MM pathogenesis is not known, however several lines of evidence support a role for FGFR3 in tumor initiation and progression. Activation of WT FGFR3, a RTK, promotes proliferation and survival in myeloma cells and is weakly transforming in a hematopoietic mouse model. Plowright, E. E. *et al.*, *Blood*, 2000; 95:992-998; Chesi, M. *et al.*, *Blood*, 2001; 97:729-736; and Pollett, J. B. *et al.*, *Blood*, 2002; 100:3819-3821. Subsequent acquisition of activating mutations of FGFR3 in some MM are associated with progression to late stage myeloma and are strongly transforming in several experimental models. Chesi, M. *et al.*, *Blood*, 2001; 97:729-736; and Li, Z. *et al.*, *Blood*, 2001; 97:2413-2419. *In vitro* studies suggest that FGFR3 can impart chemoresistance, an observation supported by clinical data that demonstrate poor responses to conventional chemotherapy and shortened median survival of t(4;14) MM patients. Fonseca, R. *et al.*, *Blood*, 2003; 101:4569-4575; Keats, J. J. *et al.*, *Blood*, 2003; 101:1520-1529; Moreau, P. *et al.*, *Blood*, 2002; 100:1579-1583; and Chang, H. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 2004; 125:64-68. These findings suggest that ectopic expression of FGFR3 may play a significant, albeit not a singular, role in myeloma oncogenesis thus making this RTK a target for molecular based therapy.

Inhibition of FGFR3 in t(4;14) MM cell lines induces cytotoxic responses demonstrating that these cells remain dependent on FGFR3 signaling despite the complexity of genetic alterations in these cells derived from end stage patients. Trudel, S. *et al.*, *Blood*, 2004; 103:3521-3528; Paterson, J. L. *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 2004; 124:595-603; and Grand, E. K. *et al.*, *Leukemia*, 2004; 18:962-966. These observations are congruent with the results of receptor tyrosine inactivation in a range of human malignancies where clinical successes have been documented and encourage the clinical development of FGFR3 inhibitors for the

17
treatment of these poor-prognosis patients. Druker, B. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344:1031-1037; Demetri, G. D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347:472-480; Slamon, D. J. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:783-792; and Smith, B. D. *et al.*, *Blood*, 2004; 103:3669-3676.

5 In particular, certain quinoline compounds have been shown to be useful as protein kinase inhibitors. An example quinoline inhibitor is 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, as well as tautomers and salts thereof, the structure of which is provided below as Formula I. Use and preparation of this compound and its salts, including the mono-lactic acid salt, are described in U.S. Ser.
10 Nos. 10/982,757, 10/982,543, 10/706,328, and 10/644,055, each of which is incorporated herein by reference in its entirety. Related compounds are the subject of U.S. Pat. Nos. 6,605,617, 6,774,237, and 6,800,760, each of which is incorporated herein by reference in its entirety.



15

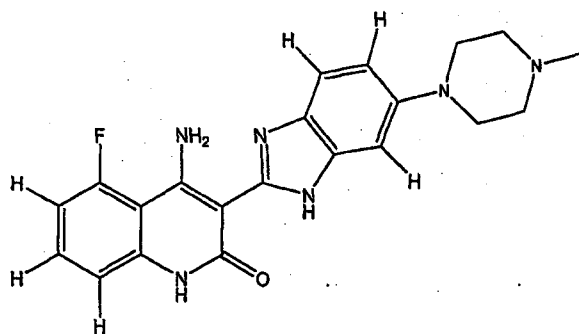
I

It is well known that the crystalline form of a particular drug is often an important determinant of the drug's ease of preparation, hygroscopicity, stability, solubility, storage stability, ease of formulation, rate of dissolution in the GIT fluids and *in vivo* bioavailability.
20 Crystalline forms occur where the same composition of matter crystallizes in a different lattice arrangement resulting in different thermodynamic properties and stabilities specific to the particular crystalline form. Crystalline forms may also include different hydrates or solvates of the same compound. In deciding which form is preferable, the numerous properties of the forms are compared and the preferred form chosen based on the many
25 physical property variables. It is entirely possible that one form can be preferable in some circumstances where certain aspects such as ease of preparation, stability, etc are deemed to be critical. In other situations, a different form may be preferred for greater dissolution rate and/or superior bioavailability.

Because improved drug formulations, showing, for example, better bioavailability or better stability are consistently sought, there is an ongoing need for new or purer polymorphic forms (i.e., crystalline forms) of existing drug molecules. The crystalline forms of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid described herein help meet these and other needs.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a solid formulation of a lactic acid salt of the compound of formula I:



I

for oral administration, wherein the formulation comprises a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt the compound of formula I.

In some embodiments, the non-hydrate crystalline form is Form A.

In some embodiments, Form A is prepared or is obtainable by stirring the compound of formula I in a solution comprising water, organic solvent and lactic acid.

In some embodiments, the organic solvent is an alcohol.

In some embodiments, the organic solvent is selected from the group consisting of ethanol and isopropanol.

In some embodiments, the solution comprises about 6.5% water.

In some embodiments, the lactic acid salt of formula I is a mono-lactic acid salt.

In some embodiments, the solid formulation is in powder form.

The present invention further provides methods of treating a patient with a powder formulation of a lactic acid salt of a compound of formula I, comprising orally administering the powder formulation, wherein the powder formulation comprises a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of compound of formula I.

In some embodiments, the non-hydrate crystalline form is Form A.

67

In some embodiments, the patient is a cancer patient.

In some embodiments, the patient is diagnosed with multiple myeloma (MM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, breast cancer, colon cancer, or melanoma.

In some embodiments, the patient is a refractory patient.

5 In some embodiments, the dose comprises 0.25 to 30 mg/kg of the lactic acid salt of the compound of formula I.

In some embodiments, the formulation is prepared or is obtainable in the form of a pill, tablet, capsule, or a caplet.

In some embodiments, the formulation is in solid form at the time of administration.

10 The present invention further provides a crystalline form (Form A) of a lactic acid salt of the compound of formula I wherein the crystalline form, has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 5.7° and about 25.9° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 15.9° .

15 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 12.4° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 17.0° .

20 The present invention further provides a crystalline form (Form A) of a lactic acid salt of the compound of formula I wherein the crystalline form, has an X-ray powder diffraction pattern comprising at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from at about 5.7° , about 11.3° , about 12.4° , about 15.3° , about 15.9° , about 17.0° , about 19.1° , about 19.7° , about 20.5° , about 20.9° , about 22.8° , about 23.4° , about 23.7° , about 24.7° , about 25.0° , about 25.9° , about 26.9° , and about 31.2° degrees.

25 In some embodiments, the crystalline form has an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.

In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry thermogram showing an endotherm at about 213°C .

30 In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry thermogram substantially as shown in Figure 2.

The present invention further provides compositions comprising crystalline Form A.

In some embodiments, at least about 50% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

In some embodiments, at least about 70% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

In some embodiments, at least about 80% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

5 In some embodiments, at least about 90% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

In some embodiments, at least about 95% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

10 In some embodiments, at least about 97% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

In some embodiments, at least about 98% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

In some embodiments, at least about 99% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form A.

15 In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

In some embodiments, the composition consists essentially of the lactic acid salt of the compound of formula I wherein at least 95% by weight of the lactic acid salt of the compound of formula I is present in the composition as the Form A.

20 In some embodiments, the composition consists essentially of the lactic acid salt of the compound of formula I wherein at least 97% by weight of the lactic acid salt of the compound of formula I is present in the composition as the Form A.

In some embodiments, the composition consists essentially of the lactic acid salt of the compound of formula I wherein at least 98% by weight of the lactic acid salt of the compound of formula I is present in the composition as the Form A.

25 In some embodiments, the composition consists essentially of the lactic acid salt of the compound of formula I wherein at least 99% by weight of the lactic acid salt of the compound of formula I is present in the composition as the Form A.

The present invention further provides methods of preparing crystalline Form A comprising stirring the compound of formula I in a solution comprising water, organic solvent and lactic acid.

30 In some embodiments, organic solvent is an alcohol.

In some embodiments, organic solvent is selected from the group consisting of ethanol and isopropanol.

21

In some embodiments, the solution comprises about 6.5% water.

The present invention further provides a crystalline form prepared by any one of the methods described herein.

5 The present invention further provides a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I.

In some embodiments of the crystalline hydrates of the invention, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I is about 1 or about 6.

In some embodiments of the crystalline hydrates of the invention, the hydrate is a monohydrate or hexahydrate.

10 In some embodiments of the crystalline hydrates of the invention, the lactic salt is a mono-lactic acid salt.

The present invention provides a crystalline hydrate (Form B) of a lactic acid salt of a compound of Formula I wherein the crystalline form has an X-ray powder diffraction pattern
15 comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 17.6° , about 19.3° and about 26.0° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 23.3° , about 23.5° and about 28.2° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 11.9° , about 15.3° , about 16.1° , and about 18.5° .

20 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 10.2° and about 12.9° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern comprises at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from:

25 at about 10.2° , about 11.3° , about 11.6° , about 11.9° , about 12.9° , about 15.3° , about 15.6° , about 16.1° , about 17.6° , about 18.5° , about 19.3° , about 22.3° , about 23.3° , about 23.5° , about 23.9° , about 26.0° , about 28.2° , about 29.3° , about 29.8° , about 30.7° , about 32.2° , about 32.6° , about 33.1° and about 34.3° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 6.

30 In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry thermogram showing an endotherm at about 155°C .

In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry thermogram substantially as described herein.

The present invention further provides compositions comprising crystalline hydrates of a lactic acid salt of a compound of Formula I.

In some embodiments, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I is about 1 or about 6.

5 In some embodiments, the hydrate is a monohydrate or hexahydrate.

In some embodiments, the lactic salt is a mono-lactic acid salt.

The present invention further provides compositions comprising crystalline Form B.

In some embodiments, at least about 50% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form B.

10 In some embodiments, at least about 70% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form B.

In some embodiments, at least about 80% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form B.

15 In some embodiments, at least about 90% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form B.

In some embodiments, at least about 95% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form B.

In some embodiments, at least about 99% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form B.

20 In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides methods of preparing crystalline Form B comprising suspending Form A in a solution comprising water and an organic solvent at a temperature of about 20 °C to about 60°C, wherein said water is present in said solution in an amount of about 5% to about 20% by volume.

In some embodiments, the organic solvent comprises an alcohol, a ketone, an organic nitrile, or mixture thereof.

In some embodiments, the organic solvent comprises one or more of ethanol, acetone, methyl ethyl ketone, and acetonitrile.

30 In some embodiments, Form B is prepared by suspending Form A in a solution comprising water and an organic solvent at a temperature of about 20 °C to about 60°C, wherein said water is present in said solution in an amount of about 5% to about 20% by volume.

23

The present invention further provides a crystalline hydrate (Form C) wherein the crystalline form has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at from about 3.2° to about 3.6° , at from about 6.5° to about 7.1° , and at from about 9.8° to about 10.6° .

5 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at from about 13.3° to about 14.1° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 27.3 to about 27.5° .

10 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at from about 17.6° to about 17.8° , and at from about 24.7° to about 24.9° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern comprises at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from:

15 at from about 3.2 to about 3.6 , at from about 6.5 to about 7.1 , at from about 9.8 to about 10.6 , at from about 13.3 to about 14.1 , at from about 17.6 to about 17.8 , at about 18.8 , at about 20.2 , at from about 24.7 to about 24.9 , at about 27.3 to about 27.5 , at about 28.0 , and at from about 29.0 to about 29.3° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 7 or as described herein.

20 In some embodiments, the crystalline hydrate of has a differential scanning calorimetry thermogram showing a prominent endotherm at about 150°C .

In some embodiments, the crystalline hydrate of has a differential scanning calorimetry thermogram substantially as described herein.

The present invention further provides compositions comprising crystalline Form C.

25 In some embodiments, at least about 50% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form C.

In some embodiments, at least about 70% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form C.

30 In some embodiments, at least about 80% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form C.

In some embodiments, at least about 90% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form C.

In some embodiments, at least about 95% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form C.

27

In some embodiments, at least about 99% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form C.

In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The present invention further provides methods of preparing crystalline Form C comprising contacting the amorphous form of said lactic acid salt of said compound of Formula I with a relative humidity of from about 50% to about 75% at a temperature of from about 40 °C to about 80 °C.

In some embodiments, the contacting is performed for at least about 6 hours.

10 In some embodiments, Form C is prepared by contacting the amorphous form of said lactic acid salt of said compound of Formula I with a relative humidity of from about 50% to about 75% at a temperature of from about 40 °C to about 80 °C.

The present invention further provides methods of preparing a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I comprising diffusing organic solvent vapor into
15 an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C.

In some embodiments, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I in the crystalline hydrate is about 1 or about 6.

In some embodiments, the crystalline hydrate is a monohydrate or hexahydrate.

20 In some embodiments, the lactic salt in the crystalline hydrate is a mono-lactic acid salt.

In some embodiments, the crystalline hydrate is Form C.

In some embodiments, the organic solvent comprises an organic nitrile.

In some embodiments, the organic nitrile is acetonitrile.

25 In some embodiments, the temperature is about 5 °C.

In some embodiments, a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C.

30 In some embodiments, a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C.

In some embodiments, a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C, wherein the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I in the crystalline hydrate is about 1 or about 6.

In some embodiments, a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C, wherein the crystalline hydrate is a monohydrate or hexahydrate.

In some embodiments, a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C, wherein the lactic salt in the crystalline hydrate is a mono-lactic acid salt.

In some embodiments, Form C is prepared by the method of diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C, wherein the lactic salt in the crystalline hydrate is a mono-lactic acid salt.

The present invention provides a crystalline hydrate (Form D) of a lactic acid salt of a compound of Formula I wherein the crystalline form has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 4.0° and at about 27.2°.

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 22.0°.

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 14.3° and at about 16.4°.

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 8.0° and at about 20.1°.

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern comprises at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from:

at about 4.0, about 8.0, about 11.5, about 12.0, about 14.3, about 15.8, about 16.4, about 20.1, about 21.2, about 22.0, about 23.6, about 27.2 and about 27.9 degrees.

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 8.

In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry thermogram showing an endotherm at about 73 °C, an endotherm at about 145 °C, an exotherm at about 160 °C, and an endotherm at about 189 °C.

5 In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry thermogram substantially as described herein.

The present invention further provides compositions comprising crystalline Form D.

In some embodiments, at least about 50% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form D.

10 In some embodiments, at least about 70% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form D.

In some embodiments, at least about 80% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form D.

In some embodiments, at least about 90% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form D.

15 In some embodiments, at least about 95% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form D.

In some embodiments, at least about 99% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form D.

20 In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides methods of preparing crystalline Form D comprising contacting the amorphous form of said lactic acid salt of said compound of Formula I with an inert atmosphere having a relative humidity of about 30% or less at a temperature of from about 80 °C to about 150 °C.

25 In some embodiments, the temperature is about 120 °C.

In some embodiments, the contacting is performed for at least about 5 hours.

30 In some embodiments, a hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of contacting the amorphous form of said lactic acid salt of said compound of Formula I with an inert atmosphere having a relative humidity of about 30% or less at a temperature of from about 80 °C to about 150 °C.

In some embodiments, Form D is prepared by the method of contacting the amorphous form of said lactic acid salt of said compound of Formula I with an inert atmosphere having a relative humidity of about 30% or less at a temperature of from about 80 °C to about 150 °C.

The present invention further provides a crystalline hydrate (Form E) of a lactic acid salt of a compound of Formula I wherein the crystalline form has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 13.4° and at about 25.5° .

5 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 22.6° , at about 24.1° , at about 25.0° , and at about 27.7° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 12.1° and at about 18.1° .

10 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 6.1° and at about 8.4° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern comprises at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from:

at about 6.1 , about 8.4 , about 8.7 , about 12.1 , about 13.4 , about 14.9 , about 18.1 ,
15 about 19.0 , about 20.1 , about 21.1 about 21.5 , about 22.6 , about 24.1 , about 24.5 , about 25.0 ,
about 25.5 , about 27.7 , about 30.1 , and about 30.6 degrees.

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 9.

In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry
20 thermogram showing an endotherm at about 76°C , and an endotherm at about 128°C .

In some embodiments, the crystalline form has a differential scanning calorimetry thermogram substantially as described herein.

The present invention further provides compositions comprising crystalline Form E.

In some embodiments, at least about 50% by weight of hydrate of lactic acid salt of
25 the compound of formula I in the composition is present as Form E.

In some embodiments, at least about 70% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form E.

In some embodiments, at least about 80% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form E.

30 In some embodiments, at least about 90% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form E.

In some embodiments, at least about 95% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form E.

In some embodiments, at least about 99% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form E.

In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

5 The present invention further provides methods of preparing crystalline Form E comprising suspending Form A in water.

In some embodiments, a hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of suspending Form A in water.

10 In some embodiments, Form E is prepared by the method of suspending Form A in water.

The present invention further provides methods of preparing crystalline Form E comprising seeding an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I with seed crystals of crystalline Form E, wherein the concentration of said solution is about 100 to about 200 mg/mL.

15 In some embodiments, a hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of seeding an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I with seed crystals of crystalline Form E, wherein the concentration of said solution is about 100 to about 200 mg/mL.

20 In some embodiments, Form E is prepared by the method of seeding an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I with seed crystals of crystalline Form E, wherein the concentration of said solution is about 100 to about 200 mg/mL.

25 The present invention further provides methods of preparing crystalline Form E comprising crystallizing a lactic acid salt of the compound of Formula I in a solvent, wherein the solvent comprises about 1 to about 10% by volume of water and about 90 to about 99% by volume of an organic solvent.

In some embodiments, the solvent comprises about 4% by volume of water.

In some embodiments, the organic solvent comprises THF or ethyl acetate.

30 In some embodiments, crystallizing Form B is facilitated by suspending the amorphous form of a lactic acid salt of said compound of Formula I in a solvent, at a temperature of about 5 °C, for a time of at least about 5 days, wherein said solvent comprises about 5% water by volume and about 95% acetonitrile by volume.

The present invention further provides methods of preparing crystalline Form E comprising adding an aqueous solution of a lactic acid salt of a compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 2°C to about 30 °C, wherein the concentration of the

aqueous solution is about 100 to about 400 mg/mL, and the solvent comprises ethyl acetate and tetrahydrofuran.

In some embodiments, the ratio of the aqueous solution to the ethyl acetate to the tetrahydrofuran is about 1:10:5 by volume.

5 In some embodiments, a hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I is prepared by the method of adding an aqueous solution of a lactic acid salt of a compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 2°C to about 30 °C, wherein the concentration of the aqueous solution is about 100 to about 400 mg/mL, and the solvent comprises ethyl acetate and tetrahydrofuran.

10 In some embodiments, Form E is prepared by the method of adding an aqueous solution of a lactic acid salt of a compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 2°C to about 30 °C, wherein the concentration of the aqueous solution is about 100 to about 400 mg/mL, and the solvent comprises ethyl acetate and tetrahydrofuran.

The present invention also provides for solid compositions (i.e., formulations) for oral
15 administration containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I.

In some embodiments, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I in the crystalline hydrate is about 1 or about 6.

In some embodiments, the crystalline hydrate is a monohydrate or hexahydrate.

20 In some embodiments, the lactic salt in the crystalline hydrate is a mono-lactic acid salt.

In some embodiments, the crystalline hydrate is Form B.

In some embodiments, the crystalline hydrate is Form C.

In some embodiments, the crystalline hydrate is Form D.

25 In some embodiments, the crystalline hydrate is Form E.

In some embodiments, the formulation is in the form of a powder.

In some embodiments, the crystalline hydrate remains substantially intact under ambient conditions for a period greater than about 36 hours.

In some embodiments, the crystalline hydrate remains substantially intact under
30 ambient conditions for a period greater than about 1 week.

In some embodiments, the crystalline hydrate remains substantially intact under ambient conditions for a period greater than about 1 month.

In some embodiments, the crystalline hydrate remains substantially intact under ambient conditions for a period greater than about 6 months.

29
In some embodiments, the crystalline hydrate remains substantially intact under ambient conditions for a period greater than about 1 year.

The present invention also provides a dosage form which contains solid formulations described herein containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of
5 Formula I.

In some embodiments, the dosage form is a pill, tablet, capsule, or caplet.

The present invention further provides methods of treating a patient comprising administering to the patient a formulation comprising a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I.

10 In some embodiments, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I in the crystalline hydrate is about 1 or about 6.

In some embodiments, the crystalline hydrate is a monohydrate or hexahydrate.

In some embodiments, the lactic salt in the crystalline hydrate is a mono-lactic acid salt.

15 In some embodiments, the crystalline hydrate is Form B.

In some embodiments, the crystalline hydrate is Form C.

In some embodiments, the crystalline hydrate is Form D.

In some embodiments, the crystalline hydrate is Form E.

In some embodiments, the patient is a cancer patient.

20 In some embodiments, the patient has been diagnosed with multiple myeloma (MM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, breast cancer, colon cancer, or melanoma.

In some embodiments, the patient is a refractory patient.

In some embodiments, the patient is treated with a dose that is less than the maximum tolerated dose (MTD). In further embodiments, the dose comprises 0.25 to 30 mg/kg of the
25 lactic acid salt of the compound of formula I.

In some embodiments, the formulation is in solid form at the time of administration.

The present invention further provides a mesomorphic form (Form H) of a hydrate of
30 lactic acid salt of the compound of Formula I wherein the mesomorphic form has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 3.5° and at about 26.4° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 16.7° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 20.6° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 6.9° .

5 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 12.

The present invention further provides methods of preparing the mesomorphic Form H, comprising adding an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 0 to about 10°C , wherein the concentration of the
10 aqueous solution is about 100 to about 350 mg/mL; and the solvent comprises acetonitrile.

In some embodiments, the ratio of the aqueous solution to the acetonitrile is about 1:10 by volume.

In some embodiments, the mixture obtained by the addition is allowed to stand at about 0 to about 10°C for at least about 24 hours.

15 In some embodiments, the mixture obtained by the addition is allowed to stand at about 2°C for at least about 24 hours.

In some embodiments, Form H is prepared by the method of adding an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 0 to about 10°C , wherein the concentration of the aqueous solution is about 100 to
20 about 350 mg/mL; and the solvent comprises acetonitrile.

The present invention further provides methods of preparing the mesomorphic Form H, comprising evaporating an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I at a temperature of about 20 to about 30°C .

In some embodiments, Form H is prepared by the method of evaporating an aqueous
25 solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I at a temperature of about 20 to about 30°C .

In some embodiments of Form H, the lactic acid salt of said compound of Formula I is a mono-lactic acid salt.

The present invention further provides compositions comprising mesomorphic Form
30 H.

In some embodiments, at least about 50% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form H.

In some embodiments, at least about 70% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form H.

In some embodiments, at least about 80% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form H.

In some embodiments, at least about 90% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form H.

5 In some embodiments, at least about 95% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form H.

In some embodiments, at least about 99% by weight of hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in the composition is present as Form H.

10 In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention provides a crystalline hydrate (Form I) of a lactic acid salt of a compound of Formula I wherein the crystalline form has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 2.3° and at about 11.9° .

15 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 9.8° and about 15.7° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 8.1° and about 21.5° .

20 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 13.

In some embodiments, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt.

The present invention further provides compositions comprising crystalline Form I.

In some embodiments, the composition further comprises water.

25 In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides methods of treating a patient comprising administering to the patient a pharmaceutical formulation containing crystalline Form I.

In some embodiments, the patient is a cancer patient.

30 In some embodiments, the patient has been diagnosed with multiple myeloma (MM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, breast cancer, colon cancer, or melanoma.

In some embodiments, the patient is a refractory patient.

The present invention further provides a method of preparing Form I comprising combining Form A with a solvent containing at least about 50 % by volume of water.

In some embodiments, Form I is prepared by the method of combining Form A with a solvent containing at least about 50 % by volume of water.

5 The present invention further provides a crystalline solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I.

In some embodiments, the solvate is a 1,4-dioxane-solvate.

The present invention further provides a crystalline 1,4-dioxane-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I wherein the solvate has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 5.2° and at about 25.0° .

10 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 21.2° and about 15.2° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 10.4° and about 26.0° .

15 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 10.

In some embodiments, the solvate is a hemisolvate.

The present invention further provides compositions comprising a crystalline solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I.

In some embodiments, the solvate is a 1,4-dioxane-solvate.

20 The present invention further provides compositions comprising a crystalline 1,4-dioxane-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I wherein the solvate has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 5.2° and at about 25.0° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises
25 characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 21.2° and about 15.2° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 10.4° and about 26.0° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown
in Figure 10.

30 In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides methods of preparing a crystalline 1,4-dioxane-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I comprising crystallizing the 1,4-dioxane-solvate from a solution containing 1,4-dioxane.

In some embodiments, a crystalline 1,4-dioxane-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I is prepared by the method of crystallizing the 1,4-dioxane-solvate from a solution containing 1,4-dioxane.

In some embodiments, the solvate is a mono-lactic acid salt.

5 The present invention further provides a crystalline benzene-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I.

In some embodiments, the solvate is a hemisolvate.

In some embodiments, the solvate is a mono-lactic acid salt.

10 The present invention further provides a crystalline benzene-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I wherein the solvate has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 5.4° and at about 24.7° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 10.3° and about 21.5° .

15 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 15.2° and about 27.3° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 11.

In some embodiments, the solvate is a hemisolvate.

20 The present invention further provides compositions comprising a crystalline benzene-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I.

The present invention further provides compositions comprising a crystalline benzene-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I wherein the solvate has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 5.4° and at about 24.7° .

25 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 10.3° and about 21.5° .

In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern further comprises characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 15.2° and about 27.3° .

30 In some embodiments, the X-ray powder diffraction pattern is substantially as shown in Figure 11.

In some embodiments, the solvate is a hemisolvate.

In some embodiments, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides methods preparing a crystalline benzene-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I comprising crystallizing the crystalline benzene-solvate from a solution comprising benzene.

In some embodiments, a crystalline benzene-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I is prepared by crystallizing the crystalline benzene-solvate from a solution comprising benzene.

The present invention further provides any crystalline form described herein or formulation thereof for use in therapy.

The present invention further provides any crystalline form described herein or formulation thereof for use in the preparation of a medicament for use in therapy.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 shows an XRPD pattern characteristic of Form A.

Figure 2 shows a DSC thermogram characteristic of Form A.

Figure 3 shows a DVS cycle (mass change v. time) characteristic of Form A.

Figure 4 shows a DVS cycle (mass change v. RH) characteristic of Form A.

Figure 5 shows an XRPD pattern characteristic of the amorphous form.

Figure 6 shows an XRPD pattern characteristic of Form B.

Figure 7 shows an XRPD pattern characteristic of Form C.

Figure 8 shows an XRPD pattern characteristic of Form D.

Figure 9 shows an XRPD pattern characteristic of Form E.

Figure 10 shows an XRPD pattern characteristic of Form F.

Figure 11 shows an XRPD pattern characteristic of Form G.

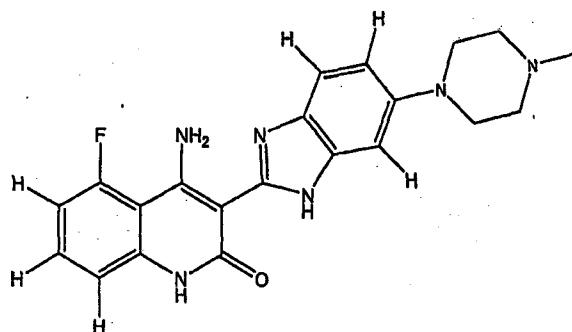
Figure 12 shows an XRPD pattern characteristic of Form H.

Figure 13 shows an XRPD pattern characteristic of Form I.

DETAILED DESCRIPTION

Non-hydrate Crystalline Forms: Form A

In a first aspect, the present invention provides, *inter alia*, formulations, such as solid (e.g., powder) formulations for oral administration, of a lactic acid salt of the compound of formula I:



I

A lactic acid salt which is present in the formulations of the invention contains a non-hydrate crystalline form of the lactic acid salt of the compound of formula I. By "non-hydrate crystalline form" is meant any lactic acid salt of the compound of formula I which is in substantially anhydrous form or non-solvated form, including both hygroscopic, slightly hygroscopic, and non-hygroscopic anhydrous forms. Lactic acid salts can further include mono- and di-acid salt forms, and the like. Preferably, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt of the compound of formula I. Di-lactic acid salts (i.e., bis-lactic acid salts), tri-lactic acid salts (i.e., tris-lactic acid salts) and intermediate and higher orders of salts are also encompassed and can be formed by the combination of greater than one equivalent of lactic acid with the compound of formula I according to routine methods of preparing acid addition salts.

In some embodiments, the non-hydrate crystalline form of the lactic acid salt of the compound of formula I is crystalline Form A. Form A can be characterized by any one or more solid state techniques such as X-ray powder diffraction (XRPD), single crystal X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC), dynamic vapor sorption (DVS), crystal morphology, solid state nuclear magnetic resonance, Raman scattering, infrared (IR) spectroscopy, and the like. In some embodiments, Form A can be identified by its XRPD pattern. In some embodiments, Form A can be identified by its DSC thermogram. In some embodiments, Form A can be identified by crystal morphology. In some embodiments, Form A can be identified by its DVS cycle. Other techniques, alone or in combination with the ones recited herein, can also be used to identify Form A.

Crystalline Form A is characterized as an anhydrous, non-hygroscopic crystalline form of the mono-lactic acid salt of the compound of formula I. Form A can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern which is provided in Figure 1. In some embodiments, the crystalline form of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 1 (two-theta values provided in Example 3), where the term "substantially"

36

in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form A is provided in Example 3 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 3 can vary by plus or minus about 0.2° .

The crystalline Form A of the invention can be further recognized by its differential scanning calorimetry (DSC) thermogram which has a characteristic endothermic peak 210°C . A typical DSC thermogram for a sample containing substantially pure Form A is provided in Figure 2. In some embodiments, the crystalline form of the invention has a DSC trace substantially as shown in Figure 2, where the term "substantially" in this instance indicates that features such as endotherms, exotherms, baseline shifts, etc. can vary about $\pm 4^\circ\text{C}$. For DSC, it is known that the temperatures observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to DSC thermograms can vary by plus or minus about 4°C .

Sorption/desorption data according to dynamic vapor sorption techniques, such as provided in Example 3 and Figures 3 and 4, further indicate that Form A can be characterized as a non-hygroscopic material.

Crystalline Form A can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form A can be prepared by combining the compound of formula I with lactic acid in a solvent and precipitating crystalline Form A from the resulting solution. In some embodiments, the molar ratio of compound of formula I to lactic acid is about 10:1 to about 1:10, about 5:1 to about 1:5, about 2:1 to about 1:2, or about 1:1.

An example method for preparing Form A is as follows:

- (a) suspending the compound of formula I (or the tautomers thereof) in a solvent or mixture of solvents;
- (b) contacting lactic acid with the compound of formula I to provide a mixture;
- (c) heating the mixture;
- (d) cooling the mixture; and
- (e) isolating Form A.

In some embodiments, the mixture is heated and refluxed prior to cooling. In further embodiments, the isolating step includes filtering the mixture. In further embodiments, the

lactic acid may be a mixture of the D and L forms of lactic acid or may be the D lactic acid or the L lactic acid.

Suitable solvents include organic solvents, such as organic solvents that can at least partially dissolve the lactic acid salt of the compound of formula I. Example organic solvents include alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropanol, glycols, etc.), ketones (e.g., acetone, methylethyl ketone, etc.), nitriles (e.g., acetonitrile, propionitril, etc.), hydrocarbons (heptane, hexanes, pentane, benzene, toluene, etc.), halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane and the like), ethers (diethyl ether, methyl-t-butyl ether, tetrahydrofuran, etc.), dimethylformamide, dimethylsulfoxide, mixtures thereof, and the like. Suitable solvents can further include mixtures of organic solvents and water. In some embodiments, the weight percent of water in the organic solvent is less than about 10%, less than about 9%, less than about 8%, less than about 7%, less than about 6%, less than about 5%, less than about 4%, less than about 3%, less than about 2.5%, less than about 2%, less than about 1.5%, less than about 1%, less than about 0.5%, or less than about 0.2%. In some embodiments, the solvent used in the method of preparing the salt is a protic solvent. In other embodiments of the invention, the solvent used in the method of preparing the salt is selected from the group consisting of methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, 2-butanol, acetone, butanone, dioxanes, water, tetrahydrofuran, and combinations of these. In some embodiments, the solvent contains an alcohol such as ethanol or isopropanol. In some embodiments, the solvent contains a mixture of alcohol and water such as, for example, less than about 10% water, less than about 7.5% water, 6.5% water, less than about 5% water, less than about 2.5% water, or less than about 1% water. In some embodiments, the solvent is acetone. In some embodiments, the solvent is tetrahydrofuran optionally containing water (e.g., about 10% by weight). In some embodiments, the solvent is acetonitrile. In some embodiments, the solvent is heptane containing 1% Tween 80. In some embodiments, the solvent is toluene.

Precipitation of crystalline Form A of the invention from solution can be carried out by any suitable manner according to routine methods. For example, solutions of a lactic acid salt of the compound of Formula I can be evaporated, cooled, treated with antisolvent, or combinations thereof. Treatment with antisolvent can be carried out by layering or vapor diffusion techniques. Suitable antisolvents include organic solvents, as well as water, that are miscible with the crystallizing solvent, yet are relatively poor solvents for the subject compound.

8
M

The methods for preparation of Form A provided herein can result in substantially pure Form A (e.g., compositions containing less than about 20%, about 10%, about 5%, or about 3% by weight of impurities, amorphous material and/or other crystalline forms) as well as mixtures enriched in Form A (e.g., mixtures containing greater than about 50% by weight Form A relative to, for example, impurities, amorphous material or other crystalline forms). Accordingly, the present invention further provides compositions containing Form A. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, at least about 97%, at least about 98%, or at least about 99% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form A. In further embodiments, compositions of the present invention consist essentially of a lactic acid salt of the compound of formula I where at least about 95%, at least about 97%, at least about 98%, or at least about 99% of the lactic acid salt of the compound of formula I is present in the composition as Form A. In further embodiments, compositions of the present invention consist essentially of a lactic acid salt of the compound of formula I where at least about 98.0%, at least about 98.1%, at least about 98.2%, at least about 98.3%, at least about 98.4%, at least about 98.5%, at least about 98.6%, at least about 98.7%, at least about 98.8%, at least about 98.9%, at least about 99.0%, at least about 99.1%, at least about 99.2%, at least about 99.3%, at least about 99.4%, at least about 99.5%, at least about 99.6%, at least about 99.7%, at least about 99.8%, at least about 99.9%, of the lactic acid salt of the compound of formula I is present in the composition as Form A. In some embodiments, the remainder lactic acid salt of the compound of formula I is present in amorphous form or one or more other crystalline forms (including solvates and hydrates). Amounts of different crystalline forms of in a composition can be determined by routine spectroscopic methods, such as X-ray powder diffraction, DSC, and the like.

The instant invention also provides for solid compositions (i.e., formulations) containing a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form A) with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, diluents or the like, to treat or ameliorate a variety of disorders related to the activity of VEGF-RTK, more particularly for example, angiogenesis associated with cancer. Pharmaceutically acceptable excipients, diluents, binders, carriers and the like include, but are not limited to, microcrystalline cellulose, lactose, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, sodium starch glycolate (NaSG), crospovidone, crosscarmellose (CC), sodium lauryl sulfate (SLS), Tween, polyethylene glycol (PEG), povidone, hydroxypropyl cellulose (HPMC), Mg stearate, Ca stearate, stearic acid, sodium stearate fumarate, and silicon dioxide. In some

39

embodiments, the compositions are in powder form suitable for compaction, tableting, and/or oral administration.

In some embodiments, the solid compositions of the invention include a therapeutically effective dose of a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I (e.g., Form A). A therapeutically effective dose refers to that amount of lactic acid salt of the compound of formula I sufficient to result in amelioration of symptoms of a given disorder. The solid pharmaceutical compositions of the instant invention can be manufactured by methods well known in the art such as conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, emulsifying or levigating processes, among others. The solid compositions can be in the form of, for example, granules, powders, tablets, or capsules. The instant compositions can be formulated for various routes of administration, for example, by oral administration, by transmucosal administration, and subcutaneous administration.

In order to determine the amount of compound in a patient following administration, certain manipulative steps can be taken. Such a method is described in the U.S. Provisional Application Serial No. 60/517,915, titled, "Methods of Treating Cancer and Related Methods" filed on November 7, 2003, by Vora *et al.* incorporated by reference in its entirety herein.

Oral, buccal, and sublingual administration, powders, suspensions, granules, tablets, pills, capsules, gelcaps, and caplets are acceptable as solid dosage forms. These can be prepared, for example, by mixing a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I (e.g., Form A) with at least one additive or excipient such as a starch or other additive. Suitable additives or excipients are sucrose, lactose, cellulose sugar, mannitol, maltitol, dextran, sorbitol, starch, agar, alginates, chitins, chitosans, pectins, tragacanth gum, gum arabic, gelatins, collagens, casein, albumin, synthetic or semi-synthetic polymers or glycerides, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, and/or polyvinylpyrrolidone. Optionally, oral dosage forms can contain other ingredients to aid in administration, such as an inactive diluent, or lubricants such as magnesium stearate, or preservatives such as paraben or sorbic acid, or anti-oxidants such as ascorbic acid, tocopherol or cysteine, a disintegrating agent, or chelating agents such as EDTA, binders, thickeners, buffers, sweeteners, flavoring agents or perfuming agents. Additionally, dyestuffs or pigments may be added for identification. Tablets and pills may be further treated with suitable coating materials known in the art, such as moisture protective, enteric, or sustained release coatings.

10 In some embodiments, the compositions are supplied in a powder form in a storage container such as a vial. In some embodiments, the vial is closed and in other embodiments the vial can be evacuated with an inert gas and stoppered.

5 Besides those representative dosage forms described above, pharmaceutically acceptable excipients and carriers are generally known to those skilled in the art and are thus included in the instant invention. Such excipients and carriers are described, for example, in "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), which is incorporated herein by reference.

10 The formulations of the invention may be designed for to be short-acting, fast-releasing, long-acting, and sustained-releasing as described below. Thus, the pharmaceutical formulations may also be formulated for controlled release or for slow release.

15 The instant compositions may also comprise, for example, micelles or liposomes, or some other encapsulated form, or may be administered in an extended release form to provide a prolonged storage and/or delivery effect. Therefore, the pharmaceutical formulations may be compressed into pellets or cylinders and implanted intramuscularly or subcutaneously as depot injections or as implants such as stents. Such implants may employ known inert materials such as silicones and biodegradable polymers.

20 Specific dosages may be adjusted depending on conditions of disease, the age, body weight, general health conditions, sex, and diet of the subject, dose intervals, administration routes, excretion rate, and combinations of drugs. Any of the above dosage forms containing effective amounts are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention.

25 A therapeutically effective dose may vary depending upon the route of administration and dosage form. The non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form A) can be provided in a formulation that exhibits a high therapeutic index. The therapeutic index is typically understood to be the dose ratio between toxic and therapeutic effects which can be expressed as the ratio between LD_{50} and ED_{50} . The LD_{50} is the dose lethal to 50% of the population and the ED_{50} is the dose therapeutically effective in 50% of the population. The LD_{50} and ED_{50} are determined by standard pharmaceutical procedures in animal cell cultures or experimental animals.

30 "Treating" within the context of the instant invention, means an alleviation of symptoms associated with a disorder or disease, or halt of further progression or worsening of those symptoms, or prevention or prophylaxis of the disease or disorder. For example, within the context of treating patients in need of an inhibitor of VEGF-RTK, successful treatment may

include a reduction in the proliferation of capillaries feeding a tumor or diseased tissue, an alleviation of symptoms related to a cancerous growth or tumor, proliferation of capillaries, or diseased tissue, a halting in capillary proliferation, or a halting in the progression of a disease such as cancer or in the growth of cancerous cells. Treatment may also include administering the solid pharmaceutical formulations of the present invention in combination with other therapies. For example, the crystalline forms and solid pharmaceutical formulations of the present invention may be administered before, during, or after surgical procedure and/or radiation therapy. The compounds of the invention can also be administered in conjunction with other anti-cancer drugs including those used in antisense and gene therapy.

10 A "subject" or "patient" is meant to describe a human or vertebrate animal including a dog, cat, marmoset, horse, cow, pig, sheep, goat, elephant, giraffe, chicken, lion, monkey, owl, rat, squirrel, slender loris, mouse, hamster, chinchilla, ferret, rat, guinea pig, gerbil, rabbit and sugar glider.

In one embodiment of the invention is a method of treating a patient in need of an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase which includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation containing a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I, such as the crystalline form which is Form A, to a patient in need thereof. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

20 In one embodiment of the invention is a method for inhibiting tumor growth in a patient includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation containing a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I, such as the crystalline form which is Form A, to a patient having a tumor. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

25 In one embodiment of the invention is a method for inhibiting the proliferation of capillaries in a patient which includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation containing a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I, such as the crystalline form which is Form A, according to a patient in need. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

30 In one embodiment of the invention is a method of preparing solid pharmaceutical formulations which includes mixing a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I, such as the crystalline form which is Form A, with a

pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

In further embodiments, the present invention provides a method of treating a patient with a solid formulation containing a non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I, by oral administration of the formulation to the patient. In some embodiments, the non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I is a mono-lactic acid salt. In some embodiments, the non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I corresponds to Form A. In some embodiments, the solid formulation is in the form of a powder. In some embodiments, the solid formulation can be prepared by compaction or other treatment of a powder containing the non-hydrate crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I. In further embodiments, the solid formulation can be prepared in the form of a pill, tablet, capsule, or a caplet.

In some embodiments, the crystalline form of the lactic acid salt of the compound of formula I which is present in the solid formulation remains substantially a non-hydrate crystalline form, such as Form A, under ambient conditions for a period greater than about 36 hours, greater than about 1 week, greater than about 1 month, greater than about 6 months, or greater than about 1 year.

According to embodiments of methods of treating a patient, the patient can be a cancer patient. In some embodiments, the patient is diagnosed with multiple myeloma (MM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, breast cancer, colon cancer, or melanoma. In further embodiments, the patient is a refractory patient, such as a patient showing resistance to preexisting therapeutics or treatment regimens, including prescribed/clinical dosing schedules. In some embodiments, the patient can be treated with a dose that is less than the maximum tolerated dose (MTD), such as a dose of about 0.25 to 30 mg/kg of the lactic acid salt of the compound of formula I. "MTD," as used herein, refers to the highest dose during diagnostic, prophylactic or therapeutic procedures that a body can tolerate without substantial injury. The MTD is reviewed in context of alteration of physiological function which would be predicted to alter a patient's life span. Factors include: no more than 10% decrease in body weight gain relative to controls, target organ toxicity, and significant alterations in clinical pathological parameters.

In some embodiments, the solid formulations of the invention are solids at the time of administration to a patient which would include, for example, direct ingestion (e.g. via the mouth) of a pill, tablet, capsule, caplet or the like, as opposed to, for example, ingestion of a

solution or suspension made by mixing a solid formulation with liquid media prior to ingestion.

In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide at least one of:

5 (a) a C_{max} of about 20 to 4000 ng/mL of the compound of Formula I in a subject's plasma or a C_{max} of about 40 to 8000 ng/mL of the compound in the subject's blood when it is administered to the subject;

(b) about 10 to 2,000 ng/mL of the compound in a subject's plasma 24 hours after administration or about 20 to 4,000 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours
10 after administration to the subject, or

(c) an AUC of about 500 to 60,000 ng*h/mL of the compound in a subject's plasma or about 750 to 120,000 ng*h/mL of the compound in the subject's blood when it is administered to the subject.

In further embodiments, each unit dose a solid formulation of the invention is
15 sufficient to provide at least one of :

(a) a C_{max} of about 50 to 500 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a C_{max} of about 100 to 1000 ng/mL of the compound in the subject's blood;

(b) about 20 to 1,000 ng/mL of the compound in the subject's plasma 24 hours after administration or about 40 to 2,000 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours
20 after administration; or

(c) an AUC of about 1,000 to 30,000 ng*h/mL of the compound in the subject's plasma or about 1,500 to 60,000 ng*h/mL of the compound in the subject's blood.

In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide at least one of :

25 (a) a C_{max} of about 50 to 250 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a C_{max} of about 100 to 500 ng/mL of the compound in the subject's blood;

(b) about 40 to 500 ng/mL of the compound in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 1,000 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours
after administration; or

30 (c) an AUC of about 2,000 to 15,000 ng*h/mL of the compound in the subject's plasma or about 3,000 to 30,000 ng*h/mL of the compound in the subject's blood.

In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide at least one of :

(a) a $C_{\max}$ of about 75 to 150 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a $C_{\max}$ of about 150 to 300 ng/mL of the compound in the subject's blood; or

(b) about 40 to 250 ng/mL of the compound in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 500 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours after administration.

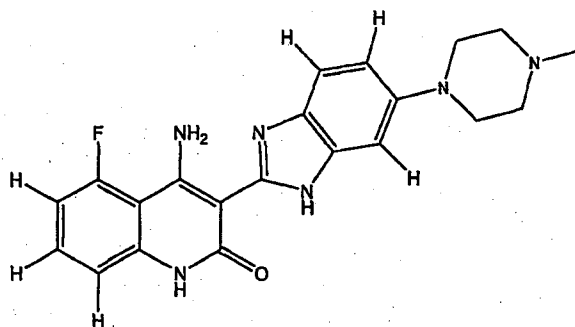
In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide a $C_{\max}$ of about 100 to 2000 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a $C_{\max}$ of about 200 to 4000 ng/mL of the compound in the subject's blood.

In further embodiments, each unit dose containing a formulation of the invention is sufficient to provide a $C_{\max}$ of 100 to 1000 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a $C_{\max}$ of about 200 to 2000 ng/mL of the compound in the subject's blood

In order that the invention disclosed herein may be more efficiently understood, examples are provided below. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting the invention in any manner.

Hydrates: Forms B, C, D, and E

In a second aspect, the present invention provides, *inter alia*, a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I:



I.

In some embodiments of the hydrates of the present invention, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I is about 1 or about 6.

In some embodiments, a hydrate of the present invention is a monohydrate or hexahydrate.

In some embodiments of the monohydrates of the present invention, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I is about 1.

In some embodiments of the hexahydrates of the present invention, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I is from about 4 to about 6.

In some embodiments of the hexahydrates of the present invention, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I is from about 5 to about 6.

In some embodiments of the hexahydrates of the present invention, the molar ratio of the hydrate water to the lactic acid salt of the compound of Formula I is about 6.

Hydrated lactic acid salts can further include mono- and di-acid salt forms, and the like. Preferably, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt of the compound of formula I. Di-lactic acid salts (i.e., bis-lactic acid salts), tri-lactic acid salts (i.e., tris-lactic acid salts) and intermediate and higher orders of salts are also encompassed and can be formed by the combination of greater than one equivalent of lactic acid with the compound of formula I according to routine methods of preparing acid addition salts. In some embodiments of the hydrates of the present invention, the lactic acid salt of the compound of Formula I is a mono-lactic acid salt.

In some embodiments, the crystalline hydrate form of the lactic acid salt of the compound of formula I is crystalline Form B, Form C, Form D or Form E.

Forms B, C, D and E can be characterized by any one or more solid state techniques such as X-ray powder diffraction (XRPD), single crystal X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC), dynamic vapor sorption (DVS), crystal morphology, solid state nuclear magnetic resonance, Raman scattering, infrared (IR) spectroscopy, thermogravimetry (TG), thermogravimetry (TG) coupled with Fourier-Transform Infrared (FTIR) spectroscopy (TG-FTIR) and the like. In some embodiments, forms B, C, D and E can be identified by their XRPD pattern. In some embodiments, forms B, C, D and E can be identified by its DSC thermogram. In some embodiments, forms B, C, D and E can be identified by crystal morphology. In some embodiments, forms B, C, D and E can be identified by its DVS cycle. Other techniques, alone or in combination with the ones recited herein, can also be used to identify forms B, C, D and E.

Form B

In some embodiments of the present invention, the crystalline hydrate form of the lactic acid salt of the compound of formula I is crystalline Form B. Crystalline Form B is characterized as a crystalline monohydrate of a lactic acid salt of the compound of formula I.

46

In some embodiments of Form B, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt. Form B can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern which is provided in Figure 6. In some embodiments, the crystalline Form B of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 6 (two-theta values provided in Example 10), where the term "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form B is provided in Example 10 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 10 can vary by plus or minus about 0.2° .

The crystalline Form B of the invention can be further recognized by its differential scanning calorimetry (DSC) thermogram which has a characteristic endotherm at about 155°C (peak maximum) with a $\Delta H \sim 100 \text{ J/g.}$ In some embodiments, the crystalline Form B of the invention has a DSC trace substantially having the endotherm substantially as described above, it being understood that the term "substantially" in this instance indicates that features such as endotherms, exotherms, baseline shifts, etc. can vary about $\pm 4^\circ\text{C}$. For DSC, it is known that the temperatures observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to DSC thermograms can vary by plus or minus about 4°C .

TG-FTIR analysis of Form B samples revealed a weight loss of about 3.7%. At a heating rate of 10 K/min the weight loss started just above ambient temperature and the 3.7% of water were completely removed near 150°C . Further analysis of the water content by Karl Fischer titration (also determined to be about 3.7%) confirms that the weight loss in the TG-FTIR is essentially corresponding to the water content. Although not wishing to be bound by any particular theory, Form B is characterized as a monohydrate, since the theoretically expected water content of a monohydrate of the mono-lactic acid salt of the compound of formula I is 3.7%.

Crystalline Form B can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form B can be prepared by suspending Form A in a solution which comprises water and an organic solvent at a temperature of about 20°C to about 60°C , wherein the organic solvent comprises an alcohol, a ketone, an organic nitrile, or mixture thereof, and

wherein the water is present in the solution in an amount of about 5% to about 20% by volume.

An example method for preparing Form B is as follows:

(a) suspending Form A in a solution which comprises water and an organic solvent at a temperature of about 20 °C to about 60 °C for a period of time sufficient to afford the Form B; and

(b) and isolating Form B.

Suitable organic solvents include those in which the newly-formed Form B is not readily soluble so that the Form B can be isolated. Example organic solvents include alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropanol, glycols, etc.), ketones (e.g., acetone, methylethyl ketone, etc.) and nitriles (e.g., acetonitrile, propionitril, etc.), mixtures thereof, and the like. In some embodiments, the organic solvent comprises one or more of ethanol, acetone, and methyl ethyl ketone. In some embodiments, the organic solvent contains an alcohol such as methanol or ethanol. In some embodiments, the organic solvent contains a ketone such as acetone or methylethyl ketone. In some embodiments, the organic solvent contains a nitrile such as acetonitrile.

The water content in the solution will typically be less than about 20% by volume. In some embodiments, the water is present in the solution in an amount of about 5% to about 20% by volume. In some embodiments, the water is present in the solution in an amount of about 5% to about 10% by volume. In some embodiments, the water is present in the solution in an amount of about 10% to about 20% by volume.

The suspending is carried out at any suitable temperature to afford Form B such as a temperature of about 20 °C to about 60 °C. In some embodiments, the suspending is carried out at a temperature of about 20 °C to about 30°C. In some embodiments, the suspending is carried out at a temperature of about 23 °C. In some embodiments, the suspending is carried out at a temperature of about 40 °C to about 60°C. In some embodiments, the suspending is carried out at a temperature of about 50 °C.

The suspending can be carried out for a period of time sufficient to afford Form B. In some embodiments, the suspending is carried out for about 20 hours to about 100 hours. In some embodiments, the suspending is carried out for about 20 hours. In some embodiments, the suspending is carried out for about 50 hours. In some embodiments, the suspending is carried out for about 100 hours.

In some embodiments, the water is present in the solution in an amount of about 10% by volume; the organic solvent comprises one or more of ethanol, acetone, and methyl ethyl

ketone; and the suspending is carried out at a temperature of about 20 °C to about 30 °C. In some embodiments, the water is present in the solution in an amount of about 5% by volume; the organic solvent comprises acetonitrile; and the suspending is carried out at a temperature of about 40 °C to about 60 °C.

5 The starting concentration of Form A in the solution can vary. It is postulated that the water in the solution is responsible for the formation of Form B (which is a hydrate). In some embodiments, the concentration of Form A in the solution is about 100 to about 140 or about 120 mg/mL.

10 It should be recognized that the Form A in the suspending step can be generated according to a variety of methods described herein. In some embodiments, the generation of Form A and suspending of Form A in the solution to afford Form B can be carried out in one process.

Form C

15 In some embodiments of the present invention, the crystalline hydrate form of the lactic acid salt of the compound of formula I is crystalline Form C. Crystalline Form C is characterized as a crystalline hydrate of a lactic acid salt of the compound of formula I, wherein the hydrate content lies between the mono- and the sesquihydrate. In some embodiments of Form C, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt.

20 Form C can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern as provided in Figure 7. Relatively prominent two-theta peaks were found at from about 3.2 to about 3.6, at from about 6.5 to about 7.1, at from about 9.8 to about 10.6, at from about 13.3 to about 14.1, at from about 17.6 to about 17.8, at about 18.8, at about 20.2, at from about 24.7 to about 24.9, at about 27.3 to about 27.5, at about 28.0, and at from about 29.0 to about 29.3°.

25 In some embodiments, the crystalline Form C of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 7 (two-theta values provided in Example 11), where the term "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument

30 employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form C is provided in Example 11 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 11 can vary by plus or minus about 0.2° .

The XRPD patterns of Form C as provided in Figure 7 can vary slightly, suggesting that Form C can adsorb variable amounts of water. A higher water content is likely to lead to

a slight lattice expansion (larger d-spacings) with a concurrent shift of the XRPD peaks to smaller angles.

Crystalline Form C of the invention can be further recognized by its differential scanning calorimetry (DSC) thermogram which shows a very small exothermic signal between about 50 °C and about 80 °C which is attributed to crystallization of a small amount of residual amorphous form. Between about 80 and about 140 °C several small endothermic signals (at about 109 °C, 115 °C and 127 °C) and one small exothermic signal (at about 121 °C) suggest that multiple phase transitions are taking place. These effects are followed by a strong endothermic signal ($\Delta H = 35 \text{ J/g}$) with a peak near about 150 °C. In some embodiments, the crystalline Form C of the invention has a DSC trace having substantially the values described above, where the term "substantially" in this instance indicates that features such as endotherms, exotherms, baseline shifts, etc. can vary about $\pm 4 \text{ }^{\circ}\text{C}$. For DSC, it is known that the temperatures observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to DSC thermograms can vary by plus or minus about 4 °C.

TG-FTIR analysis of Form C samples revealed a weight loss of about 4.6%, which corresponds to an amount that lies between the mono- and the sesquihydrate.

Investigation of Form C in a DVS experiment, such as provided in Example 11, reveals a water content of about 6.5% at the start of the measurement and about 4.8% at the end of the measurement. However, the Raman spectrum of the recovered sample corresponds substantially to Form C. Although not wishing to be bound by any particular theory, the reason for the irreversibility found for Form C is believed to be due to some remaining amorphous material that is crystallizing during the measurement. Then the water content of Form C would indeed be about 4.6%, as found for the sample used in the DSC experiment as shown herein. This amount of water would correspond to 4/3 water molecules per formula unit (i.e., sesquihydrate).

Crystalline Form C can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form C can be prepared by diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of the lactic acid salt of the compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C. In some embodiments, Form C can be prepared by contacting the amorphous form of the lactic acid salt of the compound of Formula I with a relative humidity of from about 50% to about 75% at a temperature of from about 40 °C to about 80 °C.

An example method for preparing Form C is as follows:

(a) diffusing organic solvent vapor into an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I at a temperature of about 0 °C to about 10 °C for a period of time sufficient to afford the Form C; and

(b) and isolating Form C.

5 Suitable organic solvents include those in which the newly-formed Form C is not readily soluble so that the Form C can be isolated. Example organic solvents include alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropanol, glycols, etc.), ketones (e.g., acetone, methylethyl ketone, etc.) and nitriles (e.g., acetonitrile, propionitril, etc.), mixtures thereof, and the like. In some embodiments, the organic solvent contains an organic nitrile such as
10 acetonitrile.

 In some embodiments, more organic solvent (whose vapor was used in the diffusing) can be optionally added to the mixture in step (a) after Form C is formed at a temperature of about 0 °C to about 10 °C.

 The diffusing can be carried out at a suitable temperature such as about 0 °C to about
15 10 °C to afford Form C. In some embodiments, the diffusing is carried out at a temperature of about 5 °C.

 The diffusing is carried out for a period of time sufficient to afford Form C. In some embodiments, the diffusing is carried out for about 20 hours to about 100 hours.

 The concentration of the lactic acid salt of the compound of Formula I in solution can
20 vary. In some embodiments, concentration is about 100 mg/mL or greater. In some embodiments, concentration is about 200 mg/mL or greater. In some embodiments, concentration is about 300 mg/mL or greater. In some embodiments, concentration is from about 300 mg/mL to about 400 mg/mL.

 Another example method for preparing Form C is carried out by:

25 contacting the amorphous form of the lactic acid salt of the compound of Formula I with a relative humidity of from about 50% to about 75% at a temperature of from about 40 °C to about 80 °C for a period of time sufficient to afford the Form C.

 The amorphous form can be prepared by the method described herein in Example 8.

 The contacting can be carried out at a temperature of from about 40 °C to about 80
30 °C. In some embodiments, the temperature is from about 60 °C to about 80 °C. In some embodiments, the temperature is from about 70 °C to about 80 °C. In some embodiments, the temperature is about 80 °C. In some embodiments, the temperature is from about 40 °C to about 60 °C. In some embodiments, the temperature is from about 40 °C to about 50 °C. . In some embodiments, the temperature is about 50 °C.

The contacting can be carried out for a period of time sufficient to afford the Form C. In some embodiments, the contacting lasts about 6 hours or longer. In some embodiments, the contacting lasts about 20 hours or longer. In some embodiments, the contacting lasts about 1 day or longer. In some embodiments, the contacting lasts about 2 days or longer. In some embodiments, the contacting lasts about 3 days or longer. In some embodiments, the contacting lasts about 4 days or longer. Although not wishing to be bound by any particular theory, it is postulated that during the contacting the higher the temperature is, a relatively shorter the time period is needed for the formation of Form C.

As used herein, "the amorphous form" refers to the anhydrous, non-crystalline form of a lactic acid salt of the compound of formula I which can be prepared, for example, by the lyophilization method described in Example 8. The amorphous form samples can be characterized by XRPD patterns and DSC (as shown in Examples 8 and 9). Typical example XRPD patterns of the amorphous form is provided in Figure 5.

15 *Form D*

In some embodiments of the present invention, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I is crystalline Form D. In some embodiments of Form D, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt.

Form D can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern, one example of which is provided in Figure 8. Relatively prominent two-theta peaks were at about 4.0, about 8.0, about 11.5, about 12.0, about 14.3, about 15.8, about 16.4, about 20.1, about 21.2, about 22.0, about 23.6, about 27.2 and about 27.9 degrees. In some embodiments, the crystalline Form D of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 8 (two-theta values provided in Example 12), where the term "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form D is provided in Example 12 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 12 can vary by plus or minus about 0.2° .

The crystalline Form D of the invention can be further recognized by its differential scanning calorimetry (DSC) thermogram which shows multiple transitions with an endothermic signal near about 75°C ($\Delta H \sim 13 \text{ J/g}$), followed by a second endothermic signal near about 147°C ($\Delta H \sim 27 \text{ J/g}$) and an exothermic signal near about 163°C , and a further

endothermic signal near about 191 °C ($\Delta H \sim 31$ J/g). In some embodiments, the crystalline Form D of the invention has a DSC trace substantially as described above, where the term "substantially" in this instance indicates that features such as endotherms, exotherms, baseline shifts, etc. can vary about ± 4 °C. For DSC, it is known that the temperatures
5 observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to DSC thermograms can vary by plus or minus about 4 °C.

When a freshly-prepared sample of Form D (see preparation in Example 12) was analyzed by TG-FTIR, Karl Fischer titration, and DVS data are provided in Example 12. TG-
10 FTIR and Karl Fischer titration indicated a weight loss attributed to water. Thus Form D is a hydrate such as a monohydrate.

Crystalline Form D can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form D can be prepared by contacting the amorphous form of the lactic acid salt of the compound of Formula I with an inert atmosphere having a relative humidity of
15 about 30 % or less at a temperature of from about 80 °C to about 150 °C.

The amorphous form can be prepared by the method described herein in Example 8. The contacting is carried out at a relative humidity of about 30% or less. In some embodiments, the relative humidity of about 20% or less. In some embodiments, the relative humidity of about 10% or less. In some embodiments, the relative humidity of about 5% or
20 less. The contacting can be carried out in an inert atmosphere which is substantially free of water.

The contacting can further be carried out at a temperature of from about 80 °C to about 150 °C. In some embodiments, the temperature is from about 100 °C to about 120 °C. In some embodiments, the temperature is from about 110 °C to about 120 °C. In some
25 embodiments, the temperature is about 110 °C. In some embodiments, the temperature is about 120 °C.

The contacting is carried out for a period of time sufficient to afford the Form C. In some embodiments, the contacting lasts about 4 hours or longer. In some embodiments, the contacting lasts about 5 hours or longer. In some embodiments, the contacting lasts about 5
30 hours or longer.

Form E

In some embodiments of the present invention, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I is crystalline Form E. In some embodiments,

crystalline Form E is characterized as a crystalline multihydrate, such as a hexahydrate of a lactic acid salt of the compound of formula I. In some embodiments of Form E, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt. In some embodiments of Form E, the molar ratio of hydrate-water content to the lactic acid salt is from about 4 to about 6. In some embodiments of Form E, the molar ratio of hydrate-water content to the lactic acid salt is from about 5 to about 6. In some embodiments of Form E, the molar ratio of hydrate-water content to the lactic acid salt is about 6.

Form E can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern, one example of which is provided in is provided in Figure 9. Relatively prominent two-theta peaks were at about 6.1, about 8.4, about 8.7, about 12.1, about 13.4, about 14.9, about 18.1, about 19.0, about 20.1, about 21.1 about 21.5, about 22.6, about 24.1, about 24.5, about 25.0, about 25.5, about 27.7, about 30.1, and about 30.6 degrees. In some embodiments, the crystalline Form E of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 9 (two-theta values provided in Example 13), where the term "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form E is provided in Example 13 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 13 can vary by plus or minus about 0.2° .

The crystalline Form E of the invention can be further recognized by its differential scanning calorimetry (DSC) thermogram which shows multiple transitions. The most prominent peak corresponds to an endothermic signal near about 76°C ($\Delta H \sim 71 \text{ J/g}$), which is followed by a small endothermic and a small exothermic signal at about 90°C and about 93°C , respectively, and a stronger endothermic signal near about 128°C ($\Delta H \sim 36 \text{ J/g}$). In some embodiments, the crystalline Form E of the invention has a DSC trace substantially as described above, where the term "substantially" in this instance indicates that features such as endotherms, exotherms, baseline shifts, etc. can vary about $\pm 4^\circ\text{C}$. For DSC, it is known that the temperatures observed will depend upon the rate of temperature change as well as sample preparation technique and the particular instrument employed. Thus, the values reported herein relating to DSC thermograms can vary by plus or minus about 4°C .

TG analysis of Form E revealed a weight loss of from about 9% to about 18%. At a heating rate of 10 K/min the weight loss started just above ambient temperature and the

water was substantially removed near 160 °C. Samples containing 18% weight loss (corresponding to hydrate water loss) suggests that Form E can be a hexahydrate

Investigation of Form E in a DVS experiment, revealed that Form E is relatively stable under humid conditions at a temperature of about 30 °C or lower.

5 Crystalline Form E can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form E can be prepared by suspending Form A in water. In some embodiments, Form E can be prepared by seeding an aqueous solution of a lactic acid salt of said compound of Formula I with seed crystals of crystalline Form E, wherein the concentration of the solution is about 100 to about 200 mg/mL. In some embodiments, Form
10 E can be prepared by crystallizing a lactic acid salt of said compound of Formula I in a solvent, wherein the solvent contains about 1 to about 10% by volume of water and about 90 to about 99% by volume of an organic solvent. In some embodiments, Form E can be prepared by suspending the amorphous form of a lactic acid salt of said compound of Formula I in a solvent, at a temperature of about 5 °C, for a time of at least about 5 days,
15 wherein the solvent comprises about 5% water by volume and about 95% acetonitrile by volume. In some embodiments, Form E can be prepared by adding an aqueous solution of said lactic acid salt of said compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 2 °C to about 30 °C, wherein the concentration of said aqueous solution is about 100 to about 300 mg/mL, and said solvent comprises ethyl acetate and tetrahydrofuran.

20 In some embodiments, the amount of Form A in the water is from about 100 mg/mL to about 400 mg/mL. In some embodiments, the amount is from about 100 mg/mL to about 200 mg/mL. In some embodiments, the amount is from about 200 mg/mL to about 400 mg/mL. In some embodiments, the amount is from about 300 mg/mL to about 400 mg/mL. In some embodiments, the amount is from about 350 mg/mL to about 400 mg/mL.

25 In some embodiments, the suspending can be carried out at a temperature of about 20 °C to about 30 °C to afford Form E. In some embodiments, the suspending is carried out at a temperature of about 23 °C.

The suspending is carried out for a period of time sufficient to afford Form E. In some embodiments, the suspending is carried out for about 15 hours to about 100 hours. In
30 some embodiments, the suspending is carried out for about 24 hours. In some embodiments, the suspending is carried out for about 48 hours.

Another example method for preparing Form E is by seeding an aqueous solution of a lactic acid salt of said compound of Formula I with seed crystals of crystalline Form E,

wherein the concentration of the solution is about 100 to about 200 mg/mL so that Form E is formed, then the Form E can be isolated.

In some embodiments, the concentration of the solution is from about 100 to about 200 mg/mL. In some embodiments, the concentration of the solution is from about 150 to about 200 mg/mL. In some embodiments, the concentration of the solution is from about 180 to about 200 mg/mL. In some embodiments, the concentration of the solution is about 200 mg/mL.

In some embodiments, the amount of seeding of crystalline Form E relative to the solution is from about 30 to about 50 mg/mL. In some embodiments, the amount of seeding crystalline Form E relative to the solution is from about 40 mg/mL.

A further example method for preparing Form E is by crystallizing a lactic acid salt of the compound of Formula I in a solvent, wherein the solvent contains about 1 to about 10% by volume of water and about 90 to about 99% by volume of an organic solvent. A typical procedure is as follows:

- (a) mixing the compound of formula I with a solvent, wherein the solvent contains about 1 to about 10% by volume of water and about 90 to about 99% by volume of an organic solvent;
- (b) heating the mixture;
- (c) cooling the mixture; and
- (d) isolating Form E.

Suitable organic solvents include those in which (and/or in combination with water) Form E is not readily soluble at about a temperature of about 25 °C or lower so that the Form E can be isolated. Example organic solvents include an ether such as THF or an ester such as ethyl acetate. In some embodiments, the organic solvent contains THF. In some embodiments, the organic solvent contains ethyl acetate. In some embodiments, the amount of the compound of formula I in the solvent is from about 10 mg/mL to about 20 mg/mL. In some embodiments, the amount of the compound of formula I in the solvent is about 15 mg/mL.

The mixture is heated to a temperature at which the compound of formula I is dissolved in the solvent. In some embodiments, the mixture is heated to a temperature near the boiling temperature of the solution to facilitate the dissolution of the compound of formula I.

The mixture (i.e., the solution) can be cooled down to a temperature to facilitate the precipitation of Form E from the mixture. In some embodiments, the mixture is cooled down

to a temperature of about 25 °C or lower. In some embodiments, the mixture is cooled down to a temperature of about 15 °C or lower. In some embodiments, the mixture is cooled down to a temperature of about 10 °C or lower. In some embodiments, the mixture is cooled down to a temperature of about 5 °C or lower.

5 In some embodiments, the crystalline Form E can be obtained from the amorphous form (an example preparation of which is described in Example 9). One example method for preparing Form E is by suspending the amorphous form of a lactic acid salt of the compound of Formula I in a solvent, at a temperature of about 5 °C, for a time of at least about 5 days, wherein the solvent comprises about 5% water by volume and about 95% acetonitrile by
10 volume. Then the obtained Form E is isolated from the resulting suspension.

A further example method for preparing Form E is by adding an aqueous solution of the lactic acid salt of the compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 2 °C to about 30 °C, wherein the concentration of the aqueous solution is about 100 to about 300 mg/mL, and the solvent comprises ethyl acetate and tetrahydrofuran. One example procedure
15 of such a method is as follows:

(a) adding an aqueous solution of the lactic acid salt of the compound of Formula I to a first solvent at a temperature of about 2 °C to about 30 °C to form a first mixture, wherein the concentration of the aqueous solution is about 100 to about 400 mg/mL;

(b) adding a second solvent to the first mixture at a temperature of about 2 °C to about
20 30 °C to form a second mixture;

(c) mixing the second mixture at a temperature of about 2 °C to about 30 °C for a period of time sufficient to form the Form E; and

(d) isolating the Form E.

In some embodiments, the steps (a)-(c) are carried out at a temperature of about 2 °C to about 20 °C. In some embodiments, the steps (a)-(c) are carried out at a temperature of about 2 °C to about 10 °C. In some embodiments, the steps (a)-(c) are carried out at a temperature of about 2 °C to about 5 °C.
25

In some embodiments, the concentration of the aqueous solution is about 200 to about 400 mg/mL. In some embodiments, the concentration of the aqueous solution is about 300 to about 400 mg/mL. In some embodiments, the concentration of the aqueous solution is about
30 300 to about 350 mg/mL.

In some embodiments, the first solvent comprises an ether such as THF. In some embodiments, the first solvent comprises THF. In some embodiments, the ratio by volume of the THF to the aqueous solution is about 5:1.

57

In some embodiments, the second solvent comprises an ester such as ethyl acetate. In some embodiments, the second solvent comprises ethyl acetate. In some embodiments, the ratio by volume of the ethyl acetate to the aqueous solution is about 10:1.

5 In some embodiments, the first solvent comprises THF, and the second solvent comprises ethyl acetate. In some further embodiments, the ratio of the aqueous solution to ethyl acetate to tetrahydrofuran is about 1:10:5 by volume in the second mixture.

10 The second mixture can be mixed for a time sufficient to form the Form E. In some embodiments, the second mixture is mixed for a time of about 4 hours or longer. In some embodiments, the second mixture is mixed for a time of about 10 hours or longer. In some embodiments, the second mixture is mixed for a time of about 20 hours or longer. In some embodiments, the second mixture is mixed for a time of about 25 hours or longer. In some embodiments, the second mixture is mixed for a time of about 26 hours or longer.

15 The methods for preparation of the crystalline hydrate forms (e.g., Form B, Form C, Form D and Form E) provided herein can result in substantially a single pure form (e.g., compositions containing less than about 20%, about 10%, about 5%, or about 3% by weight of impurities, amorphous material and/or other crystalline forms) as well as mixtures enriched in a single form (e.g., mixtures containing greater than about 50% by weight Form B relative to, for example, impurities, amorphous material or other crystalline forms). Accordingly, the present invention further provides compositions containing Form B, Form
20 C, Form D or Form E. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99% by weight of total hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form B. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99% by weight of total hydrate of lactic acid
25 salt of the compound of formula I in a composition is present as Form C. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99% by weight of total hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form D. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about
30 95%, or at least about 99% by weight of total hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form E. Amounts of different crystalline forms of in a composition can be determined by routine spectroscopic methods, such as X-ray powder diffraction, DSC, and the like.

58

The instant invention also provides for solid compositions (i.e., formulations) containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E) with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, diluents or the like, to treat or ameliorate a variety of disorders related to the activity of VEGF-RTK, more particularly for example, angiogenesis associated with cancer. Excipients, diluents, binders, carriers and the like include, but are not limited to, microcrystalline cellulose, lactose, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, sodium starch glycolate (NaSG), croscopovidone, crosscarmellose (CC), sodium lauryl sulfate (SLS), Tween, polyethylene glycol (PEG), povidone, hydroxypropyl cellulose (HPMC), Mg stearate, Ca stearate, stearic acid, sodium stearate fumarate, and silicon dioxide. In some embodiments, the compositions are in powder form suitable for compaction, tableting, and/or oral administration.

In some embodiments, the solid compositions of the invention include a therapeutically effective dose of a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E). A therapeutically effective dose refers to that amount of a hydrate of lactic acid salt of the compound of formula I sufficient to result in amelioration of symptoms of a given disorder. The solid pharmaceutical compositions of the instant invention can be manufactured by methods well known in the art such as conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, emulsifying or levigating processes, among others. The solid compositions can be in the form of, for example, granules, powders, tablets, or capsules. The instant compositions can be formulated for various routes of administration, for example, by oral administration, by transmucosal administration, and subcutaneous administration. In order to determine the amount of compound in a patient following administration, certain manipulative steps can be taken. Such a method is described in the U.S. Provisional Application Serial No. 60/517,915, titled, "Methods of Treating Cancer and Related Methods" filed on November 7, 2003, by Vora *et al.* incorporated by reference in its entirety herein.

Oral, buccal, and sublingual administration, powders, suspensions, granules, tablets, pills, capsules, gelcaps, and caplets are acceptable as solid dosage forms. These can be prepared, for example, by mixing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E) with at least one additive or excipient such as a starch or other additive. Suitable additives or excipients are sucrose, lactose, cellulose sugar, mannitol, maltitol, dextran, sorbitol, starch, agar, alginates, chitins,

52

chitosans, pectins, tragacanth gum, gum arabic, gelatins, collagens, casein, albumin, synthetic or semi-synthetic polymers or glycerides, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, and/or polyvinylpyrrolidone. Optionally, oral dosage forms can contain other ingredients to aid in administration, such as an inactive diluent, or lubricants such as magnesium stearate, or preservatives such as paraben or sorbic acid, or anti-oxidants such as ascorbic acid, tocopherol or cysteine, a disintegrating agent, or chelating agents such as EDTA, binders, thickeners, buffers, sweeteners, flavoring agents or perfuming agents. Additionally, dyestuffs or pigments may be added for identification. Tablets and pills may be further treated with suitable coating materials known in the art, such as moisture protective, enteric, or sustained release coatings.

In some embodiments, the compositions containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E) are supplied in a powder form in a storage container such as a vial. In some embodiments, the vial is closed and in other embodiments the vial can be evacuated with an inert gas and stoppered.

Besides those representative dosage forms described above, pharmaceutically acceptable excipients and carriers are generally known to those skilled in the art and are thus included in the instant invention. Such excipients and carriers are described, for example, in "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), which is incorporated herein by reference.

The formulations of the invention may be designed to be short-acting, fast-releasing, long-acting, and sustained-releasing as described below. Thus, the pharmaceutical formulations may also be formulated for controlled release or for slow release.

The instant compositions, which contain a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E), may also comprise, for example, micelles or liposomes, or some other encapsulated form, or may be administered in an extended release form to provide a prolonged storage and/or delivery effect. Therefore, the pharmaceutical formulations may be compressed into pellets or cylinders and implanted intramuscularly or subcutaneously as depot injections or as implants such as stents. Such implants may employ known inert materials such as silicones and biodegradable polymers.

Specific dosages may be adjusted depending on conditions of disease, the age, body weight, general health conditions, sex, and diet of the subject, dose intervals, administration routes, excretion rate, and combinations of drugs. Any of the above dosage forms containing

69

effective amounts are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention.

A therapeutically effective dose may vary depending upon the route of administration and dosage form. The crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E) can be provided in a formulation that exhibits a high therapeutic index. The therapeutic index is typically understood to be the dose ratio between toxic and therapeutic effects which can be expressed as the ratio between LD_{50} and ED_{50} . The LD_{50} is the dose lethal to 50% of the population and the ED_{50} is the dose therapeutically effective in 50% of the population. The LD_{50} and ED_{50} are determined by standard pharmaceutical procedures in animal cell cultures or experimental animals.

One embodiment of the invention is a method of treating a patient in need of an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase which includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation, containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E), to a patient in need thereof. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

One embodiment of the invention is a method for inhibiting tumor growth in a patient includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation, containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E), to a patient having a tumor. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

One embodiment of the invention is a method for inhibiting the proliferation of capillaries in a patient which includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation, containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E), according to a patient in need. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

One embodiment of the invention is a method of preparing solid pharmaceutical formulations which includes mixing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E) with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

In further embodiments, the present invention provides a method of treating a patient with a solid formulation containing a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form B, Form C, Form D or Form E), by oral administration of

the formulation to the patient. In some embodiments, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I is a mono-lactic acid salt. In some embodiments, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I corresponds to Form B, Form C, Form D or Form E. In some embodiments, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I corresponds to Form B. In some embodiments, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I corresponds to Form C. In some embodiments, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I corresponds to Form D. In some embodiments, the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I corresponds to Form E. In some embodiments, the solid formulation is in the form of a powder. In some embodiments, the solid formulation can be prepared by compaction or other treatment of a powder containing the crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I. In further embodiments, the solid formulation of can be prepared in the form of a pill, tablet, capsule, or a caplet.

In some embodiments, the crystalline form of the lactic acid salt of the compound of formula I which is present in the solid formulation remains substantially a crystalline hydrate form, such as Form B, Form C, Form D or Form E, under ambient conditions for a period greater than about 36 hours, greater than about 1 week, greater than about 1 month, greater than about 6 months, or greater than about 1 year.

According to embodiments of methods of treating a patient, the patient can be a cancer patient. In some embodiments, the patient is diagnosed with multiple myeloma (MM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, breast cancer, colon cancer, or melanoma. In further embodiments, the patient is a refractory patient, such as a patient showing resistance to preexisting therapeutics or treatment regimens, including prescribed/clinical dosing schedules. In some embodiments, the patient can be treated with a dose that is less than the maximum tolerated dose (MTD), such as a dose of about 0.25 to 30 mg/kg of the lactic acid salt of the compound of formula I. "MTD," as used herein, refers to the highest dose during diagnostic, prophylactic or therapeutic procedures that a body can tolerate without substantial injury. The MTD is reviewed in context of alteration of physiological function which would be predicted to alter a patients life span. Factors include: no more than 10% decrease in body weight gain relative to controls, target organ toxicity, and significant alterations in clinical pathological parameters.

In some embodiments, the solid formulations of the invention are solids at the time of administration to a patient which would include, for example, direct ingestion (e.g. via the

mouth) of a pill, tablet, capsule, caplet or the like, as opposed to, for example, ingestion of a solution or suspension made by mixing a solid formulation with liquid media prior to ingestion.

In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide at least one of:

(a) a C_{max} of about 20 to 4000 ng/mL of the compound of Formula I in a subject's plasma or a C_{max} of about 40 to 8000 ng/mL of the compound in the subject's blood when it is administered to the subject;

(b) about 10 to 2,000 ng/mL of the compound in a subject's plasma 24 hours after administration or about 20 to 4,000 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours after administration to the subject, or

(c) an AUC of about 500 to 60,000 ng*h/mL of the compound in a subject's plasma or about 750 to 120,000 ng*h/mL of the compound in the subject's blood when it is administered to the subject.

In further embodiments, each unit dose a solid formulation of the invention is sufficient to provide at least one of:

(a) a C_{max} of about 50 to 500 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a C_{max} of about 100 to 1000 ng/mL of the compound in the subject's blood;

(b) about 20 to 1,000 ng/mL of the compound in the subject's plasma 24 hours after administration or about 40 to 2,000 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours after administration; or

(c) an AUC of about 1,000 to 30,000 ng*h/mL of the compound in the subject's plasma or about 1,500 to 60,000 ng*h/mL of the compound in the subject's blood.

In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide at least one of:

(a) a C_{max} of about 50 to 250 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a C_{max} of about 100 to 500 ng/mL of the compound in the subject's blood;

(b) about 40 to 500 ng/mL of the compound in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 1,000 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours after administration; or

(c) an AUC of about 2,000 to 15,000 ng*h/mL of the compound in the subject's plasma or about 3,000 to 30,000 ng*h/mL of the compound in the subject's blood.

In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide at least one of:

(a) a $C_{\max}$ of about 75 to 150 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a $C_{\max}$ of about 150 to 300 ng/mL of the compound in the subject's blood; or

(b) about 40 to 250 ng/mL of the compound in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 500 ng/mL of the compound in the subject's blood 24 hours after administration.

In further embodiments, each unit dose containing a solid formulation of the invention is sufficient to provide a $C_{\max}$ of about 100 to 2000 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a $C_{\max}$ of about 200 to 4000 ng/mL of the compound in the subject's blood.

In further embodiments, each unit dose containing a formulation of the invention is sufficient to provide a $C_{\max}$ of 100 to 1000 ng/mL of the compound in the subject's plasma or a $C_{\max}$ of about 200 to 2000 ng/mL of the compound in the subject's blood

Form H and Form I

Form H

In a third aspect, the present invention provides, *inter alia*, a mesomorphic form (Form H) of a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I.

Form H is characterized as a solid-state forms which is partially crystalline. Such solid forms are designated herein as "mesophases" or "mesomorphic" forms. *See e.g.*, B. Wunderlich, *Macromol. Symp.* 113, p. 51-65 (1997); and *Thermochimica Acta* 340-341 (1999).

Form H can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern, one example of which is provided in is provided in Figure 12. Relatively prominent two-theta peaks were observed at about 3.5, about 6.9, about 10.3, about 16.9, about 20.6, and about 26.8 degrees. In some embodiments, the crystalline Form H of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 12 (two-theta values provided in Example 16), where the term "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form E is provided in Example 16 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 16 can vary by plus or minus about 0.2° .

Crystalline Form H can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form H can be prepared by adding an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 0 to about 10°C , wherein

the concentration of said aqueous solution is about 100 to about 350 mg/mL; and said solvent comprises acetonitrile. In some embodiments, Form H can be prepared by evaporating an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I at a temperature of about 20 to about 30 °C.

5 An example method for preparing Form H is carried out by:

(a) adding an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I to a solvent at a temperature of about 0 to about 10 °C wherein the concentration of the aqueous solution is about 100 to about 350 mg/mL; and the solvent contains acetonitrile;

10 (b) keeping the resultant mixture in step (a) at a temperature of about 0 to about 10 °C for a period of time sufficient for the formation of Form H; and

(c) isolating Form H.

The concentration of the aqueous solution can be about 100 to about 350 mg/mL. In some embodiments, the concentration of the aqueous solution is about 200 to about 350 mg/mL. In some embodiments, the concentration of the aqueous solution is about 300 to
15 about 350 mg/mL.

The temperature in steps (a) and (b) can be about 0 to about 10 °C. In some embodiments, the temperature is about 2 to about 8 °C. In some embodiments, the temperature is about 2 to about 5 °C. In some embodiments, the temperature is about 2 °C.

20 In step (b), the mixture is kept at a temperature of about 0 to about 10 °C to allow the formation of Form H. In some embodiments, the mixture in step (b) is kept at a temperature of about 0 to about 10 °C (e.g., 2 °C) for at least about 24 hours.

Another example method for preparing Form H is carried out by:

25 evaporating an aqueous solution of a lactic acid salt of the compound of Formula I at a temperature of about 20 to about 30 °C for a period of time sufficient for the formation of Form H.

Evaporation can be carried out at ambient temperature, i.e., in a climatized laboratory at 23 ± 2 °C. In some embodiments, evaporation is carried out under a fast N₂ flow (e.g., flow rate of approximately 0.4 liters/min) or evaporation is carried out under a slow N₂ flow (e.g., approximately 0.03 liters/min) through a channel system as described in, for example,
30 WO 03/026797 A2. The duration of the evaporation experiment was about 50 to about 75, or about 67 hours, and the resulting suspensions equilibrated for about 50 to about 75, or about 68 hours.

The methods for preparation of the mesomorphic form (Form H) provided herein can result in substantially a single pure form (e.g., compositions containing less than about 20%,

about 10%, about 5%, or about 3% by weight of impurities, amorphous material and/or other crystalline forms) as well as mixtures enriched in a single pure form (e.g., mixtures containing greater than about 50% by weight Form H relative to, for example, impurities, amorphous material or other crystalline forms). Accordingly, the present invention further provides compositions containing Form H. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99% by weight of total solvate of lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form H. Amounts of different crystalline forms of in a composition can be determined by routine spectroscopic methods, such as X-ray powder diffraction, DSC, and the like.

The instant invention also provides for solid compositions (i.e., formulations) containing the mesomorphic form (Form H) of a lactic acid salt of the compound of Formula I with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, diluents or the like, to treat or ameliorate a variety of disorders related to the activity of VEGF-RTK, more particularly for example, angiogenesis associated with cancer. Excipients, diluents, binders, carriers and the like include, but are not limited to, microcrystalline cellulose, lactose, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, sodium starch glycolate (NaSG), croscopovidone, crosscarmellose (CC), sodium lauryl sulfate (SLS), Tween, polyethylene glycol (PEG), povidone, hydroxypropyl cellulose (HPMC), Mg stearate, Ca stearate, stearic acid, sodium stearate fumarate, and silicon dioxide. In some embodiments, the compositions are in powder form suitable for compaction, tableting, and/or oral administration.

Form I

In a fourth aspect, the present invention provides, *inter alia*, an intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I, which was formed in an aqueous environment (e.g., a suspension containing substantial amounts of water). Accordingly, crystalline Form I comprises a high water content as suggested by Karl Fischer titration which indicated a water content of about 20%.

Form I (as a wet semi solid) can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern, one example of which is provided in is provided in Figure 13. Relatively prominent two-theta peaks were at about 2.3, about 4.0, about 4.6, about 6.0, about 8.1, about 9.0, about 9.8, about 10.3, about 11.9, about 12.5, about 13.4, about 13.6, about 14.0, about 15.7, about 16.2, about 17.0, about 17.6, about 17.8, about 19.2, about 20.0, about 20.6, about 21.5, about 22.2, about 23.7, about 24.1, about 25.1, about 25.5, about 26.5, and about 30.0 degrees. In

some embodiments, the crystalline Form I of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 13 (two-theta values provided in Example 17), where the term "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form I is provided in Example 17 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 17 can vary by plus or minus about 0.2° .

Crystalline Form I has a high water content. Karl Fischer titration of Form I samples indicates water content of about 20%.

Crystalline Form I can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form I can be prepared by combining Form A with a solvent comprising at least about 50 % by volume of water. One example of preparing Form I is as follows:

(a) adding Form A to a solvent comprising at least about 50 % by volume of water, wherein the relative ratio of Form A to the water is from about 100 mg/mL to about 350 mg/mL; and

(b) keeping the mixture from step (a) at a temperature of about 20 to about 30°C for a period of time of about 3 days or greater.

In some embodiments, the solvent contains at least about 50 % by volume of water. In some embodiments, the solvent is water. The addition of Form A to water can result in an aqueous solution initially. In some embodiments, the amount of Form A in the water is from about 100 mg/mL to about 350 mg/mL. In some embodiments, the amount of Form A in the water is from about 100 mg/mL to about 200 mg/mL. In some embodiments, the amount of Form A in the water is from about 125 mg/mL to about 150 mg/mL. Depending on the relative ratio of Form A to the water, the initial solution turns into a thick and highly viscous paste after a period of time such as about 6 hours. The paste can be allowed to stand (optionally with stirring) for a period of time of about 2 days or greater. In some embodiments, the period of time of standing is about 3 days or greater to allow the formation of Form I. The resulting paste can be used for XRPD characterization without separation.

The methods for preparation of the intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I, provided herein can result in substantially a single pure form (e.g., compositions containing less than about 20%, about 10%, about 5%, or about 3% by weight of impurities, amorphous material and/or other crystalline forms) as well as mixtures enriched in a single pure form (e.g., mixtures

containing greater than about 50% by weight Form I relative to, for example, impurities, amorphous material or other crystalline forms). Accordingly, the present invention further provides compositions containing Form I. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99% by weight of total solvate of lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form I. Amounts of different crystalline forms of in a composition can be determined by routine spectroscopic methods, such as X-ray powder diffraction, DSC, and the like.

The instant invention also provides for solid compositions (i.e., formulations) containing the intermediate state (Form I) of a lactic acid salt of the compound of Formula I with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, diluents or the like, to treat or ameliorate a variety of disorders related to the activity of VEGF-RTK, more particularly for example, angiogenesis associated with cancer. Excipients, diluents, binders, carriers and the like include, but are not limited to, microcrystalline cellulose, lactose, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, sodium starch glycolate (NaSG), crospovidone, crosscarmellose (CC), sodium lauryl sulfate (SLS), Tween, polyethylene glycol (PEG), povidone, hydroxypropyl cellulose (HPMC), Mg stearate, Ca stearate, stearic acid, sodium stearate fumarate, and silicon dioxide. In some embodiments, the compositions are in powder form suitable for compaction, tableting, and/or oral administration.

One embodiment of the invention is a method of treating a patient in need of an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase which includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation, containing the intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I, to a patient in need thereof. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

One embodiment of the invention is a method for inhibiting tumor growth in a patient includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation, containing the intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I, to a patient having a tumor. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

One embodiment of the invention is a method for inhibiting the proliferation of capillaries in a patient which includes administering an effective amount of a solid pharmaceutical formulation, containing the intermediate state (Form I) of a crystalline

1944

hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I, according to a patient in need. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

One embodiment of the invention is a method of preparing solid pharmaceutical formulations which includes mixing the intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the formulation is a powder formulation, suitable for oral administration.

In further embodiments, the present invention provides a method of treating a patient with a solid formulation containing the intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate of a lactic acid salt of a compound of Formula I, by oral administration of the formulation to the patient. In some embodiments, the intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I is a mono-lactic acid salt. In some embodiments, the solid formulation is in the form of a powder. In some embodiments, the solid formulation can be prepared by compaction or other treatment of a powder containing the intermediate state (Form I) of a crystalline hydrate form of a lactic acid salt of the compound of formula I. In further embodiments, the solid formulation of can be prepared in the form of a pill, tablet, capsule, or a caplet.

In some embodiments, the crystalline form of the lactic acid salt of the compound of formula I which is present in the solid formulation remains substantially as Form I, under ambient conditions for a period greater than about 36 hours, greater than about 1 week, greater than about 1 month, greater than about 6 months, or greater than about 1 year.

According to embodiments of methods of treating a patient, the patient can be a cancer patient. In some embodiments, the patient is diagnosed with multiple myeloma (MM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, breast cancer, colon cancer, or melanoma. In further embodiments, the patient is a refractory patient, such as a patient showing resistance to preexisting therapeutics or treatment regimens, including prescribed/clinical dosing schedules. In some embodiments, the patient can be treated with a dose that is less than the maximum tolerated dose (MTD), such as a dose of about 0.25 to 30 mg/kg of the lactic acid salt of the compound of formula I. "MTD," as used herein, refers to the highest dose during diagnostic, prophylactic or therapeutic procedures that a body can tolerate without substantial injury. The MTD is reviewed in context of alteration of physiological function which would be predicted to alter a patients life span. Factors include: no more than 10% decrease in body weight gain relative to controls, target organ toxicity, and significant alterations in clinical pathological parameters.

Solvates

In a fifth aspect, the present invention provides, *inter alia*, a crystalline solvate of a lactic acid salt of a compound of Formula I.

As used here, the term "solvate" is meant to refer to crystalline material containing
5 non-aqueous solvent molecules (e.g., molecules other than or in addition to water such as organic solvents like, for example, 1,4-dioxane, benzene, toluene, anisole and the like.). In some embodiments, the solvate is a 1,4-dioxane-solvate or a benzene-solvate. In some
10 embodiments, the solvate is a 1,4-dioxane-solvate. In some embodiments, the solvate is a benzene-solvate. In some embodiments of the solvates of the invention, the molar ratio of the solvent-content to the lactic acid salt of the compound of Formula I is about 0.5. In some
embodiments, the solvate is hemi-solvate. In some embodiments, the lactic acid salt in the solvate is a mono-lactic acid salt.

1,4-Dioxane-Solvate: Form F

15 In some embodiments, the crystalline solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I is a crystalline 1,4-dioxane-solvate. In some embodiments of the 1,4-dioxane-solvate, the solvate is a hemi-solvate. In some embodiments of the 1,4-dioxane-solvate, the
lactic acid salt of the compound of Formula I is a mono-lactic salt. In some embodiments, the crystalline 1,4-dioxane-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I is
20 crystalline Form F. Crystalline Form F is characterized as a crystalline 1,4-dioxane-hemi-solvate of a lactic acid salt of the compound of formula I. In some embodiments of Form F, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt. Form F can be identified by its X-ray powder
diffraction (XRPD) pattern, one example of which is provided in is provided in Figure 10. Relatively prominent two-theta peaks were at about 5.2, about 5.7, about 10.4, about 11.7,
25 about 12.4, about 13.6, about 15.2, about 15.6, about 16.0, about 17.0, about 18.6, about 18.9, about 19.7, about 21.2, about 21.8, about 22.2, about 23.3, about 24.1, about 25.0, about 26.0,
about 26.8, about 27.4, about 28.8, about 31.2, and about 31.7 degrees. In some
embodiments, the crystalline Form F of the invention has an XRPD pattern substantially as
shown in Figure 10 (two-theta values provided in Example 14), where the term
30 "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample
preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument
employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form F is provided in

Example 14 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 14 can vary by plus or minus about 0.2°.

5 TG-FTIR analysis of Form F samples showed a weight loss of about 7.2% which is attributed to release of 1,4-dioxane. Release of the dioxane was found to occur mainly between about 50 °C and about 160 °C. After release of the dioxane, the ¹H-NMR analysis of the resultant sample confirmed the chemical integrity of the lactate salt of the compound of formula I. Since the theoretical 1,4-dioxane content of a hemisolvate is expected to be 8.4%, it is postulated that Form F is a 1,4-dioxane hemi-solvate.

10 Crystalline Form F can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form F can be prepared by crystallizing Form F from a solution containing 1,4-dioxane. One example of preparing Form F is as follows:

- (a) suspending Form A in a solution which contains 1,4-dioxane;
- (b) allowing the resulting suspension to stir at a temperature and for a period of time sufficient for formation of Form F; and
- 15 (c) isolating Form F.

The solution of step (a) contains 1,4-dioxane in a sufficient amount to afford Form F. In some embodiments, the solution contains 1,4-dioxane and an ether such as methyl t-butyl ether. In some embodiments, the solution contains 1,4-dioxane and methyl t-butyl ether. In some further embodiments, the ratio of 1,4-dioxane to methyl t-butyl ether is about 1:1 by
20 volume.

The suspension is stirred at a temperature and for a period of time sufficient for formation of Form F. In some embodiments, the suspension is stirred at a temperature of about 2 °C to about 15 °C. In some embodiments, the suspension is stirred at a temperature of about 2 °C to about 10 °C. In some embodiments, the suspension is stirred at a
25 temperature of about 2 °C to about 8 °C. In some embodiments, the suspension is stirred at a temperature of about 5 °C. In some embodiments, the suspension is stirred for a period of time of about 10 hours or longer. In some embodiments, the suspension is stirred for a period of time of about 15 hours or longer. In some embodiments, the suspension is stirred for a period of time of about 18 hours or longer.

30

Benzene-Solvate: Form G

In some embodiments, the crystalline solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I is a crystalline benzene-solvate. In some embodiments of the benzene-solvate, the solvate is a hemi-solvate. In some embodiments of the benzene-solvate, the lactic acid salt of

the compound of Formula I is a mono-lactic salt. In some embodiments, the crystalline benzene-solvate of a lactic acid salt of the compound of Formula I is crystalline Form G. Crystalline Form G is characterized as a crystalline benzene-hemi-solvate of a lactic acid salt of the compound of formula I. In some embodiments of Form G, the lactic acid salt is a mono-lactic acid salt. Form G can be identified by its X-ray powder diffraction (XRPD) pattern, one example of which is provided in is provided in Figure 11. Relatively prominent two-theta peaks were at about 5.4, about 10.3, about 11.5, about 12.3, about 13.5, about 15.2, about 16.2, about 17.1, about 18.4, about 18.6, about 19.3, about 20.5, about 21.5, about 22.9, about 23.8, about 24.7, about 25.9, about 26.3, about 26.8, about 27.3, about 28.9, about 31.2, and about 32.7 degrees. In some embodiments, the crystalline Form G of the invention has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 11 (two-theta values provided in Example 15), where the term "substantially" in this instance indicates that two-theta values for individual peaks can vary about $\pm 0.2^\circ$. The relative intensities of the peaks can also vary, depending upon the sample preparation technique, the sample mounting procedure and the particular instrument employed. Powder X-ray diffraction two-theta data consistent with Form G is provided in Example 15 below. As discussed above, many factors can affect the 2-theta values. Therefore, the peak assignments listed in Example 15 can vary by plus or minus about 0.2° .

TG-FTIR analysis of Form G samples revealed a weight loss of about 7.4% in the temperature range from about 140 °C to about 180 °C, attributed to release of benzene. Since the theoretical benzene content for a hemisolvate is expected to be 7.5%, it is postulated that Form G is a benzene hemisolvate.

Crystalline Form G can be prepared by any of numerous methods in the art. In some embodiments, Form G can be prepared by crystallizing Form G from a solution containing benzene. One example of preparing Form G is as follows:

- (a) suspending Form A in a solution which contains benzene;
- (b) allowing the suspension to stir at a temperature and for a period of time sufficient for formation of Form G; and
- (c) isolating Form G.

The solution of step (a) contains a sufficient amount of benzene in order to afford Form G. In some embodiments, the solution contains at least 50% by volume of benzene. In some embodiments, the solution contains at least 80% by volume of benzene. In some embodiments, the solution contains at least 90% by volume of benzene. In some embodiments, the solution is benzene.

7X

The suspension is stirred at a temperature and for a period of time sufficient for formation of Form G. In some embodiments, the suspension is stirred at a temperature of about 10 °C to about 30 °C. In some embodiments, the suspension is stirred at a temperature of about 20 °C to about 30. °C. In some embodiments, the suspension is stirred at a temperature of about 20 °C to about 25 °C. In some embodiments, the suspension is stirred at a temperature of about 23°C. In some embodiments, the suspension is stirred for a period of time of about 15 hours or longer. In some embodiments, the suspension is stirred for a period of time of about 24 hours or longer. In some embodiments, the suspension is stirred for a period of time of about 48 hours or longer. In some embodiments, the suspension is stirred for a period of time of about 72 hours or longer.

The methods for preparation of the crystalline solvate forms (e.g., from F and Form G) provided herein can result in substantially a single pure form (e.g., compositions containing less than about 20%, about 10%, about 5%, or about 3% by weight of impurities, amorphous material and/or other crystalline forms) as well as mixtures enriched in a single pure form (e.g., mixtures containing greater than about 50% by weight Form F relative to, for example, impurities, amorphous material or other crystalline forms). Accordingly, the present invention further provides compositions containing Form F or Form G. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99% by weight of total solvate of lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form F. In some embodiments, at least about 50%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99% by weight of total solvate of lactic acid salt of the compound of formula I in a composition is present as Form G. Amounts of different crystalline forms of in a composition can be determined by routine spectroscopic methods, such as X-ray powder diffraction, DSC, and the like.

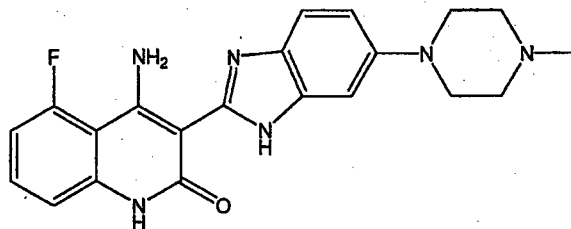
The instant invention also provides for solid compositions (i.e., formulations) containing a crystalline solvate form of a lactic acid salt of the compound of Formula I (e.g., Form F and Form G) with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, diluents or the like, to treat or ameliorate a variety of disorders related to the activity of VEGF-RTK, more particularly for example, angiogenesis associated with cancer. Excipients, diluents, binders, carriers and the like include, but are not limited to, microcrystalline cellulose, lactose, dibasic calcium phosphate, tribasic calcium phosphate, sodium starch glycolate (NaSG), croscopovidone, crosscarmellose (CC), sodium lauryl sulfate (SLS), Tween, polyethylene glycol (PEG), povidone, hydroxypropyl cellulose (HPMC), Mg stearate, Ca

stearate, stearic acid, sodium stearate fumarate, and silicon dioxide. In some embodiments, the compositions are in powder form suitable for compaction, tableting, and/or oral administration.

5 EXAMPLES

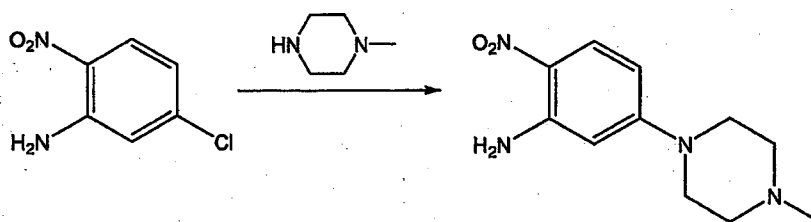
Example 1

Synthesis of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, lactic acid salt thereof, and Form A



10 A. Synthesis of 5-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline

Procedure A



5-Chloro-2-nitroaniline (500 g, 2.898 mol) and 1-methyl piperazine (871 g, 8.693 mol) were placed in a 2000 mL flask fitted with a condenser and purged with N₂. The flask was placed in an oil bath at 100°C and heated until the 5-chloro-2-nitroaniline was completely reacted (typically overnight) as determined by HPLC. After HPLC confirmed the disappearance of the 5-chloro-2-nitroaniline, the reaction mixture was poured directly (still warm) into 2500 mL of room temperature water with mechanical stirring. The resulting mixture was stirred until it reached room temperature and then it was filtered. The yellow solid thus obtained was added to 1000 mL of water and stirred for 30 minutes. The resulting mixture was filtered, and the resulting solid was washed with TBME (500 mL, 2X) and then was dried under vacuum for one hour using a rubber dam. The resulting solid was transferred to a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C to a constant weight to yield 670 g (97.8%) of the title compound as a yellow powder.

Procedure B

5-Chloro-2-nitroaniline (308.2 g, 1.79 mol) was added to a 4-neck 5000 mL round bottom flask fitted with an overhead stirrer, condenser, gas inlet, addition funnel, and thermometer probe. The flask was then purged with N₂. 1-Methylpiperazine (758.1 g, 840 mL, 7.57 mol) and 200 proof ethanol (508 mL) were added to the reaction flask with stirring. The flask was again purged with N₂, and the reaction was maintained under N₂. The flask was heated in a heating mantle to an internal temperature of 97°C (+/- 5°C) and maintained at that temperature until the reaction was complete (typically about 40 hours) as determined by HPLC. After the reaction was complete, heating was discontinued and the reaction was cooled to an internal temperature of about 20°C to 25°C with stirring, and the reaction was stirred for 2 to 3 hours. Seed crystals (0.20 g, 0.85 mmol) of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline were added to the reaction mixture unless precipitation had already occurred. Water (2,450 mL) was added to the stirred reaction mixture over a period of about one hour while the internal temperature was maintained at a temperature ranging from about 20°C to 30°C. After the addition of water was complete, the resulting mixture was stirred for about one hour at a temperature of 20°C to 30°C. The resulting mixture was then filtered, and the flask and filter cake were washed with water (3 x 2.56 L). The golden yellow solid product was dried to a constant weight of 416 g (98.6% yield) under vacuum at about 50°C in a vacuum oven.

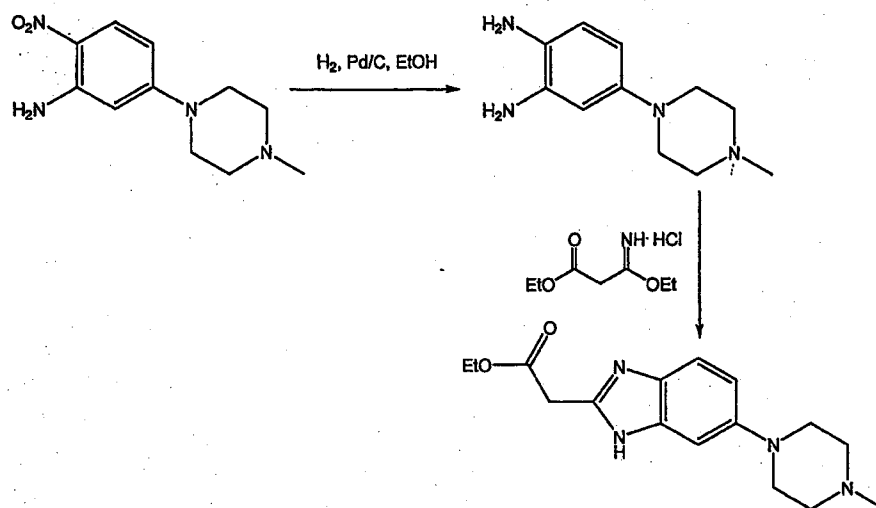
Procedure C

5-Chloro-2-nitroaniline (401 g, 2.32 mol) was added to a 4-neck 12 L round bottom flask fitted with an overhead stirrer, condenser, gas inlet, addition funnel, and thermometer probe. The flask was then purged with N₂. 1-Methylpiperazine (977 g, 1.08 L, 9.75 mol) and 100% ethanol (650 mL) were added to the reaction flask with stirring. The flask was again purged with N₂, and the reaction was maintained under N₂. The flask was heated in a heating mantle to an internal temperature of 97°C (+/- 5°C) and maintained at that temperature until the reaction was complete (typically about 40 hours) as determined by HPLC. After the reaction was complete, heating was discontinued and the reaction was cooled to an internal temperature of about 80°C with stirring, and water (3.15 L) was added to the mixture via an addition funnel over the period of 1 hour while the internal temperature was maintained at 82°C (+/- 3°C). After water addition was complete, heating was discontinued and the reaction mixture was allowed to cool over a period of no less than 4 hours to an internal

temperature of 20-25°C. The reaction mixture was then stirred for an additional hour at an internal temperature of 20-30°C. The resulting mixture was then filtered, and the flask and filter cake were washed with water (1 x 1 L), 50% ethanol (1 x 1L), and 95% ethanol (1 x 1L). The golden yellow solid product was placed in a drying pan and dried to a constant weight of 546 g (99% yield) under vacuum at about 50°C in a vacuum oven.

B. Synthesis of [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester

Procedure A



10

A 5000 mL, 4-neck flask was fitted with a stirrer, thermometer, condenser, and gas inlet/outlet. The equipped flask was charged with 265.7 g (1.12 mol, 1.0 eq) of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline and 2125 mL of 200 proof EtOH. The resulting solution was purged with N₂ for 15 minutes. Next, 20.0 g of 5% Pd/C (50% H₂O w/w) was added. The reaction was vigorously stirred at 40-50°C (internal temperature) while H₂ was bubbled through the mixture. The reaction was monitored hourly for the disappearance of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline by HPLC. The typical reaction time was 6 hours.

After all the 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline had disappeared from the reaction, the solution was purged with N₂ for 15 minutes. Next, 440.0 g (2.25 mol) of ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride was added as a solid. The reaction was stirred at 40-50°C (internal temperature) until the reaction was complete. The reaction was monitored by following the disappearance of the diamino compound by HPLC. The typical reaction time was 1-2 hours. After the reaction was complete, it was cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite filtering material. The Celite filtering material was washed with absolute EtOH (2 x 250 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure

25

providing a thick brown/orange oil. The resulting oil was taken up in 850 mL of a 0.37% HCl solution. Solid NaOH (25 g) was then added in one portion, and a precipitate formed. The resulting mixture was stirred for 1 hour and then filtered. The solid was washed with H₂O (2 x 400 mL) and dried at 50°C in a vacuum oven providing 251.7 g (74.1%) of [6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester as a pale yellow powder.

Procedure B

A 5000 mL, 4-neck jacketed flask was fitted with a mechanical stirrer, condenser, temperature probe, gas inlet, and oil bubbler. The equipped flask was charged with 300 g (1.27 mol) of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline and 2400 mL of 200 proof EtOH (the reaction may be and has been conducted with 95% ethanol and it is not necessary to use 200 proof ethanol for this reaction). The resulting solution was stirred and purged with N₂ for 15 minutes. Next, 22.7 g of 5% Pd/C (50% H₂O w/w) was added to the reaction flask. The reaction vessel was purged with N₂ for 15 minutes. After purging with N₂, the reaction vessel was purged with H₂ by maintaining a slow, but constant flow of H₂ through the flask. The reaction was stirred at 45-55°C (internal temperature) while H₂ was bubbled through the mixture until the 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline was completely consumed as determined by HPLC. The typical reaction time was 6 hours.

After all the 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline had disappeared from the reaction, the solution was purged with N₂ for 15 minutes. The diamine intermediate is air sensitive so care was taken to avoid exposure to air. 500 g (2.56 mol) of ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride was added to the reaction mixture over a period of about 30 minutes. The reaction was stirred at 45-55°C (internal temperature) under N₂ until the diamine was completely consumed as determined by HPLC. The typical reaction time was about 2 hours. After the reaction was complete, the reaction was filtered while warm through a pad of Celite. The reaction flask and Celite were then washed with 200 proof EtOH (3 x 285 mL). The filtrates were combined in a 5000 mL flask, and about 3300 mL of ethanol was removed under vacuum producing an orange oil. Water (530 mL) and then 1M HCL (350 mL) were added to the resulting oil, and the resulting mixture was stirred. The resulting solution was vigorously stirred while 30% NaOH (200 mL) was added over a period of about 20 minutes maintaining the internal temperature at about 25-30°C while the pH was brought to between 9 and 10. The resulting suspension was stirred for about 4 hours while maintaining the internal temperature at about 20-25°C. The resulting mixture was filtered,

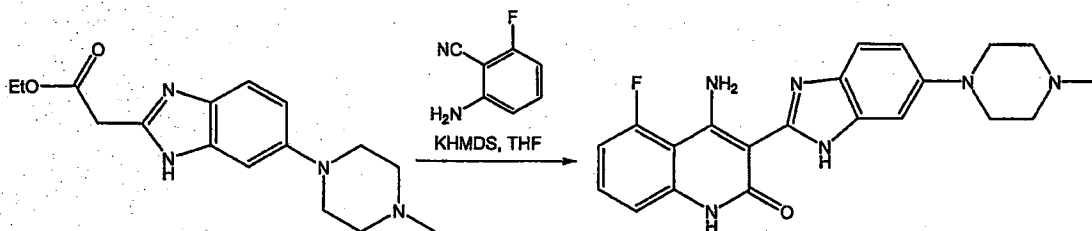
and the filter cake was washed with H₂O (3 x 300 mL). The collected solid was dried to a constant weight at 50°C under vacuum in a vacuum oven providing 345.9 g (90.1%) of [6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester as a pale yellow powder. In an alternative work up procedure, the filtrates were combined and the ethanol was removed under vacuum until at least about 90% had been removed. Water at a neutral pH was then added to the resulting oil, and the solution was cooled to about 0°C. An aqueous 20% NaOH solution was then added slowly with rapid stirring to bring the pH up to 9.2 (read with pH meter). The resulting mixture was then filtered and dried as described above. The alternative work up procedure provided the light tan to light yellow product in yields as high as 97%.

Method for Reducing Water Content of [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester

[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (120.7 grams) that had been previously worked up and dried to a water content of about 8-9% H₂O was placed in a 2000 mL round bottom flask and dissolved in absolute ethanol (500 mL). The amber solution was concentrated to a thick oil using a rotary evaporator with heating until all solvent was removed. The procedure was repeated two more times. The thick oil thus obtained was left in the flask and placed in a vacuum oven heated at 50°C overnight. Karl Fisher analysis results indicated a water content of 5.25%. The lowered water content obtained by this method provided increased yields in the procedure of Example 4. Other solvents such as toluene and THF may be used in place of the ethanol for this drying process.

C. Synthesis of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one

Procedure A



[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (250 g, 820 mmol) (dried with ethanol as described above) was dissolved in THF (3800 mL) in a

5000 mL flask fitted with a condenser, mechanical stirrer, temperature probe, and purged with argon. 2-Amino-6-fluoro-benzonitrile (95.3 g, 700 mmol) was added to the solution, and the internal temperature was raised to 40°C. When all the solids had dissolved and the solution temperature had reached 40°C, solid KHMDS (376.2 g, 1890 mmol) was added over a period of 5 minutes. When addition of the potassium base was complete, a heterogeneous yellow solution was obtained, and the internal temperature had risen to 62°C. After a period of 60 minutes, the internal temperature decreased back to 40°C, and the reaction was determined to be complete by HPLC (no starting material or uncyclized intermediate was present). The thick reaction mixture was then quenched by pouring it into H₂O (6000 mL) and stirring the resulting mixture until it had reached room temperature. The mixture was then filtered, and the filter pad was washed with water (1000 mL 2X). The bright yellow solid was placed in a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C overnight providing 155.3 g (47.9%) of the desired 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one.

15

Procedure B

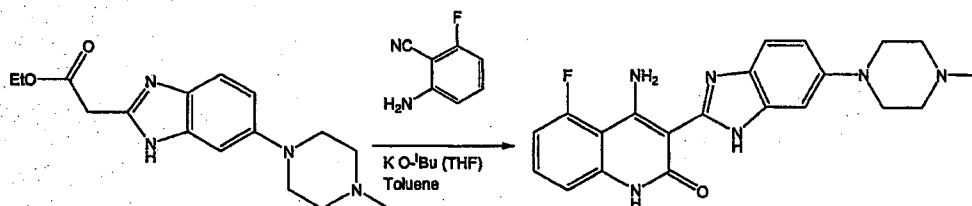
A 5000 mL 4-neck jacketed flask was equipped with a vacuum distillation apparatus, a temperature probe, a N₂ gas inlet, an addition funnel, and a mechanical stirrer. [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (173.0 g, 570 mmol) was charged into the reactor, and the reactor was purged with N₂ for 15 minutes. Dry THF (2600 mL) was then charged into the flask with stirring. After all the solid had dissolved, solvent was removed by vacuum distillation using heat as necessary. After 1000 mL of solvent had been removed, distillation was stopped and the reaction was purged with N₂. 1000 mL of dry THF was then added to the reaction vessel, and when all solid was dissolved, vacuum distillation was again conducted until another 1000 mL of solvent had been removed. This process of adding dry THF and solvent removal was repeated at least 4 times after which a 1 mL sample was removed for Karl Fischer analysis to determine water content. If the analysis showed that the sample contained less than 0.20% water, then reaction was continued as described in the next paragraph. However, if the analysis showed more than 0.20% water, then the drying process described above was continued until a water content of less than 0.20% was achieved.

30

After a water content of less than or about 0.20% was achieved using the procedure described in the previous paragraph, the distillation apparatus was replaced with a reflux condenser, and the reaction was charged with 2-amino-6-fluoro-benzonitrile (66.2 g, 470

mmol). The reaction was then heated to an internal temperature of 38-42°C. When the internal temperature had reached 38-42°C, KHMDS solution (1313 g, 1.32 mol, 20% KHMDS in THF) was added to the reaction via the addition funnel over a period of 5 minutes maintaining the internal temperature at about 38-50°C during the addition. When addition of the potassium base was complete, the reaction was stirred for 3.5 to 4.5 hours while maintaining the internal temperature at from 38-42°C. A sample of the reaction was then removed and analyzed by HPLC. If the reaction was not complete, additional KHMDS solution was added to the flask over a period of 5 minutes and the reaction was stirred at 38-42°C for 45-60 minutes (the amount of KHMDS solution added was determined by the following: If the IPC ratio is < 3.50, then 125 mL was added; if $10.0 \geq \text{IPC ratio} \geq 3.50$, then 56 mL was added; if $20.0 \geq \text{IPC ratio} \geq 10$, then 30 mL was added. The IPC ratio is equal to the area corresponding to 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one) divided by the area corresponding to the uncyclized intermediate). Once the reaction was complete (IPC ratio > 20), the reactor was cooled to an internal temperature of 25-30°C, and water (350 mL) was charged into the reactor over a period of 15 minutes while maintaining the internal temperature at 25-35°C. The reflux condenser was then replaced with a vacuum distillation apparatus and solvent was removed by distillation using heat as required. After 1500 mL of solvent had been removed, distillation was discontinued and the reaction was purged with N₂. Water (1660 mL) was then added to the reaction flask while maintaining the internal temperature at 20-30°C. The reaction mixture was then stirred at 20-30°C for 30 minutes before cooling it to an internal temperature of 5-10°C and then stirring for 1 hour. The resulting suspension was filtered, and the flask and filter cake were washed with water (3 x 650 mL). The solid thus obtained was dried to a constant weight under vacuum at 50°C in a vacuum oven to provide 103.9 g (42.6% yield) of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one as a yellow powder.

Procedure C



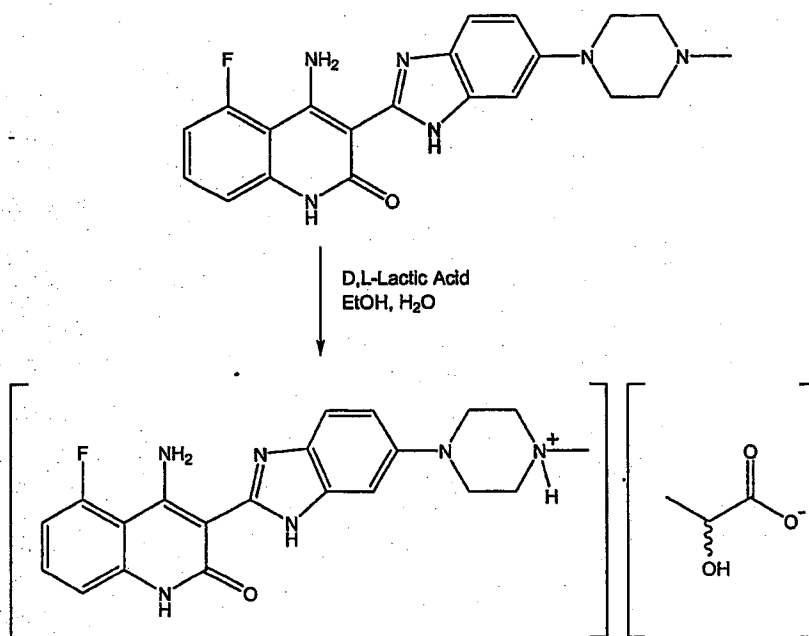
[6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (608 g, 2.01 mol) (dried) and 2-amino-6-fluoro-benzonitrile (274 g, 2.01 mol) were charged into a 4-neck 12 L flask seated on a heating mantle and fitted with a condenser, mechanical stirrer, gas inlet, and temperature probe. The reaction vessel was purged with N₂, and toluene (7.7 L) was charged into the reaction mixture while it was stirred. The reaction vessel was again purged with N₂ and maintained under N₂. The internal temperature of the mixture was raised until a temperature of 63°C (+/- 3°C) was achieved. The internal temperature of the mixture was maintained at 63°C (+/- 3°C) while approximately 2.6 L of toluene was distilled from the flask under reduced pressure (380 +/- 10 torr, distilling head t = 40°C (+/- 10°C) (Karl Fischer analysis was used to check the water content in the mixture. If the water content was greater than 0.03%, then another 2.6 L of toluene was added and distillation was repeated. This process was repeated until a water content of less than 0.03% was achieved). After a water content of less than 0.03% was reached, heating was discontinued, and the reaction was cooled under N₂ to an internal temperature of 17-19°C. Potassium t-butoxide in THF (20% in THF; 3.39 kg, 6.04 moles potassium t-butoxide) was then added to the reaction under N₂ at a rate such that the internal temperature of the reaction was kept below 20°C. After addition of the potassium t-butoxide was complete, the reaction was stirred at an internal temperature of less than 20°C for 30 minutes. The temperature was then raised to 25°C, and the reaction was stirred for at least 1 hour. The temperature was then raised to 30°C, and the reaction was stirred for at least 30 minutes. The reaction was then monitored for completion using HPLC to check for consumption of the starting materials (typically in 2-3 hours, both starting materials were consumed (less than 0.5% by area % HPLC)). If the reaction was not complete after 2 hours, another 0.05 equivalents of potassium t-butoxide was added at a time, and the process was completed until HPLC showed that the reaction was complete. After the reaction was complete, 650 mL of water was added to the stirred reaction mixture. The reaction was then warmed to an internal temperature of 50°C and the THF was distilled away (about 3 L by volume) under reduced pressure from the reaction mixture. Water (2.6 L) was then added dropwise to the reaction mixture using an addition funnel. The mixture was then cooled to room temperature and stirred for at least 1 hour. The mixture was then filtered, and the filter cake was washed with water (1.2 L), with 70% ethanol (1.2 L), and with 95% ethanol (1.2 L). The bright yellow solid was placed in a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C until a constant weight was obtained providing 674 g (85.4%) of the desired 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one.

Purification of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one

A 3000 mL 4-neck flask equipped with a condenser, temperature probe, N₂ gas inlet, and mechanical stirrer was placed in a heating mantle. The flask was then charged with 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (101.0 g, 0.26 mol), and the yellow solid was suspended in 95% ethanol (1000 mL) and stirred. In some cases an 8:1 solvent ratio is used. The suspension was then heated to a gentle reflux (temperature of about 76°C) with stirring over a period of about 1 hour. The reaction was then stirred for 45-75 minutes while refluxed. At this point, the heat was removed from the flask and the suspension was allowed to cool to a temperature of 25-30°C. The suspension was then filtered, and the filter pad was washed with water (2 x 500 mL). The yellow solid was then placed in a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C until a constant weight was obtained (typically 16 hours) to obtain 97.2 g (96.2%) of the purified product as a yellow powder.

15

D. Preparation of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form A



A 3000 mL 4-necked jacketed flask was fitted with a condenser, a temperature probe, a N₂ gas inlet, and a mechanical stirrer. The reaction vessel was purged with N₂ for at least 15 minutes and then charged with 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (484 g, 1.23 mol). A solution of D,L-Lactic acid

(243.3 g, 1.72 mol of monomer-see the following paragraph), water (339 mL), and ethanol (1211 mL) was prepared and then charged to the reaction flask. Stirring was initiated at a medium rate, and the reaction was heated to an internal temperature of 68-72°C. The internal temperature of the reaction was maintained at 68-72°C for 15-45 minutes and then heating was discontinued. The resulting mixture was filtered through a 10-20 micron frit collecting the filtrate in a 12 L flask. The 12 L flask was equipped with an internal temperature probe, a reflux condenser, an addition funnel, a gas inlet an outlet, and an overhead stirrer. The filtrate was then stirred at a medium rate and heated to reflux (internal temperature of about 78°C). While maintaining a gentle reflux, ethanol (3,596 mL) was charged to the flask over a period of about 20 minutes. The reaction flask was then cooled to an internal temperature ranging from about 64-70°C within 15-25 minutes and this temperature was maintained for a period of about 30 minutes. The reactor was inspected for crystals. If no crystals were present, then crystals of the lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (484 mg, 0.1 mole %) were added to the flask, and the reaction was stirred at 64-70°C for 30 minutes before again inspecting the flask for crystals. Once crystals were present, stirring was reduced to a low rate and the reaction was stirred at 64-70°C for an additional 90 minutes. The reaction was then cooled to about 0°C over a period of about 2 hours, and the resulting mixture was filtered through a 25-50 micron fritted filter. The reactor was washed with ethanol (484 mL) and stirred until the internal temperature was about 0°C. The cold ethanol was used to wash the filter cake, and this procedure was repeated 2 more times. The collected solid was dried to a constant weight at 50°C under vacuum in a vacuum oven yielding 510.7 g (85.7%) of the crystalline yellow lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one. A rubber dam or inert conditions were typically used during the filtration process. While the dry solid did not appear to be very hygroscopic, the wet filter cake tends to pick up water and become sticky. Precautions were taken to avoid prolonged exposure of the wet filter cake to the atmosphere.

Commercial lactic acid generally contains about 8-12% w/w water, and contains dimers and trimers in addition to the monomeric lactic acid. The mole ratio of lactic acid dimer to monomer is generally about 1.0:4.7. Commercial grade lactic acid may be used in the process described in the preceding paragraph as the monolactate salt preferentially precipitates from the reaction mixture.

Example 2

X-Ray Analysis of Lactic Acid Salt, Form A

Preliminary Crystallinity Studies

Preliminary XRPD (X-ray powder diffraction) analyses were carried out on a Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer using Cu K α radiation. The instrument is equipped with a fine focus X-ray tube. The tube voltage and amperage were set to 40 kV and 40 mA, respectively. The divergence and scattering slits were set at 1° and the receiving slit was set at 0.15 mm. Diffracted radiation was detected by a NaI scintillation detector. A theta-two theta continuous scan at 3 °/minute (0.4 seconds/0.02° step) from 2.5 to 40 °C was used. 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salt was found to exhibit a high degree of crystallinity and have a distinct powder X-ray diffraction.

Further XRPD Characterization of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one Lactic Acid, Form A

XRPD was carried out with a Philips X'Pert powder diffractometer (Copper K α radiation). Metallic sample holders of 0.4 or 0.8 mm depth were used (TTK type). Due to the high potency of the investigated drug substance, the sample holders were covered with a thin Kapton foil after preparation in a laminar flow bench. The wavelength of the CuK α 1 radiation is 1.54060 Å. The X-ray tube was operated at a voltage of 40 kV, and a current of 40 mA. A step size of 0.02°, and a counting time of 2.0 to 2.4 s per step were applied. Due to packing density of the powder in the sample holder, the recorded intensity may be variable, and a small amorphous background resulting from the Kapton foil is difficult to distinguish from any amorphous drug substance that might be present in a sample obtained from a crystallization experiment.

The XRPD pattern of Form A is provided in Figure 1. Relatively prominent two-theta peaks were observed at about 5.7, about 11.3, about 12.4, about 15.3, about 15.9, about 17.0, about 19.1, about 19.7, about 20.5, about 20.9, about 22.8, about 23.4, about 23.7, about 24.7, about 25.0, about 25.9, about 26.9, and about 31.2 degrees.

Example 3

Hygroscopicity of Form A

Investigation of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid, Form A, in a DVS experiment shows that below about 80% r.h. the investigated Form A is not hygroscopic. All DVS measurements were carried

out at 2.5% relative humidity change per hour. However, exposure to r.h. conditions above 90% led to a significant water uptake, which was not completely reversible during the applied measurement time. Furthermore, the water uptake was not complete when at 4500 minutes the relative humidity was scanned back from 95% to 50%. The results of the DVS measurement are shown in Figures 3 and 4.

The aqueous solubility of Form A in water was determined at 23°C to be greater than 400 mg/ml (non equilibrium situation).

Table 1. Moisture Induced Weight Change in Lactate Salts of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one

Salt Form	Moisture induced % weight change		
	55% RH	85% RH	95% RH
Lactate-trial 1	0.61	1.39	12.84
Lactate-trial 2	0.13	0.42	2.76
Lactate-trial 3	0.08	0.15	0.24

Example 4

Chemical Stability

Dry powder samples of free base and Form A were maintained in open flasks under stress conditions at 30°C/60% relative humidity and 40°C/70% relative humidity. Solution samples of the free base and Form A were stored in sealed vials under ambient temperature. Samples were pulled at pre-determined time-points and analyzed for chemical stability. Samples were pulled at pre-determined time-points and assayed by HPLC with UV-visible multiple wavelength detector. Two tables comparing the solid state and solution state chemical stability of the various salts are given below.

Table 2. Solid State Stability/HPLC Analysis of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one Free Base and Lactate Salts

Salt	Area % at Time = 0	Area % at Time = 6 weeks	Storage Condition
Free base	97.38	97.83	30°C/60% Relative humidity
Lactate	98.41	99.04	30°C/60% Relative humidity
Free base	97.77	98.23	40°C/70% Relative humidity

Lactate	98.46	98.55	40°C/70% Relative humidity
Bis-lactate	98.99	97.92	40°C/70% Relative humidity

Table 3. Solution State Stability/HPLC Analysis of Lactate Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one

Salt	Area % at Time = 0	Area % at Time = 7 days	Storage Condition
Lactate	98.80	98.60	5°C
Lactate	98.80	98.71	ambient temperature

5 Example 5

Compaction Studies

200 mg of powdered 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one Form A was preweighed and filled into a 0.8 cm diameter die and compressed at 5000 psi using a Carver Press (hold for 1 minute). The resulting tensile strength and thickness of the compacts were measured using a VK 200 Tablet Hardness Tester and Mitutoyo thickness gauge. When compressed the lactate salt forms strong compacts without a tendency to cap or chip.

Table 4. Compaction of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one Lactate Salt

Salt Form	Compact (200 mg at 5000 psi)		
	Forms Compact	Thickness (mm)	Tensile strength (SC-Strong Cobb)
Lactate-trial 1	Yes	3.06	13.8
Lactate-trial 2	Yes	2.92	17.9
Lactate-trial 3	Yes	2.97	16.1

Example 6

Morphology of Form A

The crystal morphology of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactate salt was determined using a Nikon Eclipse 6600 POL polarized light microscope at 10x and 40x magnification. The lactate salt has plate shape crystal morphology which typically is preferred to needle shape crystals because of better flow properties, which positively affects formulation blending, filling, and tableting.

Example 7**DSC of Form A**

Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid, Form A, with a Perkin Elmer DSC7 (gold sample pan sealed in air). Using a heating rate of 10K/min reveals an endothermic signal of Form A near 211°C (peak maximum), which was immediately followed by a thermal effect that possibly corresponded to the start of decomposition of the lactic acid. The observed endothermic signal was about 90 J/g, which would correspond to a typical enthalpy of fusion for a crystalline form of a drug substance. Repeating the DSC experiment at a heating rate of 20K/min resulted in a slight shift of the observed endothermic signal to 214 °C (corrected for different heating rate). This result suggested that decomposition of the lactate salt started to take place above 200°C. After reaching a temperature of 230°C the sample was quenched to -50°C, and a second scan was performed. This second scan showed two small steps both corresponding to ΔC_p of about 0.1 J/gK. The first step was found near 2°C, and the second step was found to be at about 94°C and shows a rather strong relaxation peak. While the first step was attributed to decomposition products formed during the first scan, the second step might correspond to the glass transition of the amorphous form which is described in Example 9. A representative DSC thermogram is shown in Figure 2.

Example 8**The Amorphous Form of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one Lactic Acid**

The amorphous form of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salt, was produced by lyophilization of an aqueous solution as follows: 580 mg of Form A were dissolved in 5.0 ml of water. The solution was filtered through a 0.22 μ m Millipore filtration unit, and transferred into a 100 ml round-bottomed glass flask at 23 ± 2 °C. In order to avoid contamination of the lyophilizer a G2 glass filter was placed between lyophilization unit and sample flask. The clear solution was frozen in a bed of dry ice (solid CO₂) at -78°C, and subsequently the glass flask with the frozen solution was connected to a lyophilizer. Lyophilizer type: CHRIST, BETA 2-8 LD-2. The initial pressure of was 0.04 mbar, and the cold trap temperature was -90°C. After about 17.5 hours, the lyophilization was found to be complete and the flask was disconnected. The

obtained yellow solid powder was characterized by powder X-ray diffraction, Raman spectroscopy, and ¹H-NMR. XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of the amorphous form in a similar fashion as described for Form A in Example 2. The XRPD measurement of the amorphous form shown in Figure 5 demonstrates that the yellow solid powder is essentially amorphous (i.e., no prominent peaks); however, at least three small peaks (two-theta peaks are at about 3.6°, about 25.0°, and about 28.6°) indicate that crystallization into a crystalline form, different from Form A, might be starting to take place. Nevertheless, the amorphous form is stable under ambient conditions. It was further determined to be stable at 75% relative humidity and at 40 °C for more than 2 days.

Example 9

DSC of the Amorphous Form

Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid, the amorphous form, with a Perkin Elmer DSC7 (gold sample pan sealed in air). A heating rate of 20K/min revealed an endothermic signal of the amorphous form near 87°C (peak maximum), which corresponded to the glass transition of the amorphous form. Subsequent exothermic events between 110 °C and 150 °C (major exotherm at about 132 °C) followed by an endothermic signal (at about 179 °C) which might be attributed to the existence of a melting point somewhere near 180°C ($\Delta H \sim 43$ J/g, under decomposition) suggested a recrystallization into a new form. The endothermic signal was again followed by an exothermic event (at about 185 °C) which could be attributed to a phase transformation ($\Delta H \sim -7$ J/g) and a further endothermic signal (at about 201 °C) which possibly corresponded to Form A.

Example 10

Hydrate of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form B

A. Preparation of Form B

Form B was obtained by all of the following procedures.

Form A (202 mg) was suspended in 2.0 ml ethanol - water (9/1, v/v) at R.T. for 42 hours with stirring. The suspension was filtered and solid obtained was dried in air at room temperature. The final solid was characterized by X-ray and/or DSC as Form B.

From A (115 mg) was suspended in 2.0 ml MEK - water (9/1, v/v) at R.T. for 21 hours with stirring. The suspension was filtered and solid obtained was dried in air at room temperature. The final solid was characterized by X-ray and/or DSC as Form B.

From A (250 mg) was suspended in 2.1 ml acetonitrile - water (20/1, v/v) at 50°C for about 24 hours with stirring. The suspension was filtered and solid obtained was dried in air at room temperature. The final solid was characterized by X-ray and/or DSC as Form B.

B. X-Ray Analysis of Form B

XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form B in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form B is provided in Figure 6. Relatively prominent two-theta peaks were at about 10.2, about 11.3, about 11.6, about 11.9, about 12.9, about 15.3, about 15.6, about 16.1, about 17.6, about 18.5, about 19.3, about 22.3, about 23.3, about 23.5, about 23.9, about 26.0, about 28.2, about 29.3, about 29.8, about 30.7, about 32.2, about 32.6, about 33.1 and about 34.3 °.

C. Analysis of Hydrate Water Content in Form B

TG-FTIR analysis of Form B samples revealed a weight loss of about 3.7%. At a heating rate of 10 K/min the weight loss started just above ambient temperature and the 3.7% of water were completely removed near 150°C. Further analysis of the water content by Karl Fischer titration (also determined to be about 3.7%) confirmed that the weight loss in the TG-FTIR likely corresponded to the water content. Although not wishing to be bound by any particular theory, Form B is characterized as a monohydrate, since the theoretically expected water content of a monohydrate of the mono-lactic acid salt of the compound of formula I is 3.7%. The TG-FTIR analysis was carried out with a Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 coupled to a Bruker FTIR Spectrometer Vector 22 (sample pans with a pinhole, N₂ atmosphere, heating rate 10 K/min). The same instruments were used in all the examples described herein when TG-FTIR analysis was carried out.

D. DSC of Form B

Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on Form B samples, with a Perkin Elmer DSC7 (gold sample pan sealed in air). Using a heating rate of 20 °C/min reveals an endothermic signal of Form B near 155 °C (peak maximum) with a $\Delta H \sim 100$ J/g. No other apparent phase transitions are found below 200°C.

E. Hygroscopicity of Form B

DVS showed that Form B does not readily adsorb additional water to form a higher hydrate, but the (hydrate)-water was completely removed under nitrogen (0% r.h.) within a few hours at room temperature. Scanning the relative humidity back to 50% showed that the previously lost water was readsorbed when a relative humidity of about 20 to 30% was reached.

Although not wishing to be bound by any particular theory, the behavior of Form B in the DVS investigation reflects the properties of a typical channel hydrate. In order to substantiate this thesis the following experiment was carried out: 1) Form B was stored under dry nitrogen for about 1 day and XRPD of the dried sample was measured under dry nitrogen. The found XRPD pattern matched the XRPD pattern of the initially prepared Form B. 2) After the XRPD measurement, the dried sample of Form B was exposed to a relative humidity of 53% for about 4 days and a XRPD pattern was recorded under ambient conditions. Again, the XRPD pattern corresponded to Form B. 3) Karl Fischer titration of the humidified sample showed a water content of 3.7%, which corresponds to the monohydrate.

Example 11

Hydrate of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form C

A. Preparation of Form C

Form C was obtained by all of the following procedures.

To a concentrated solution of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salt in water, was diffused of acetonitrile vapor at 5°C. Additional acetonitrile was added to the resulting slurry. The mixture was filtered and the solid obtained was dried in air at room temperature. The final solid was characterized by XRPD and/or DSC as Form C.

The amorphous form (about 200 mg) was placed under 75% r.h. (relative humidity) at 40°C for about 4 days. The resulting solid was characterized by XRPD and/or DSC as Form C. Although not wishing to be bound to any particular theory, it is postulated that under such conditions the amorphous form crystallizes into Form H (a transient mesomorphic form described in Example 18 herein after), which then transforms into Form C.

B. X-Ray Analysis of Form C

XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form C in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form C is provided in Figure 11. Relatively prominent two-theta peaks were at from about 3.2 to about 3.6, at from about 6.5 to about 7.1, at from about 9.8 to about 10.6, at from about 13.3 to about 14.1, at from about 17.6 to about 17.8, at about 18.8, at about 20.2, at from about 24.7 to about 24.9, at about 27.3 to about 27.5, at about 28.0, and at from about 29.0 to about 29.3°.

Small variation was noted for the XRPD patterns of Form C, suggesting that Form C can adsorb variable amounts of water. A higher water content is likely to lead to a slight lattice expansion (larger d-spacings) with a concurrent shift of the XRPD peaks to smaller angles. For example, in a separate XRPD for Form C, the three peaks at the low 2θ values are located at $2\theta = 3.25, 6.5, \text{ and } 9.75^\circ$. Presumed that these peaks can be indexed as 1/0/0, 2/0/0, and 3/0/0, it is readily conceivable that a lattice expansion and contraction occurs in one dimension as the water content changes.

C. Analysis of Hydrate Water Content in Form C

TG-FTIR analysis of Form C samples revealed a weight loss of about 4.6%, which corresponds to an amount that lies between the mono- and the sesquihydrate. At a heating rate of 10 K/min the weight loss started just above ambient temperature and the 4.6% of water were completely removed near 150°C.

D. DSC of Form C

Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on Form C samples, with a Perkin Elmer DSC7 (gold sample pan sealed in air) using a heating rate of 20 °C/min. The DSC investigation of Form C showed a very small exothermic signal between about 48°C and 80°C, this exothermic signal was attributed to crystallization of a small amount of residual amorphous form. Between about 78 and 138°C several small endothermic signals (at about 109 °C, about 115 °C, and about 127 °C) and one small exothermic signal (at about 123 °C) suggested that multiple phase transitions are taking place. These effects were followed by a strong endothermic signal ($\Delta H = 35 \text{ J/g}$) with a peak near 150 °C.

E. Hygroscopicity of Form C

Investigation of one sample of Form C in a DVS experiment revealed a water content of about 6.5% at the start of the measurement and about 4.8% at the end of the measurement. While the apparent irreversibility of the water sorption was noted, the Raman spectrum of the recovered sample still corresponded essentially to Form C. Although not wishing to be bound by any particular theory, the reason for the irreversibility found for Form C may be due to some remaining amorphous material that is crystallizing during the measurement. If this thesis is correct, then the true water content of Form C would be about 4.6%, as found for the sample used in the DSC experiment as shown herein above. This amount of water would correspond to 4/3 water molecules per formula unit. The fact that Form C can adsorb more than 15% of water may mean that either a reversible phase transition into a higher hydrate takes place, or that Form C consists of a structure with larger channel that can accommodate such high amounts of water.

15 Example 12

Hydrate of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form D

A. Preparation of Form D

Form D was obtained by the following procedure. The amorphous form (about 100 mg) was placed under nitrogen at 120°C for about 5 hours. The resulting solid was characterized by XRPD and/or DSC as Form D.

B. X-Ray Analysis of Form D

XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form D in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form D is provided in Figure 8. Relatively prominent two-theta peaks were at about 4.0, about 8.0, about 11.5, about 12.0, about 14.3, about 15.8, about 16.4, about 20.1, about 21.2, about 22.0, about 23.6, about 27.2 and about 27.9 degrees.

30 C. Analysis of Hydrate Water Content in Form D

When a freshly prepared sample of Form D was analyzed by TG-FTIR a weight loss of about 2% with a clear step in the temperature range between 70°C and about 110°C was found. This weight loss was attributed to water. However, a subsequent water analysis by Karl Fischer titration showed a water content of 3.4% which suggested a monohydrate rather

than a hemihydrate. It is likely that the additional water uptake occurred between the two analysis. Since samples of the amorphous form obtained from lyophilizations are generally hygroscopic, it is conceivable that water adsorbed by the amorphous form is the reason that a hydrate was formed even under exclusion of atmospheric moisture. The discrepancy between the TG result and the water analysis by Karl Fischer titration may also be an indication that a very hygroscopic anhydrate was initially obtained.

D. DSC of Form D

Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on Form D samples, with a Perkin Elmer DSC7 (gold sample pan sealed in air) using a heating rate of 20 °C/min. The DSC investigation of Form D revealed multiple transitions with an endothermic signal near 75 °C ($\Delta H \sim 13$ J/g), followed by a second endothermic signal near 147 °C ($\Delta H \sim 27$ J/g) and an exothermic signal near 163 °C, and a further endothermic signal near 191 °C ($\Delta H \sim 31$ J/g).

E. Hygroscopicity of Form D

Dynamic vapor sorption of a sample of Form D showed an additional water uptake from 3.6% to about 9% when the humidity was raised to 90%, and the (hydrate)-water was completely released when r.h. was scanned to 0% and kept there for 12 hours. However, scanning from 0 to 50% r.h. resulted in a water uptake of about 4.3%, which was near the value found at the end of the measurement of Form C.

The DVS investigation of Form D is consistent with the result from the Karl Fischer titration (hydrate-water content suggests a monohydrate rather than a hemihydrate, in Example 12.C hereinabove); however, the sample recovered at the end of the DVS measurement again showed a Raman spectrum that still substantially corresponded to Form D with slightly variance. It is expected that such a sample would also show a slight variation in XRPD pattern.

Example 13

Hydrate of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form E

A. Preparation of Form E

Form E was obtained by all of the following procedures.

Form A (390 mg) was suspended in 2.0 ml of water at room temperature (R.T.) for about 24 hours with stirring. Sample number one was taken from the slurry. After about 48 hours, the suspension was filtered and solid obtained was dried in air at room temperature. Both the sample number one and the final solid was characterized by XRPD and/or DSC as Form E.

Form A (400 mg) was dissolved in 2.0 ml water and the solution was seeded with 80 mg of Form E. Suspension was stirred for 3 days at 23°C. The resulting suspension was filtered and the solid obtained characterized by XRPD and/or DSC as Form E.

Form A (460 mg) was dissolved in 2.0 ml water and the solution was seeded with 20 mg of Form E. The suspension was stirred for 3 days at 23°C. and a thick paste was obtained. The resulting paste was diluted with 1.0 ml water, and slightly warmed up. A solution was obtained. The solution was seeded again with about 10 mg of Form E and the resulting suspension stirred for about 66 hours at 23°C. The resulting suspension was filtered and the solid obtained characterized by XRPD and/or DSC as Form E.

A solution of the amorphous form (328 mg) in 1.0 ml was added to 5.0 ml THF. Subsequently, ethyl acetate (10 ml) was added to the resulting mixture at 2°C. The resulting suspension was stirred for about 24 hours at 2°C, then filtered. The solid obtained was dried in air at R.T. and was characterized by XRPD and/or DSC as Form E.

Form A (189 mg) was dissolved in 12 ml of THF and 1.0 ml THF-water (1:1, v/v, further containing 2% lactic acid) at an elevated temperature near the boiling temperature of the solution. The solution was cooled to 1°C and precipitation occurred after about 2 hours. Stirring of the mixture continued at 1°C for about 2 hours, then filtered. The solid obtained was dried in air at R.T. and was characterized by XRPD and/or DSC as Form E.

The amorphous form (210 mg) was suspended in a mixture of 2.0 ml acetonitrile with 0.1 ml water, at 5°C for about 5 days with stirring. Then the suspension was filtered and solid obtained was dried in air at room temperature. The final solid was characterized by XRPD and/or DSC as Form E.

The ¹H-NMR analysis of Form E samples confirmed the chemical integrity of the lactate salt of the compound of formula I in Form E.

30

B. X-Ray Analysis of Form E

XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form E in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form E is provided in Figure 9. Relatively prominent two-theta peaks were at about 6.1, about 8.4,

about 8.7, about 12.1, about 13.4, about 14.9, about 18.1, about 19.0, about 20.1, about 21.1, about 21.5, about 22.6, about 24.1, about 24.5, about 25.0, about 25.5, about 27.7, about 30.1, and about 30.6 degrees.

5 **C. Analysis of Hydrate Water Content in Form E**

TG analysis of Form E samples revealed a weight loss of from about 9% to about 18%. At a heating rate of 10 K/min the weight loss started just above ambient temperature and all the water is completely removed near 160°C. Samples containing 18% weight loss (corresponding to hydrate water loss) suggests that Form E is a hexahydrate

10

D. DSC of Form E

Differential scanning calorimetry (DSC) was carried out on Form E samples, with a Perkin Elmer DSC7 (gold sample pan sealed in air) using a heating rate of 20 °C/min.

15 DSC of Form E revealed multiple transitions: The most prominent peak corresponded to an endothermic signal near 78 °C ($\Delta H \sim 71$ J/g), which was followed by a very small endothermic and a very small exothermic signal at about 90°C and about 93 °C, respectively), and a stronger endothermic signal near 130 °C ($\Delta H \sim 36$ J/g).

E. Hygroscopicity of Form E

20 Investigation of one sample of Form E in a DVS experiment reveals that Form E absorbs about one additional percent of water when the relative humidity was increased to 90%. A water content of 18% at 90% r.h. would suggest the existence of a hexahydrate at high relative humidity. When r.h. was scanned to 0% and kept at this condition for a few hours substantially all the hydrate water was desorbed. However, when scanning back to
25 50% r.h. the water uptake within the investigated time scale was only about 6%. Such an irreversibility suggests a phase transformation. Although not wishing to be bound by any particular theory, it is postulated that Form E, upon dehydration, is likely to become the amorphous form. However, the amorphous form is unstable under humid conditions and at a high temperature, and likely to crystallizes into Form I (the mesomorphic form, described in
30 Example 17 herein after) or other forms, and eventually into forms C or D.

F. Aqueous solubility of Form E

The aqueous solubility of Form E in water was determined at 23°C to 68 ± 10 mg/ml.

Example 14

1,4-Dioxane Hemi-Solvate of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form F

A. Preparation of Form F

5 Form A (about 100 mg) was suspended in 3.0 ml of a mixture of 1,4-dioxane and methyl t-butyl ether (i.e., MTBE) (3.0 ml; 1/1, v/v). The suspension was stirred at 5°C for about 18 hours and then was filtered. The solid obtained was dried in air at R.T. and was characterized by XRPD as Form F.

10 The ¹H-NMR analysis of Form F samples confirmed the chemical integrity of the lactate salt of the compound of formula I in Form F.

B. X-Ray Analysis of Form F

XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form F in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form F is provided in Figure 10. Relatively prominent two-theta peaks were at about 5.2, about 5.7, about 10.4, about 11.7, about 12.4, about 13.6, about 15.2, about 15.6, about 16.0, about 17.0, about 18.6, about 18.9, about 19.7, about 21.2, about 21.8, about 22.2, about 23.3, about 24.1, about 25.0, about 26.0, about 26.8, about 27.4, about 28.8, about 31.2, and about 31.7 degrees..

20

C. Analysis of 1,4-Dioxane Content in Form F

TG-FTIR analysis of Form F samples showed a weight loss of about 7.2% which was attributed to release of 1,4-dioxane. Release of the dioxane was found to occur mainly between about 50°C and 160°C. After the release of the dioxane, the ¹H-NMR analysis of the resultant sample confirmed the chemical integrity of the lactate salt of the compound of Formula I. Since the theoretical 1,4-dioxane content of a hemisolvate is expected to be 8.4%, it is postulated that Form F is a 1,4-dioxane hemisolvate.

25

Example 15

30 **Benzene Hemi-Solvate of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form G**

A. Preparation of Form G

Form A (about 206 mg) was suspended in 2.0 ml of benzene. The suspension was stirred at room temperature for about 3 days and then was filtered. The solid obtained was dried in air at R.T. for about 20 minutes and was characterized by XRPD as Form G.

- 5 The ¹H-NMR analysis of Form G samples confirmed the chemical integrity of the lactate salt of the compound of formula I in Form G.

B. X-Ray Analysis of Form G

- 10 XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form G in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form G is provided in Figure 11. Relatively prominent two-theta peaks were at about 5.4, about 10.3, about 11.5, about 12.3, about 13.5, about 15.2, about 16.2, about 17.1, about 18.4, about 18.6, about 19.3, about 20.5, about 21.5, about 22.9, about 23.8, about 24.7, about 25.9, about 26.3, about 26.8, about 27.3, about 28.9, about 31.2, and about 32.7 degrees.

15

C. Analysis of 1,4-Dioxane Content in Form G

- 20 TG-FTIR analysis of Form G samples revealed a weight loss of about 7.4% in the temperature range from about 140°C to 180°C, all essentially attributed to release of benzene. Since the theoretical benzene content for a hemisolvate is expected to be 7.5%, it is postulated that Form G is a benzene hemisolvate.

Example 16

Mesomorphic Form of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form H

- 25 **A. Preparation of Form H**

A solution of the amorphous form (328 mg) in 1.0 ml was added to 10.0 ml of acetonitrile at 2°C. The resulting suspension was stirred for about 24 hours at 2°C, then filtered. The solid obtained was dried in air at R.T. and was characterized by XRPD as Form H.

30

An evaporation experiment was carried out at ambient temperature, i.e., in a climatized laboratory at 23 ± 2 °C. Evaporation under a fast N₂ flow was performed at a flow rate of approximately 0.4 liters/min and evaporation under a slow N₂ flow was performed at a flow rate of approximately 0.03 liters/min through the channel system as described in WO 03/026797 A2. The duration of the evaporation experiment was about 67 hours, and the

102
suspensions were equilibrated for about 68 hours. An evaporation experiment with 200 mg of Form A in 3.0 ml water gave Form H which was subsequently characterized and confirmed by XRPD.

5 **B. X-Ray Analysis of Form H**

XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form H in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form F is provided in Figure 12. Relatively prominent two-theta peaks were observed at about 3.5, about 6.9, about 10.3, about 16.9, about 20.6, and about 26.8 degrees.

10

Example 17

Intermediate State of Hydrate of Lactic Acid Salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, Form I

A. Preparation of Form I

15 Form A (482 mg) was dissolved in 800 µl of water, and the appearance of the mixture was followed over time. The initial solution turned into a thick and highly viscous paste after about 6 hours. 0.5 ml of water was added to the paste, and again a solution was obtained. However, within 3 days, this solution again turned in to a thick and highly viscous paste, which was not suitable for filtration. The aqueous paste was measured by XRPD and
20 determined to be Form I. ¹H-NMR analysis of Form I samples confirmed integrity of the lactate salt. Karl Fischer titration of Form I sample indicates water content of about 20%.

B. X-Ray Analysis of Form I

25 XRPD was carried out to determine the XRPD patterns of Form I (as a wet semi solid) in a similar fashion as described for Form A in Example 2. One example of the XRPD pattern of Form I is provided in Figure 13. Relatively prominent two-theta peaks were at about 2.3, about 4.0, about 4.6, about 6.0, about 8.1, about 9.0, about 9.8, about 10.3, about 11.9, about 12.5, about 13.4, about 13.6, about 14.0, about 15.7, about 16.2, about 17.0, about 17.6, about 17.8, about 19.2, about 20.0, about 20.6, about 21.5, about 22.2, about 23.7, about
30 24.1, about 25.1, about 25.5, about 26.5, and about 30.0 degrees.

C. Aqueous Solubility of Form I

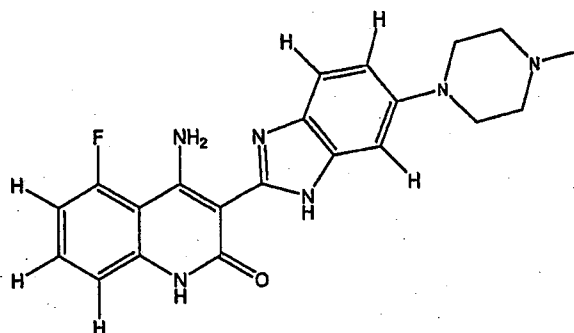
The aqueous solubility of Form I in water was determined at 23°C to 127±10 mg/ml (equilibrium after at least 3 day at R.T.).

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims. Each reference, including all
5 patents, patent applications, and journal literature, cited in the present application is incorporated herein by reference in its entirety.

This application claims priority benefit of U.S. Provisional Application Ser. No. 60/683,999, filed May 23, 2005, the entire content of which is incorporated herein by reference.

What is claimed is:

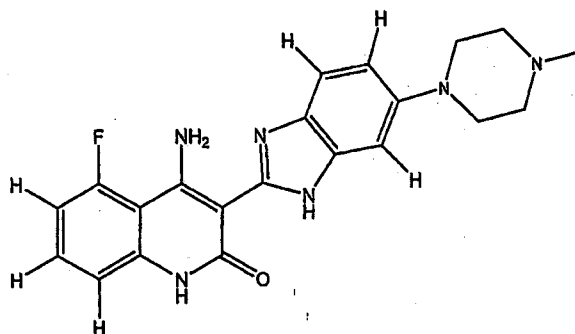
1. A solid formulation of a lactic acid salt of the compound of formula I:

**I**

for oral administration wherein said formulation comprises a non-hydrate crystalline form of said lactic acid salt of the compound of formula I.

2. The formulation of claim 1 wherein said non-hydrate crystalline form is Form A.
3. The formulation of claim 2 wherein said Form A is prepared by stirring the compound of formula I in a solution comprising water, organic solvent and lactic acid.
4. The formulation of claim 3 wherein said organic solvent is an alcohol.
5. The formulation of claim 4 wherein said alcohol is ethanol.
6. The formulation of claim 1 wherein said lactic acid salt of formula I is a mono-lactic acid salt.
7. The formulation of claim 1 in the form of a powder.

8. A method of treating a patient with a solid formulation of a lactic acid salt of a compound of formula I:



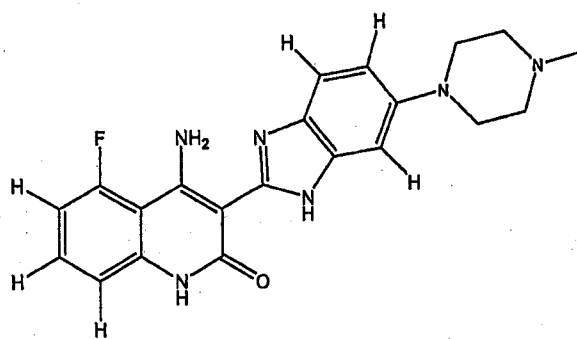
I

comprising orally administering said formulation, wherein said formulation comprises a non-hydrate crystalline form of said lactic acid salt of the compound of formula I.

9. The method of claim 8 wherein said non-hydrate crystalline form is Form A.
10. The method of claim 8 wherein said patient is a cancer patient.
11. The method of claim 10 wherein said patient is diagnosed with multiple myeloma (MM), acute myelogenous leukemia (AML), prostate cancer, breast cancer, colon cancer, or melanoma.
12. The method of claim 10 wherein said patient is a refractory patient.
13. The method of claim 8, wherein said formulation comprises said non-hydrate crystalline form of said lactic acid salt of the compound of formula I in an amount sufficient to provide to said patient between about 0.25 and about 30 mg of formula I free base per kg body weight.
14. The method of claim 8 wherein said formulation is in solid form at the time of administration.
15. The formulation of claim 1 wherein said formulation is prepared in the form of a pill, tablet, capsule, caplet, pellets, or granules.

207

16. A crystalline form (Form A) of a lactic acid salt of the compound of formula I:



I

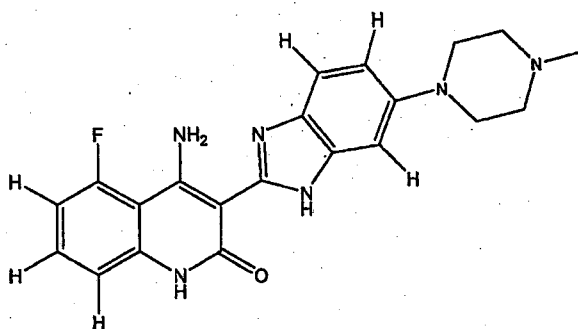
wherein said crystalline form has an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ , at about 5.7° and about 25.9° .

17. The crystalline form of claim 16 further having a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 15.9° .

18. The crystalline form of claim 17 further having a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 12.4° .

19. The crystalline form of claim 18 further having a characteristic peak, in terms of 2θ , at about 17.0° .

20. A crystalline form (Form A) of a lactic acid salt of the compound of formula I:



I

wherein said crystalline form, has an X-ray powder diffraction pattern comprising at least 3 characteristic peaks, in terms of 2θ , selected from at about 5.7 , about 11.3 , about 12.4 , about 15.3 , about 15.9 , about 17.0 , about 19.1 , about 19.7 , about 20.5 , about 20.9 , about

22.8, about 23.4, about 23.7, about 24.7, about 25.0, about 25.9, about 26.9, and about 31.2 degrees.

21. The crystalline form of claim 16 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.

22. The crystalline form of claim 16 having a differential scanning calorimetry thermogram showing an endotherm at about 210 °C.

23. The crystalline form of claim 16 having a differential scanning calorimetry thermogram substantially as shown in Figure 2.

24. A composition comprising the crystalline form of claim 16.

25. The composition of claim 24 wherein at least about 50% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

26. The composition of claim 24 wherein at least about 70% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

27. The composition of claim 24 wherein at least about 80% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

28. The composition of claim 24 wherein at least about 90% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

29. The composition of claim 24 wherein at least about 95% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

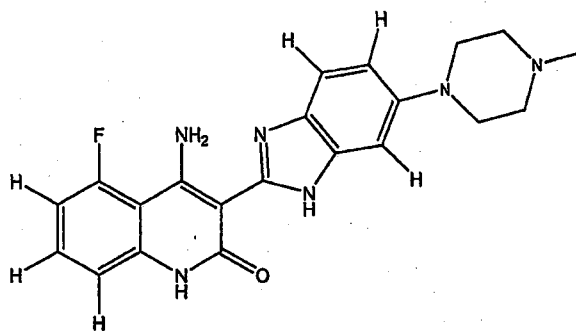
30. The composition of claim 24 wherein at least about 97% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

31. The composition of claim 24 wherein at least about 98% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

32. The composition of claim 24 wherein at least about 99% by weight of total lactic acid salt of the compound of formula I in said composition is present as said crystal form.

33. The composition of claim 24 further comprising one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, or diluents.

34. A composition consisting essentially of the lactic acid salt of the compound of formula I :



I

wherein at least 95% by weight of said lactic acid salt of the compound of formula I is present in said composition as said crystal form of claim 16.

35. A composition consisting essentially of said lactic acid salt of the compound of formula I wherein at least 97% by weight of said lactic acid salt of the compound of formula I is present in said composition as said crystal form of claim 16.

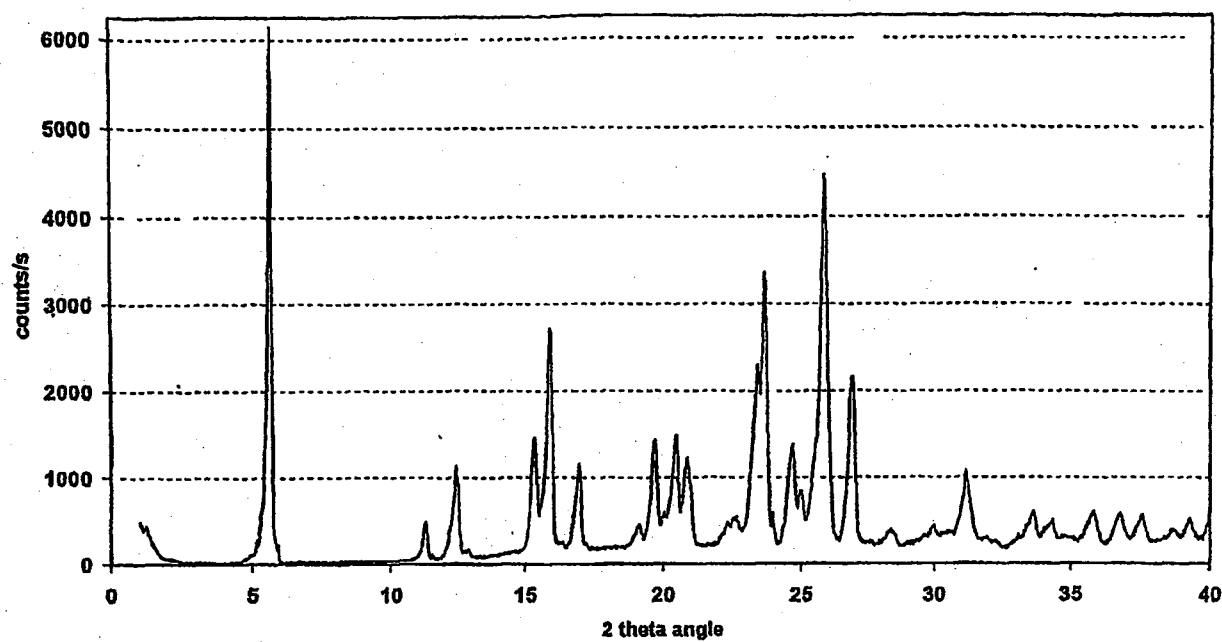
36. A composition consisting essentially of said lactic acid salt of the compound of formula I wherein at least 98% by weight of said lactic acid salt of the compound of formula I is present in said composition as said crystal form of claim 16.

37. A composition consisting essentially of said lactic acid salt of the compound of formula I wherein at least 99% by weight of said lactic acid salt of the compound of formula I is present in said composition as said crystal form of claim 16.

38. A method of preparing the crystalline form of claim 16 comprising stirring the compound of formula I in a solution comprising water, organic solvent and lactic acid.

104

FIGURE 1



608

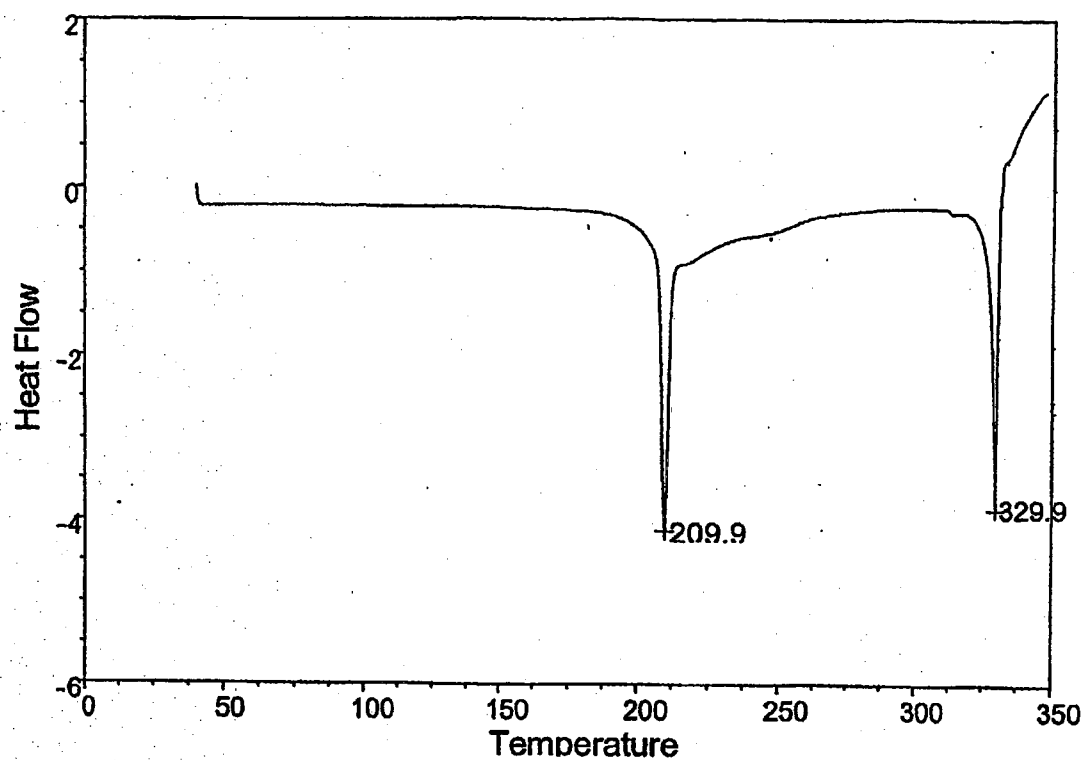
FIGURE 2

FIGURE 3

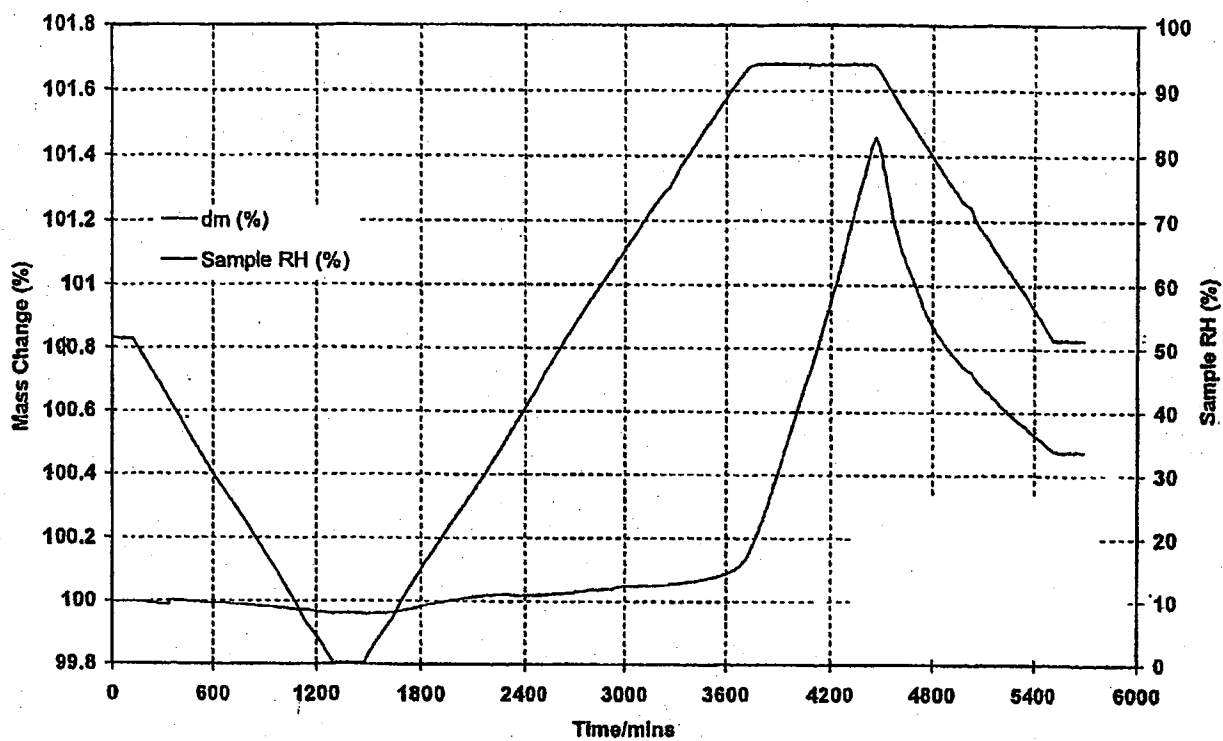
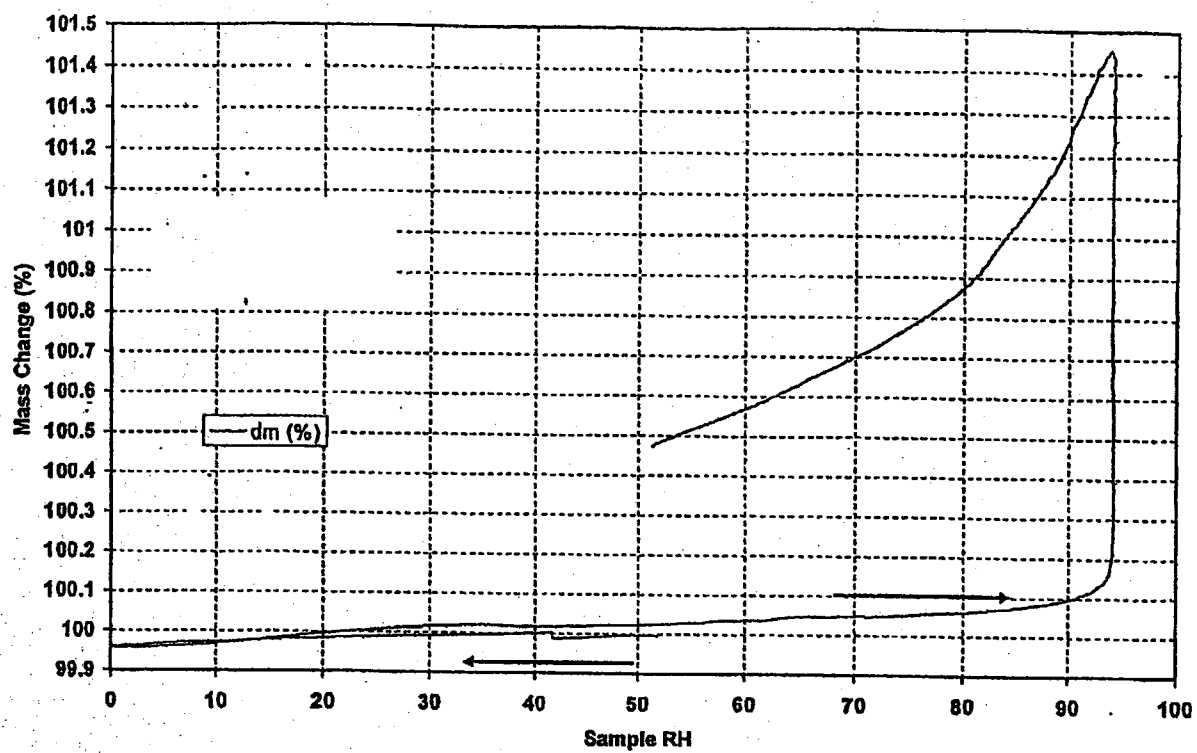
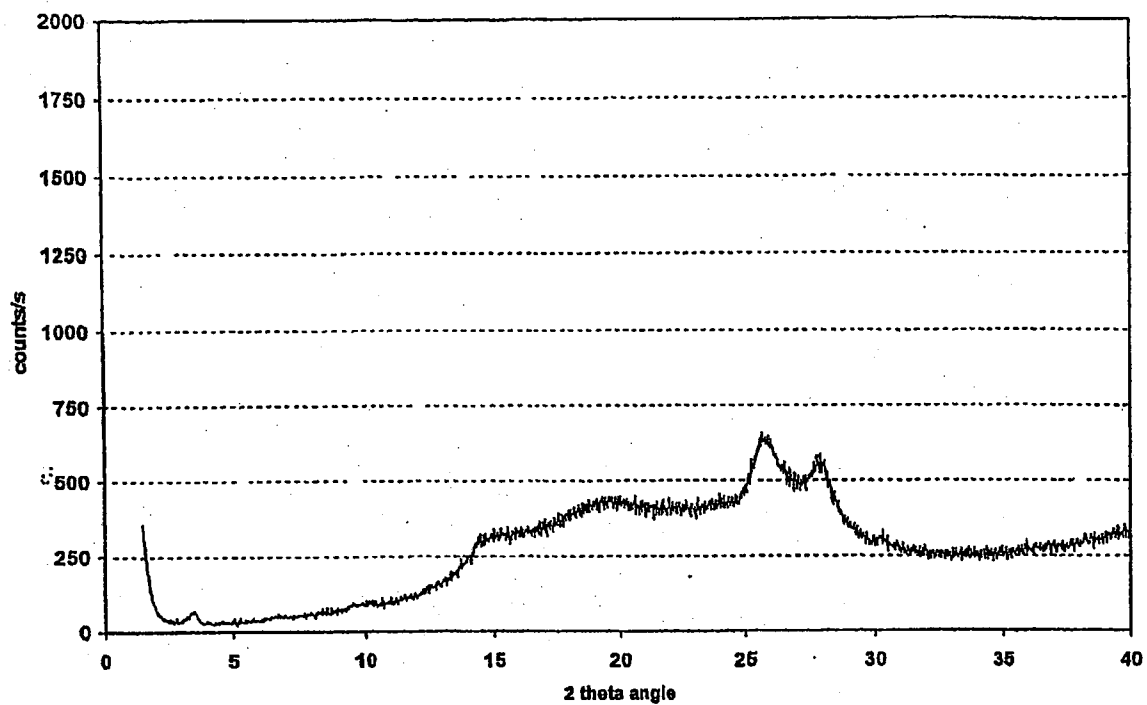


FIGURE 4



UB

FIGURE 5**Powder X-ray Diffraction Pattern of Amorphous Form**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

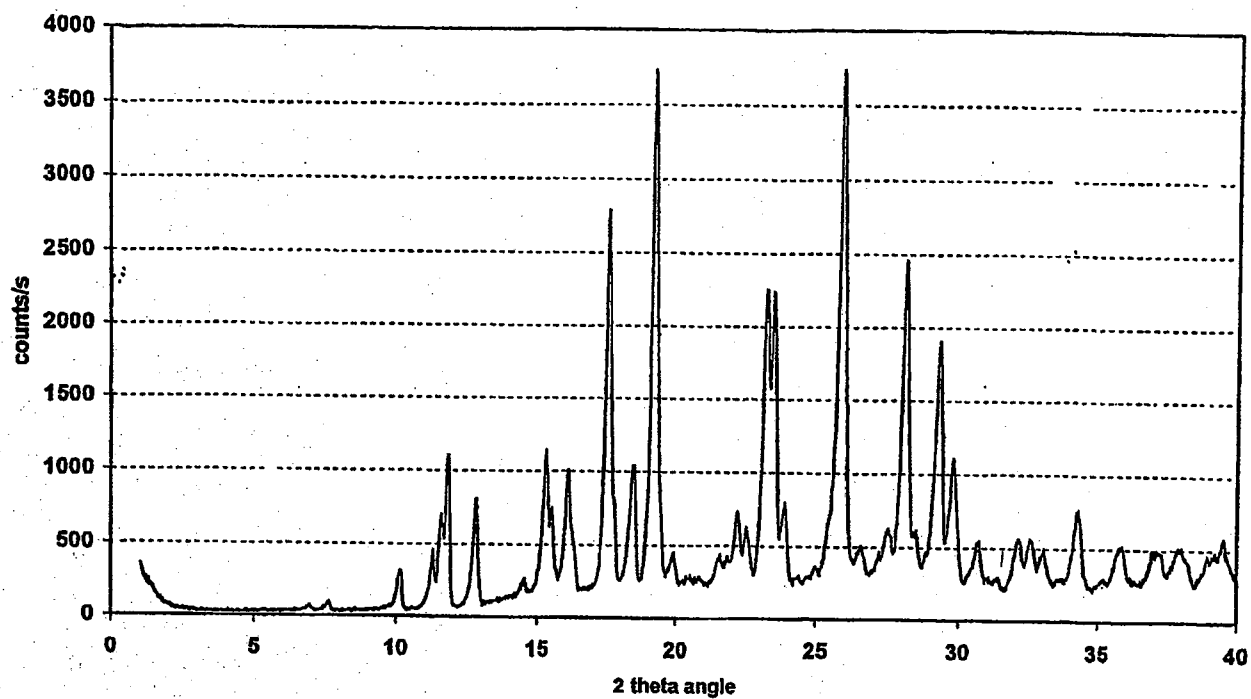
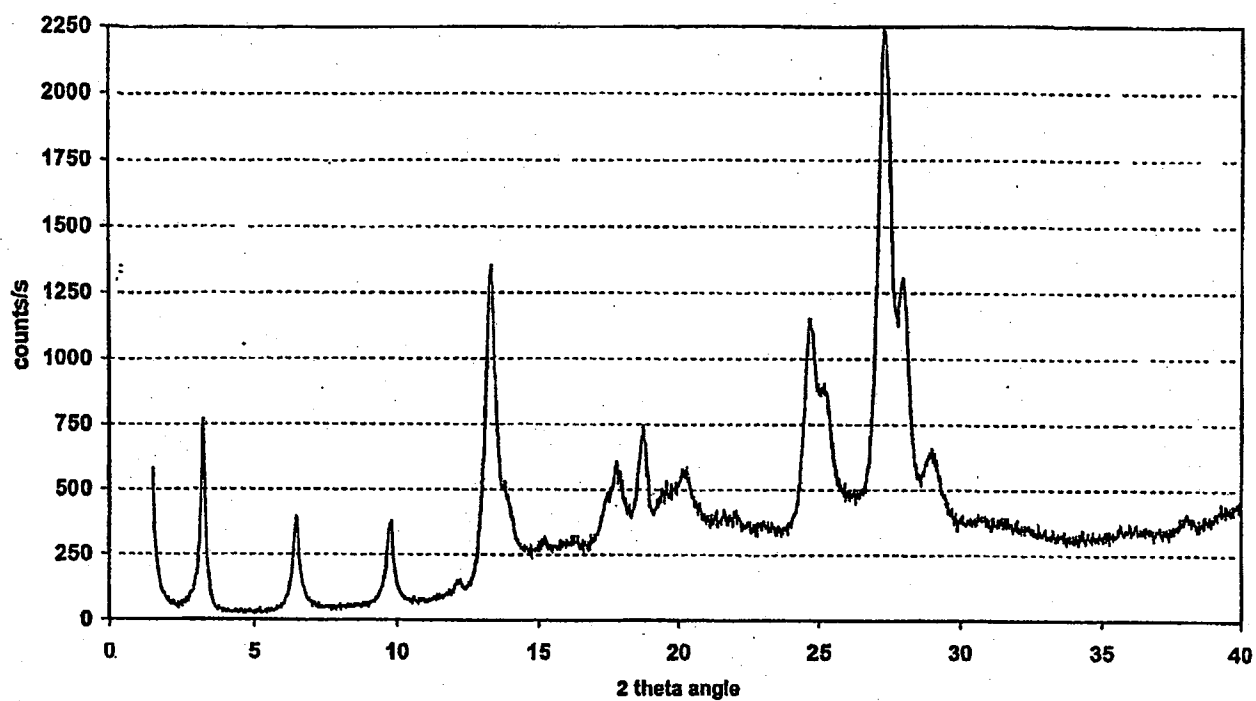
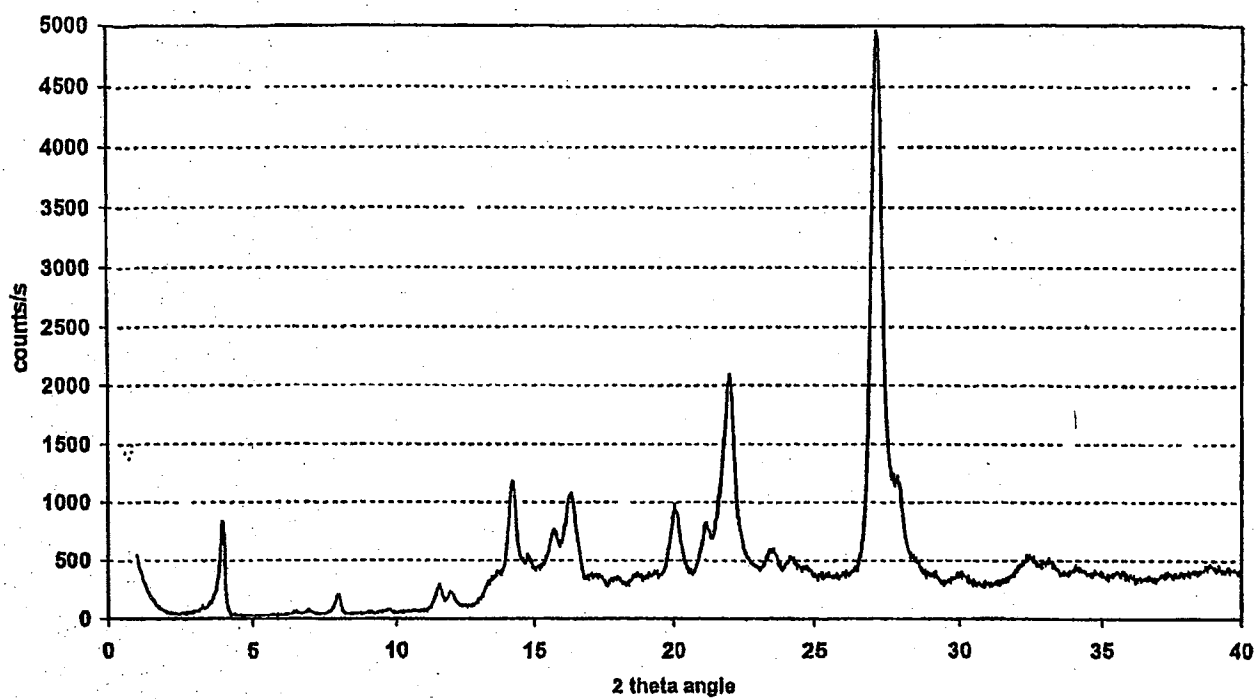
FIGURE 6**Powder X-ray Diffraction Pattern of Form B**

FIGURE 7**Powder X-ray Diffraction Pattern of Form C**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

FIGURE 8

Powder X-ray Diffraction Pattern of Form D

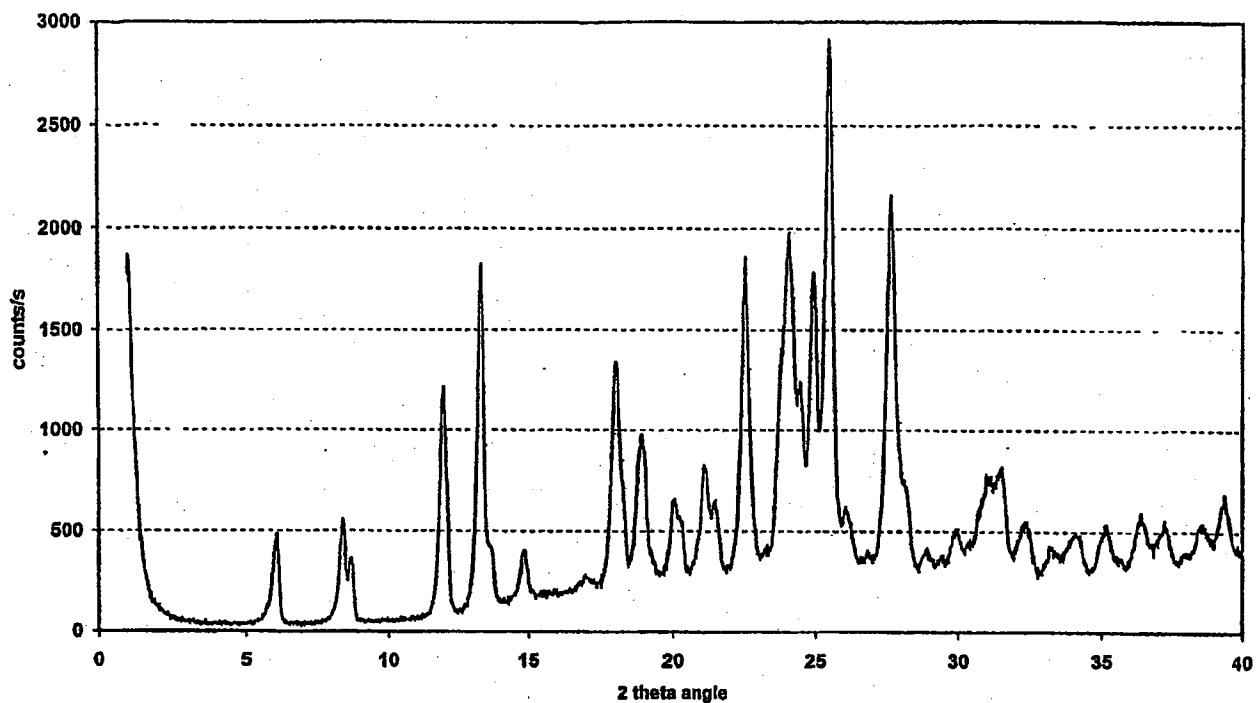


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

217

FIGURE 9

Powder X-ray Diffraction Pattern of Form E

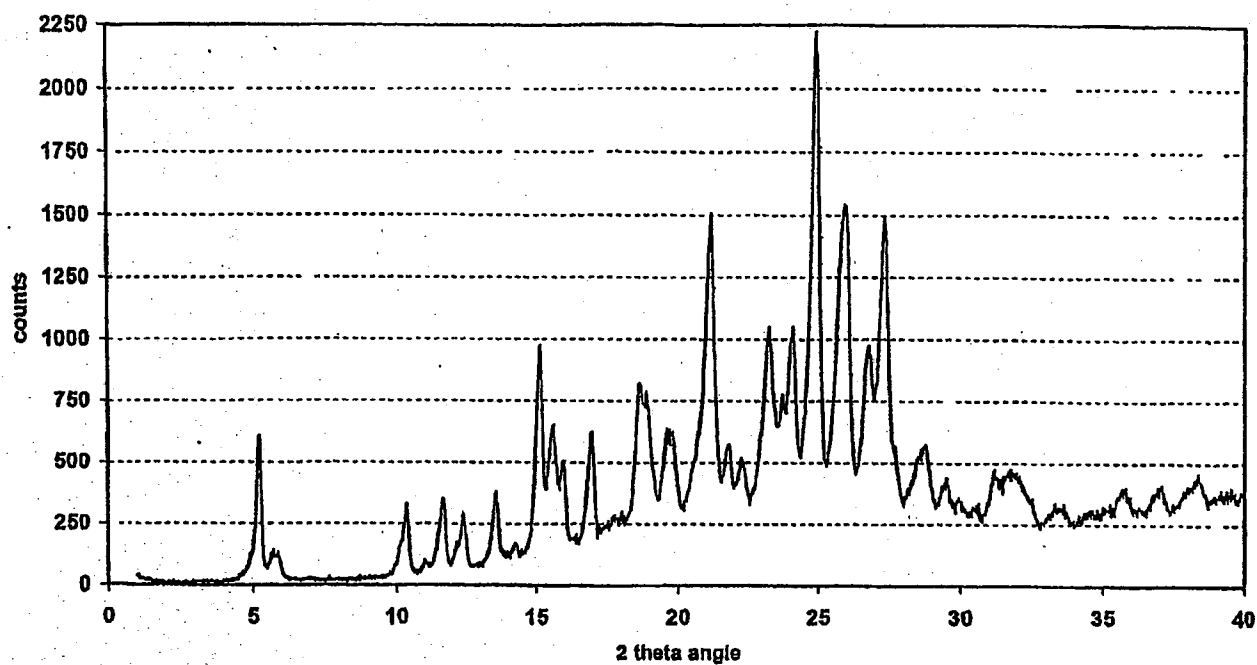


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

807

FIGURE 10

Powder X-ray Diffraction Pattern of 1,4-Dioxane Hemisolvate



109

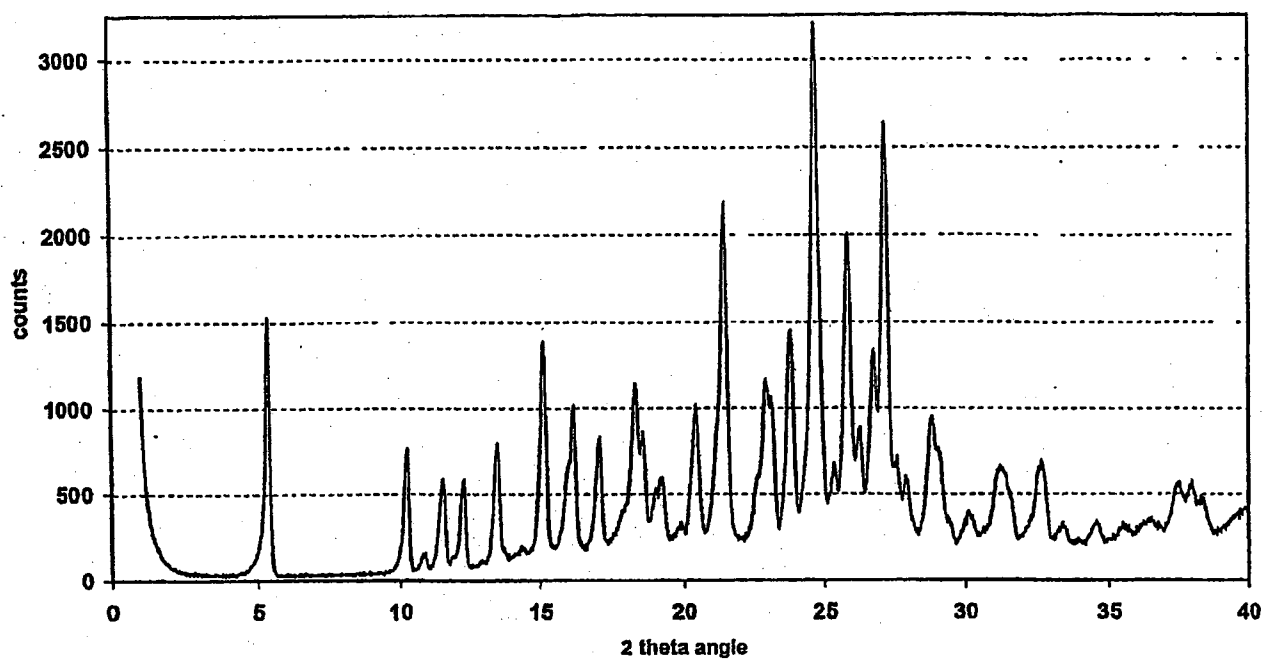
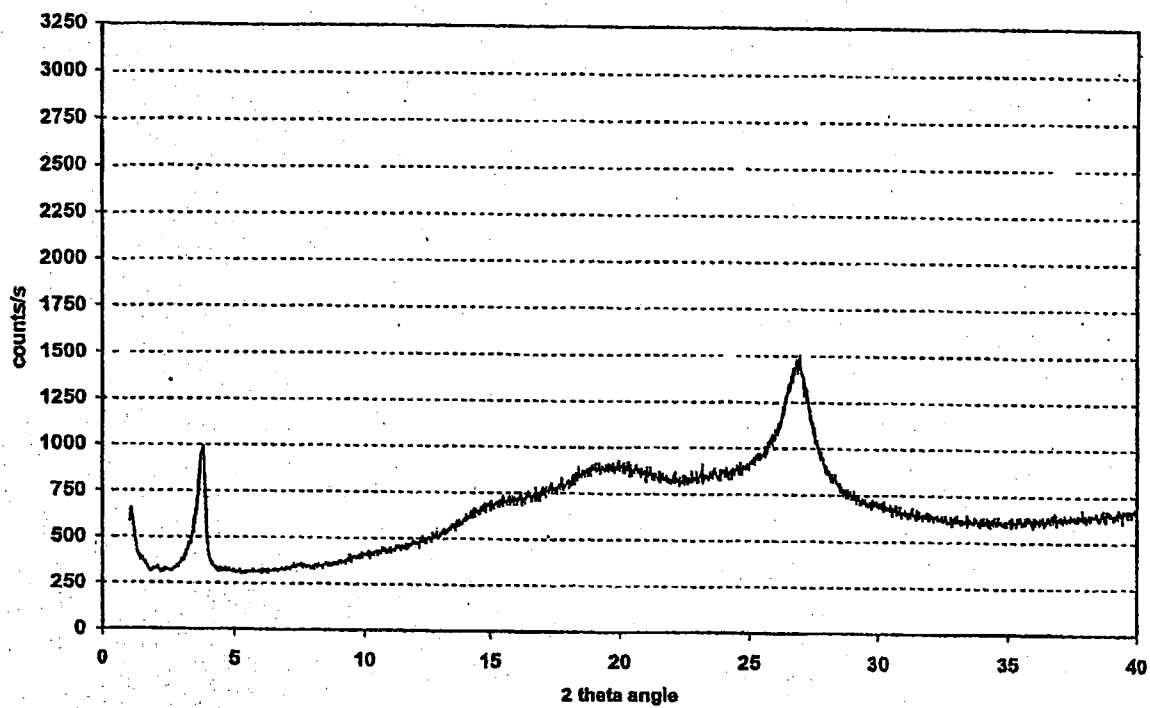
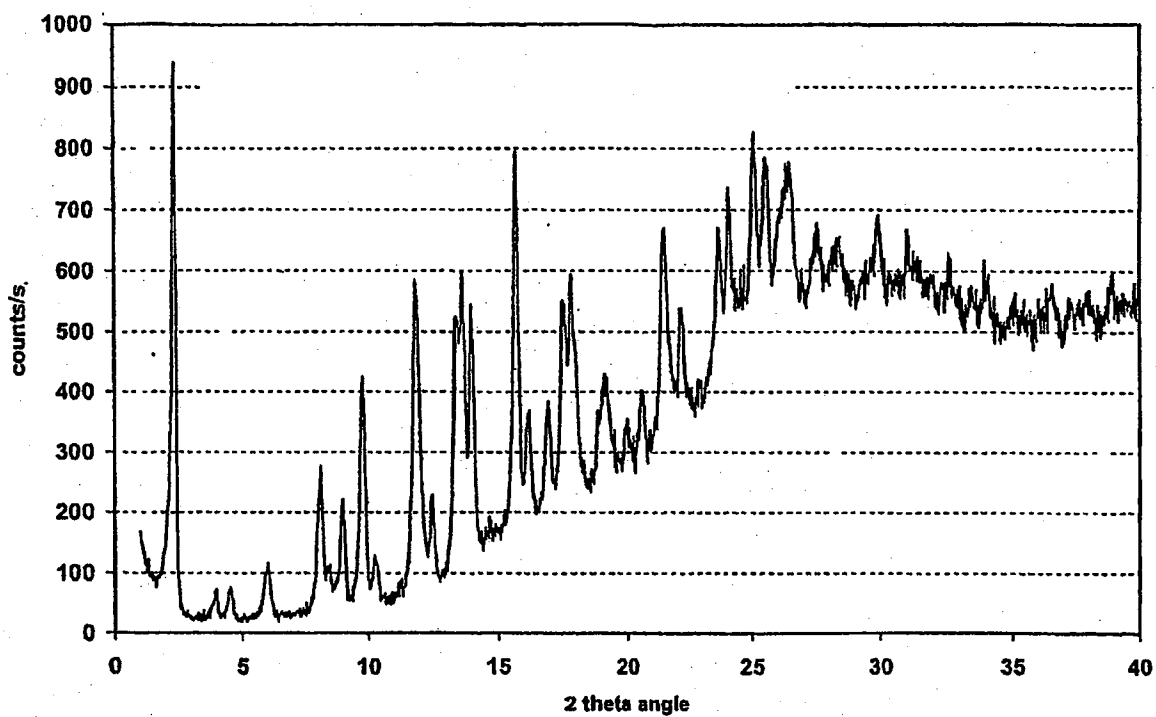
FIGURE 11**Powder X-ray Diffraction Pattern of Benzene Hemisolvate**

FIGURE 12**PXRD of Mesomorphic Form H**

121

FIGURE 13

PXRD Pattern of Form I



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

**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 INVENCIÓN

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
10 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-
15 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 INVENCIÓN

20 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
25 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
30 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

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-

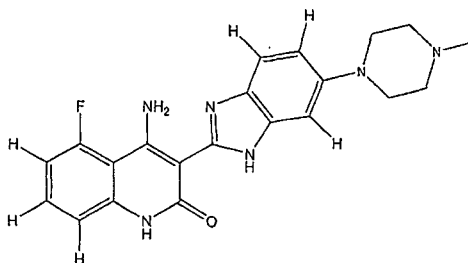
Loiseau, H. y otros, Blood, 2002, 99:2185-2191. Estas translocaciones probablemente representan un temprano y posiblemente fundamental evento en el desarrollo de la MM. Más recientemente, ha quedado claro que estas translocaciones IgH específicas imparten significado pronóstico. En particular, la translocación 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.



I

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*.

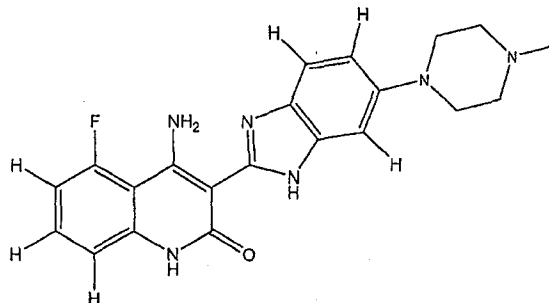
- 5 Las formas cristalinas se producen cuando la misma composición de materia cristaliza en diferentes arreglos internos, resultando en diferentes propiedades termodinámicas y estabildades específicas para la forma cristalina particular. Las formas cristalinas también pueden incluir diferentes hidratos 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-quinolin-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:



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,
5 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° .

10 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
15 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
20 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.

25 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
30 $^\circ\text{C}$.

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
30 farmacéuticamente aceptable.



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°.
20

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

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.

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 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.

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 C.

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

15 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.

20 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
25 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
30 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.

- 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 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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
10 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.

15 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.

20 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
25 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.

En algunas realizaciones, el hidrato cristalino se mantiene sustancialmente
5 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 píldora, 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.

En algunas realizaciones, la relación molar del agua del hidrato para la sal
20 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
25 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.

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.

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.

5 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.

10 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
15 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
20 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
25 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
30 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

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
25 en polvo es sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

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° .

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 10.3° 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° .

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

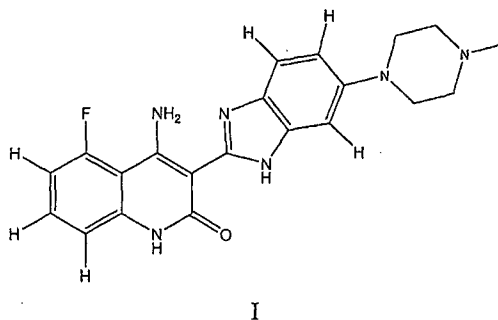
La Figura 12 muestra un patrón XRPD característico de la Forma H.

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:



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, espectroscopía 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
5 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
10 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
15 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
20 (éter dietílico, éter metil-t-butílico, 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
25 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
30 preparación de la sal es un solvente prótico. 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,

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 láctico del compuesto de fórmula I suficiente para dar lugar a la mejoría de los
10 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 gentes 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 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 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 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 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 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. 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, 5 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 10 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.

15 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. 20 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 25 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 30 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.

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;

A
5

(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

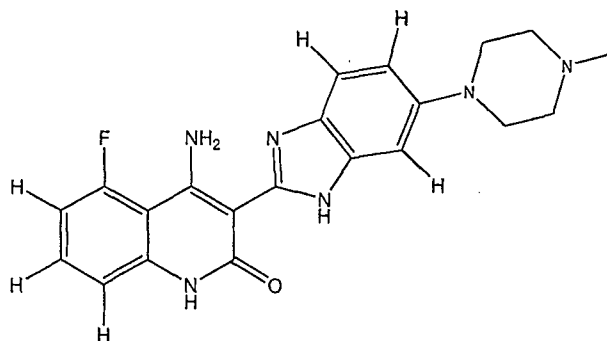
En realizaciones adicionales, cada dosis unitaria que contiene una formulación sólida de la invención es suficiente para proporcionar una C_{max} de alrededor de 100 a 2000 ng/mL del compuesto en el plasma del sujeto o una C_{max} de alrededor de 200 a 4000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto.

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:



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
5 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.

10 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
15 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.

20 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),
25 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.
30 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 $\Delta H \sim 100$ 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 período 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 período 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/g). 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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 período 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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:

10

(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
5 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
10 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;

15 (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

20 (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
25 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
30 alrededor de 300 a alrededor de 350 mg/mL.

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.

- 15 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
20 mezcla se mezcla por un tiempo de alrededor de 26 horas o más.

- 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%,
25 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
30 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

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, 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
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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
30 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 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 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 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 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 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 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

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%, 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 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 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 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.

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%.

108

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

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

liberación del dioxano se encontró 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 período 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 período 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 período de tiempo de alrededor de 10 horas o más. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada durante un período de tiempo de alrededor de 15 horas o más. En algunas realizaciones, la suspensión es agitada durante un período 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.

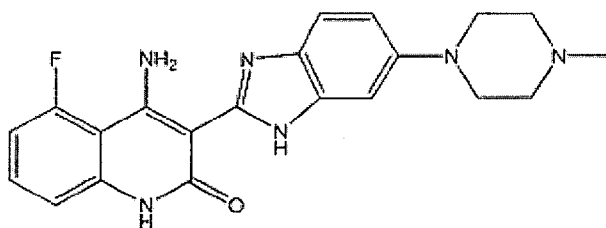
20 La presente invención también proporciona composiciones sólidas (es decir, formulaciones) que contienen una forma de solvato cristalino de una sal de ácido láctico del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, la Forma F y la Forma G) con portadores, excipientes, aglutinantes, diluyentes o similares farmacéuticamente 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

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

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1

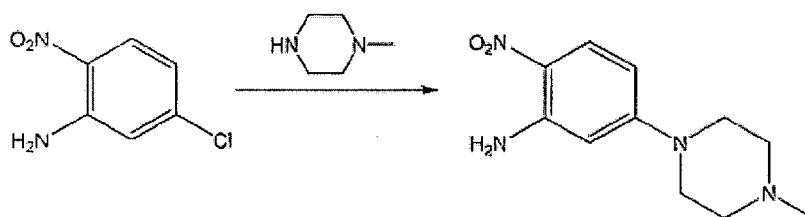
Síntesis de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il-1H-bencimidazol-2-il)]-1H-quinolin-2-ona, sal de ácido láctico del mismo, y la Forma A



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.

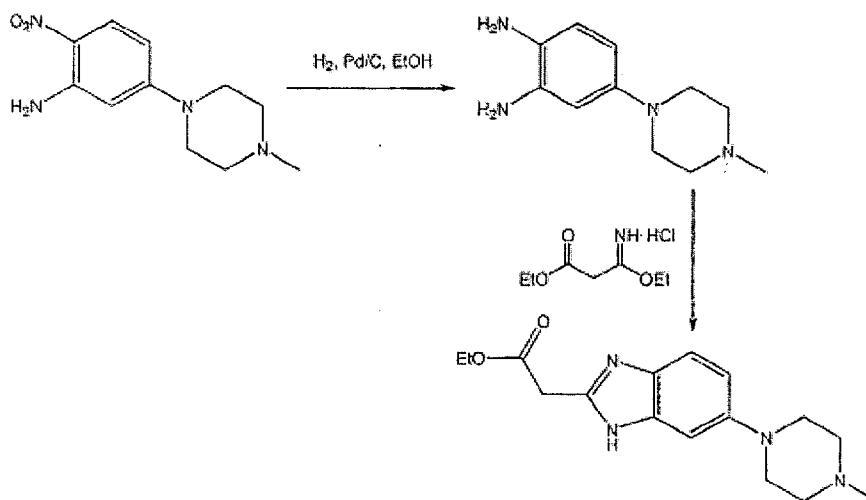
Procedimiento C

- 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

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 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 período de 1 hora mientras que la temperatura interna fue mantenida a 82°C ($\pm 30^\circ\text{C}$). Después que se completó la adición de agua, el calentamiento se suspendió y la mezcla de reacción se dejó enfriar durante un período 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 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.

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

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 burbujado 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 período 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 período 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.

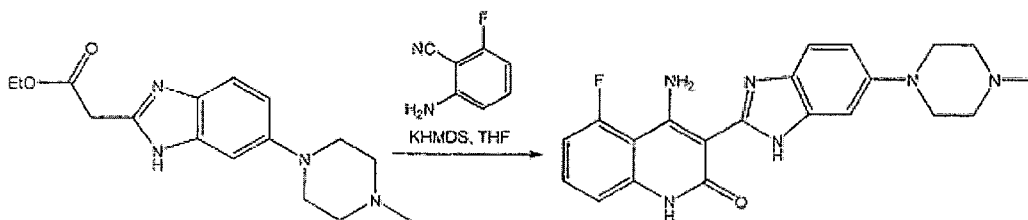
Una solución acuosa de NaOH 20% fue añadida lentamente con agitación rápida para llevar el pH a 9.2 (leer con pH-metro). La mezcla resultante fue entonces filtrada y secada, tal como se describió anteriormente. La alternativa del procedimiento de trabajo proporcionó el producto color canela claro a amarillo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

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

El [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético (120.7 gramos), que había sido previamente elaborado y secado hasta un
10 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
15 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
20 proceso de secado.

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

Procedimiento A



25

[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-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 añadió durante un período 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 período 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

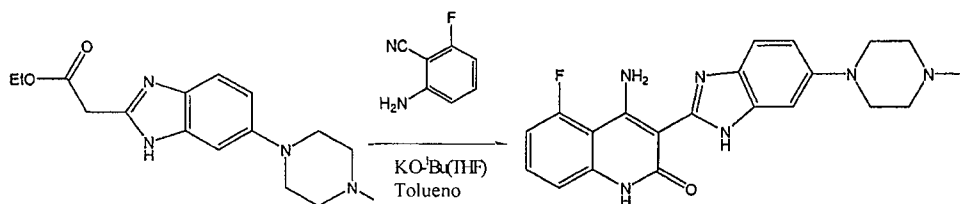
Un frasco cubierto de de 4 cuellos de 5000 mL fue equipado con un aparato de destilación al vacío, una sonda de temperatura, una entrada de gas N₂, un embudo de adición, y un agitador mecánico. El [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-etil éster de ácido acético (173.0 g de, 570 mmol) fue 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 disuelto, 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 período 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 período 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 período 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

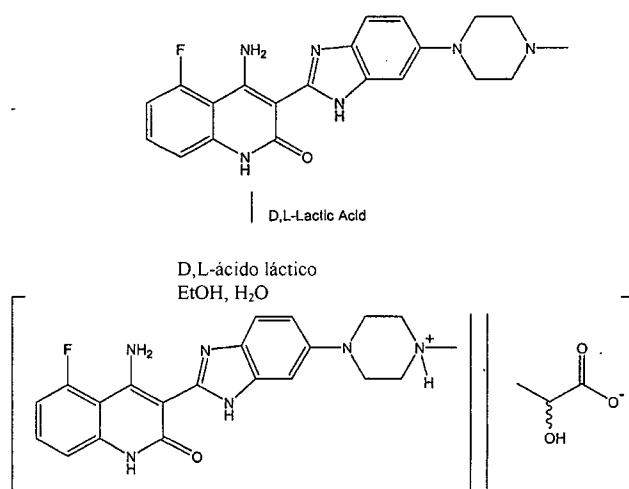
que la adición de t-butoxido de potasio fue completada, la reacción fue agitada a una temperatura interna de menos de 20 °C durante 30 minutos. La temperatura luego fue elevada a 25°C, y la reacción fue agitada, durante al menos 1 hora. La temperatura se elevó a 30 °C, y la reacción fue agitada, durante 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 período 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-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma A**



Un frasco cubierto de 3000 mL de 4 cuellos fue equipado con un 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-bencimidazol-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 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 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 período 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 período adicional de 90 minutos. La reacción fue enfriada a 0 °C durante un período 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 frío 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

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% Relativa	Humedad
Lactato	98.41	99.04	30°C/60% Relativa	Humedad
Base libre	97.77	98.23	40°C/70% Relativa	Humedad
Lactato	98.46	98.55	40°C/70% Relativa	Humedad
Bis-lactato	98.99	97.92	40°C/70% Relativa	Humedad

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

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 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

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 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

322

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,
- 15 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
- 25 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 de
- 30 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.

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 °C/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

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-bencimidazol-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 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 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 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 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-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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 5 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 10 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, 15 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-bencimidazol-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 25 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 30 química de la sal de lactato del compuesto de fórmula I en la Forma F.

B. Análisis de Rayos X de la Forma F.

23

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-quinolin-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,

2
3

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

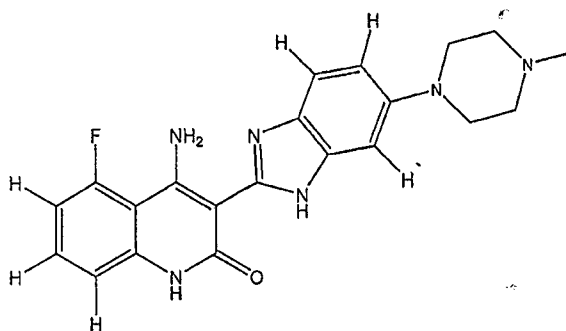
La solubilidad acuosa de la Forma I en el agua fue determinada a 23°C a 127 ± 10 mg/ml (equilibrio después de por lo menos 3 días a temperatura ambiente).

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

5

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.

10

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.

15

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

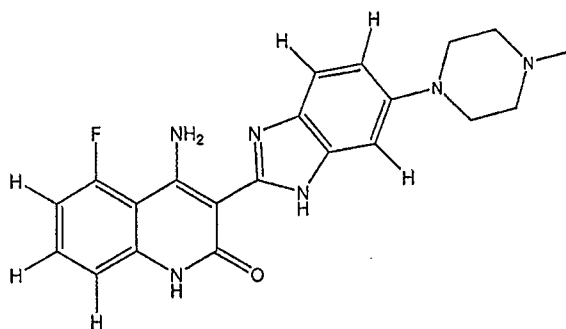
6. La formulación de la reivindicación 1 donde dicha sal de ácido láctico de fórmula I es una sal de ácido láctico monomérico.

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

20

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

862

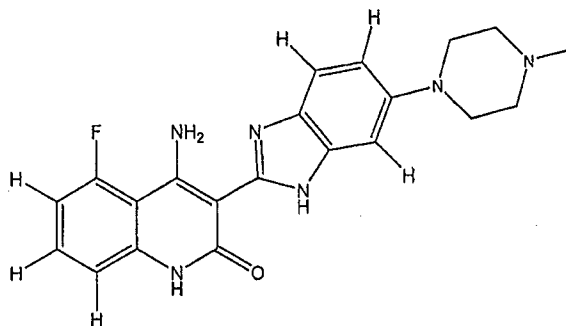


I

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 10. El método de la reivindicación 8 donde dicho paciente es un paciente con cáncer.
- 11 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 12. El método de la reivindicación 10 donde dicho paciente es un paciente refractario.
- 13 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 14. El método de la reivindicación 8 donde dicha formulación está en forma
- 20 sólida en el momento de la administración.
- 15 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

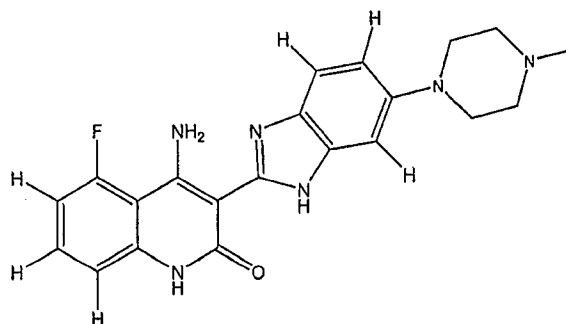
donde dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos x de muestras
5 en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ , a alrededor de 5.7° y alrededor de 25.9° .

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

18. La forma cristalina de la reivindicación 17 que tiene además un pico
10 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

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.

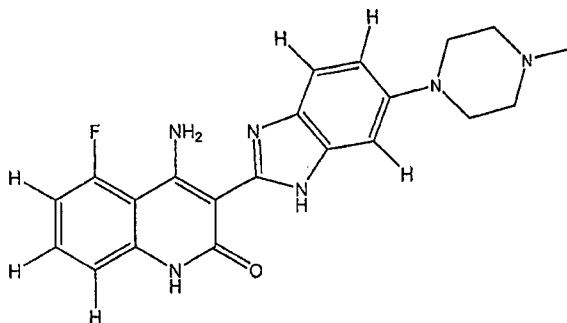
25. La composición de la reivindicación 24 donde al menos alrededor del 50% en peso de la sal de ácido láctico total del compuesto de fórmula I en dicha composición está presente como dicha forma de cristal.

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:



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

232

láctico 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 láctico 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 láctico 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
5 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
10 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.

257

SFE

FIGURA 1

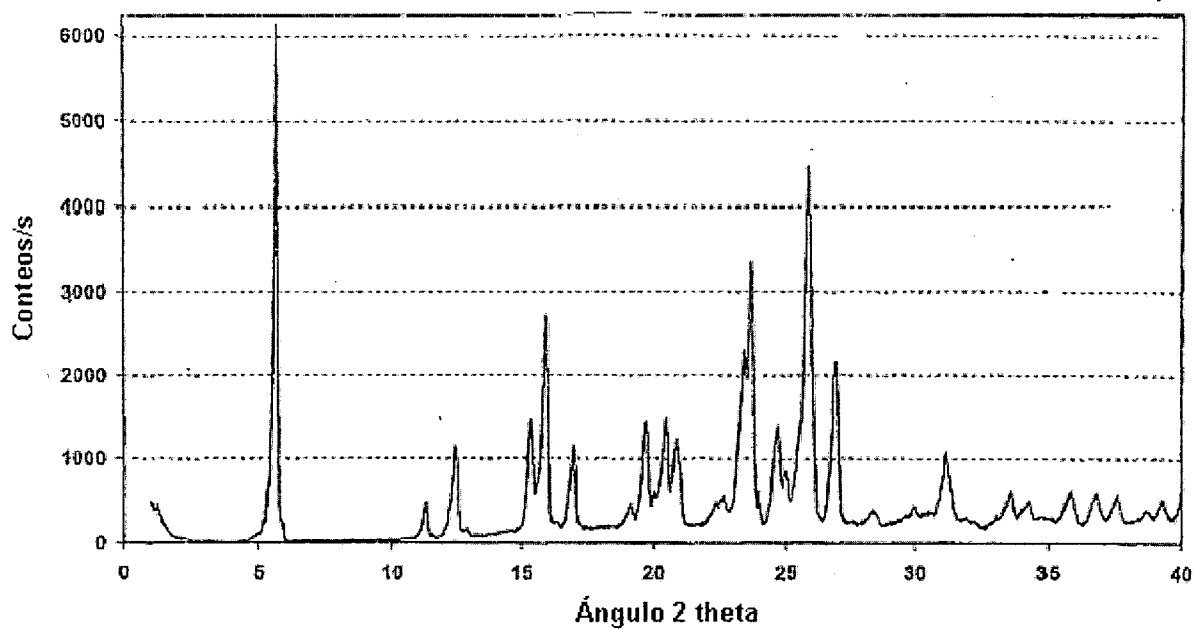


FIGURA 2

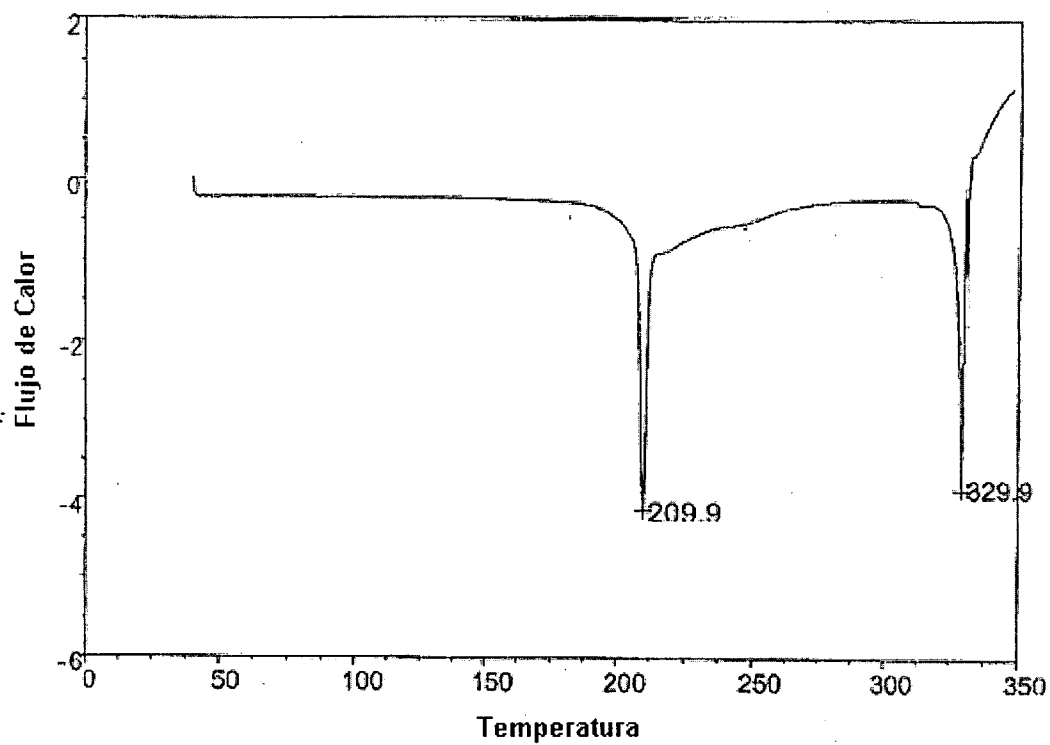
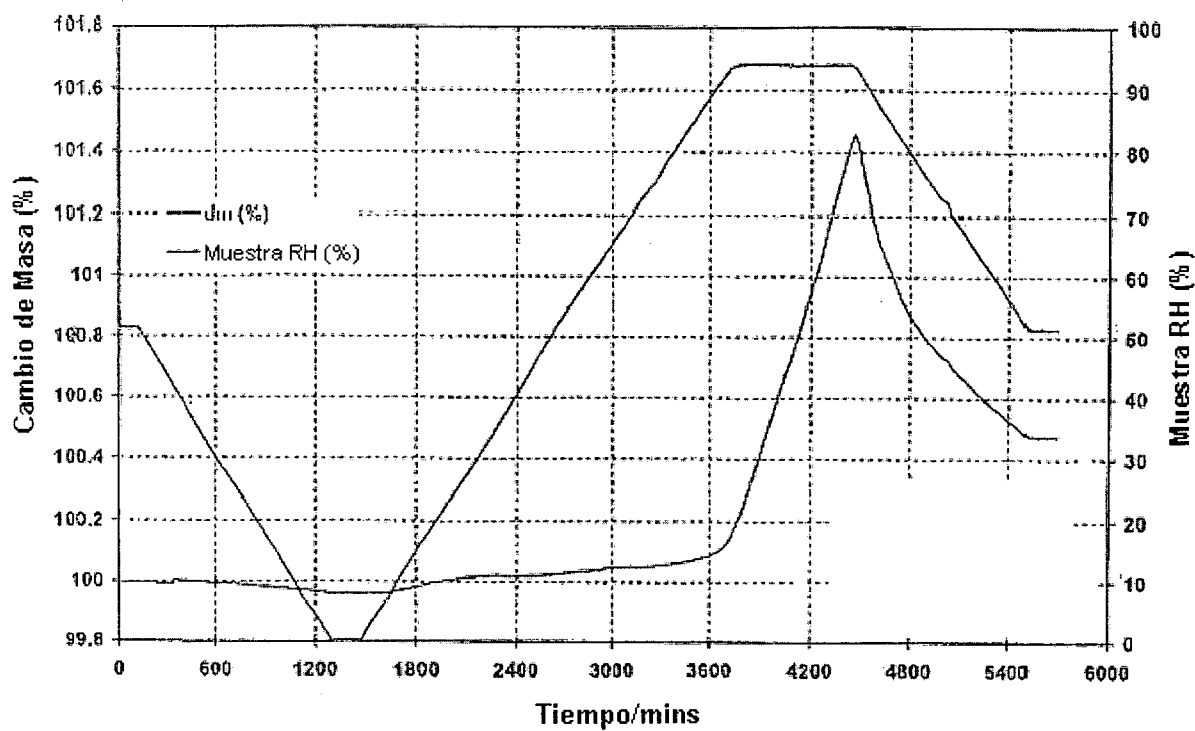


FIGURA 3



260

R42

FIGURA 4

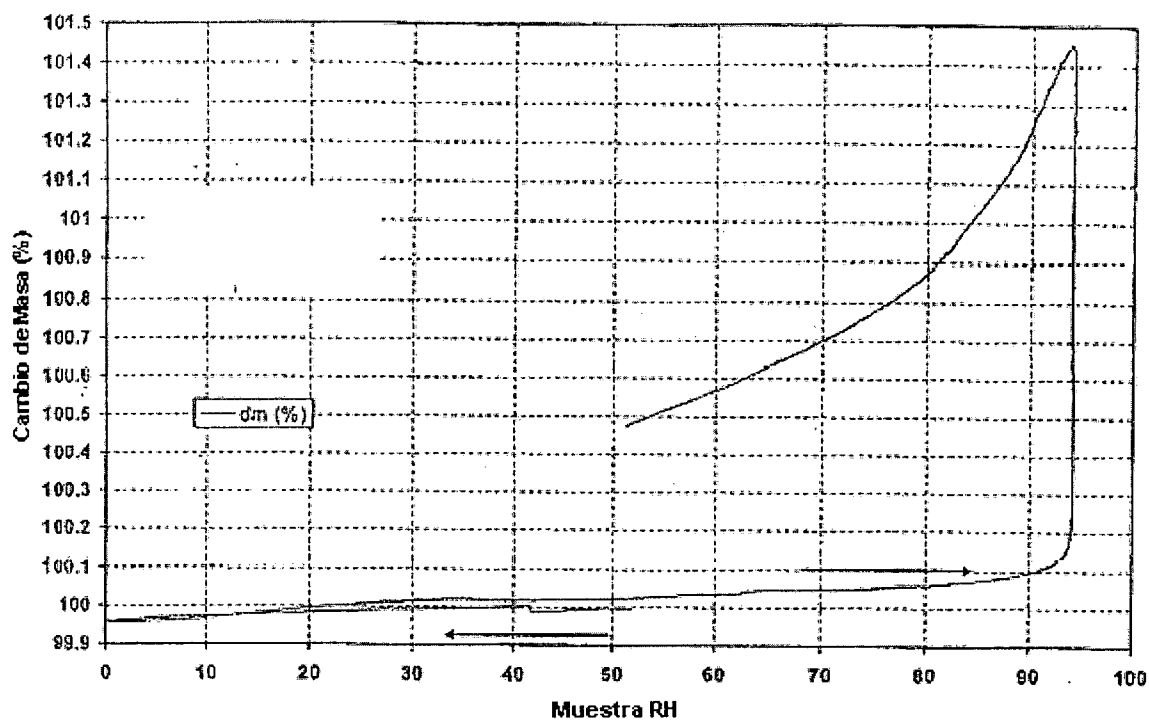


FIGURA 5

Patrón de Difracción de Rayos X de muestras en Polvo
de la Forma Amorfa

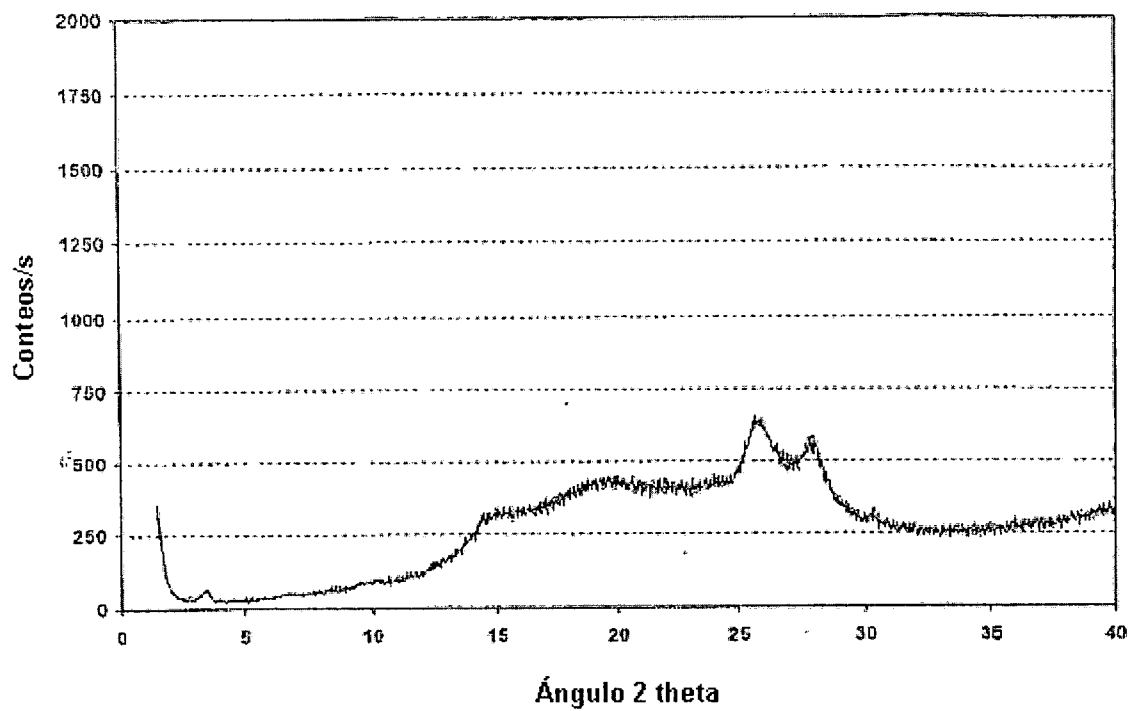


FIGURA 6

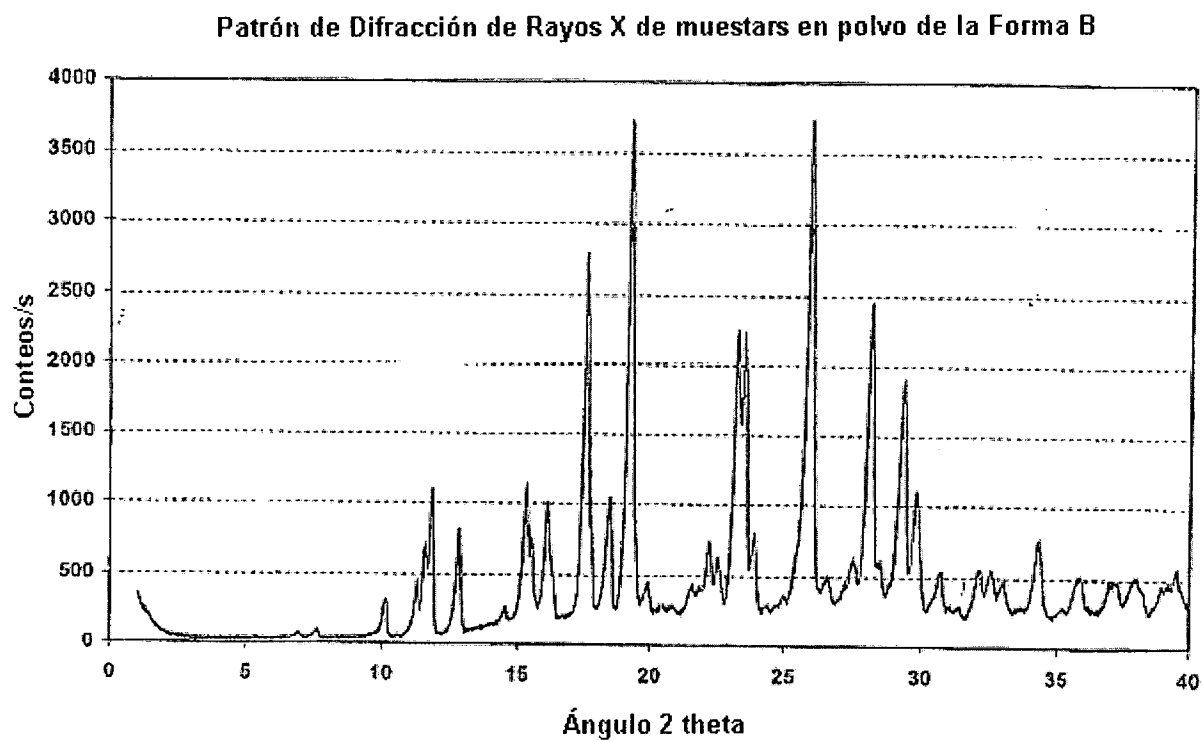
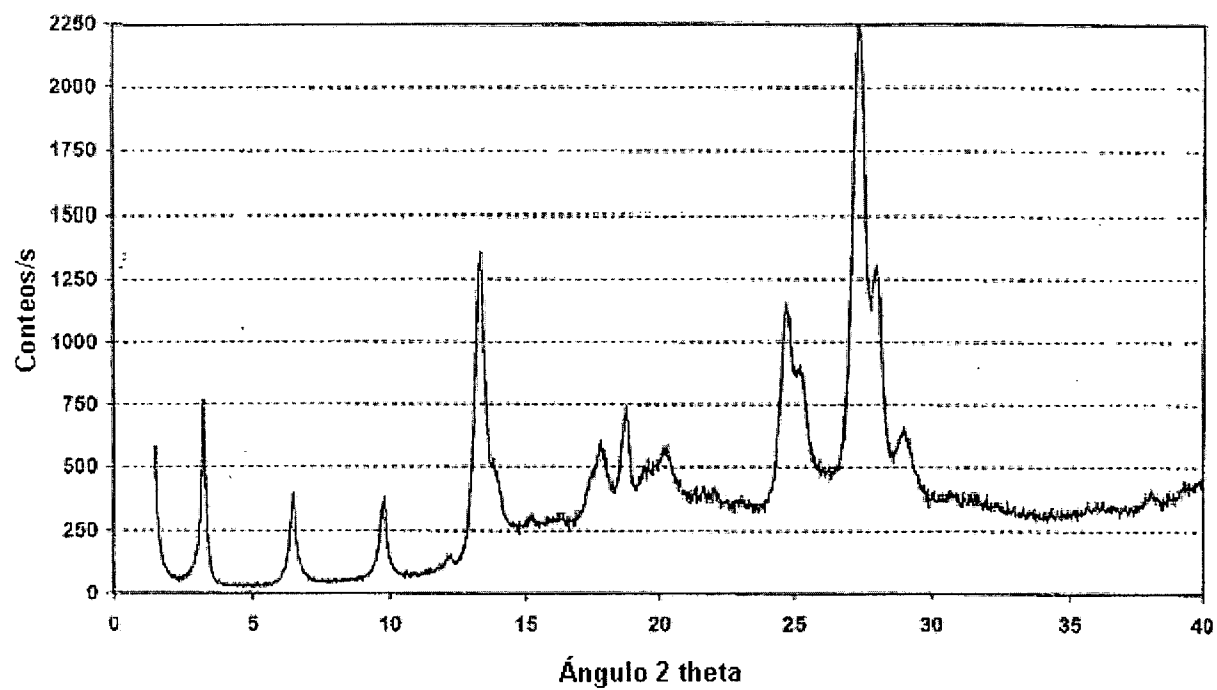


FIGURA 7

Patrón de Difracción de Rayos X de muestras en polvo de la Forma C



26A

26A

FIGURA 8

Patrón de Difracción de Rayos X de muestras en polvo de la Forma D

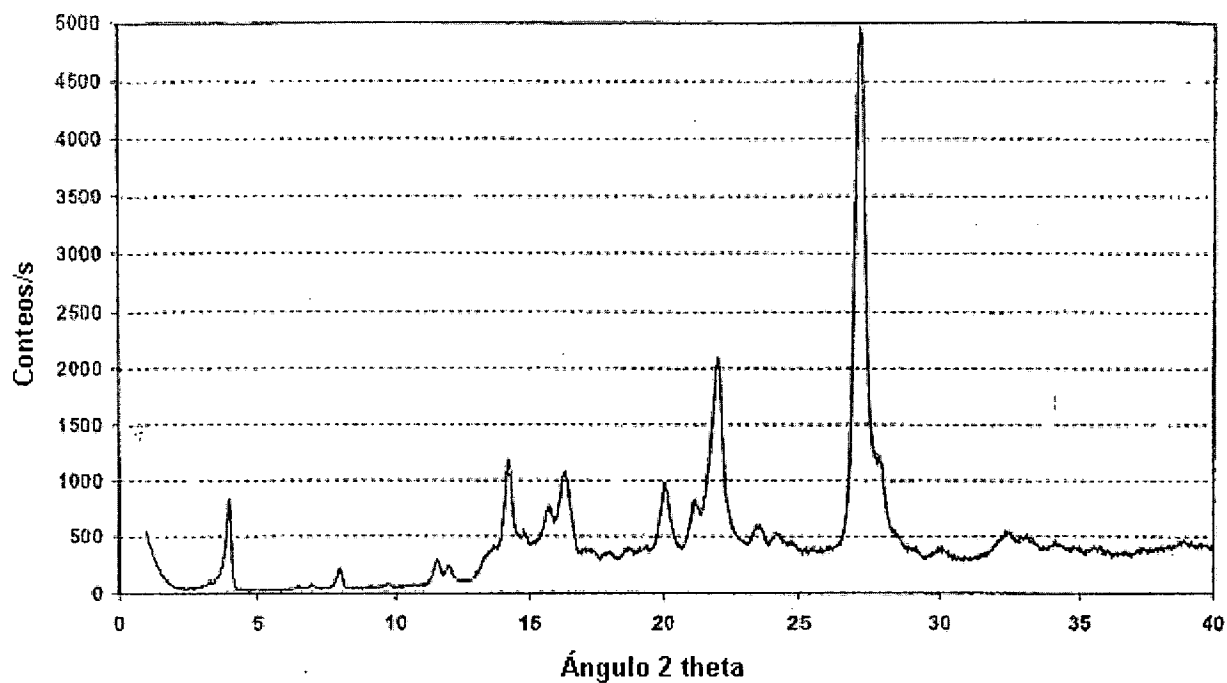


FIGURA 9

Patrón de Difracción de Rayos X de muestras en polvo de la Forma E

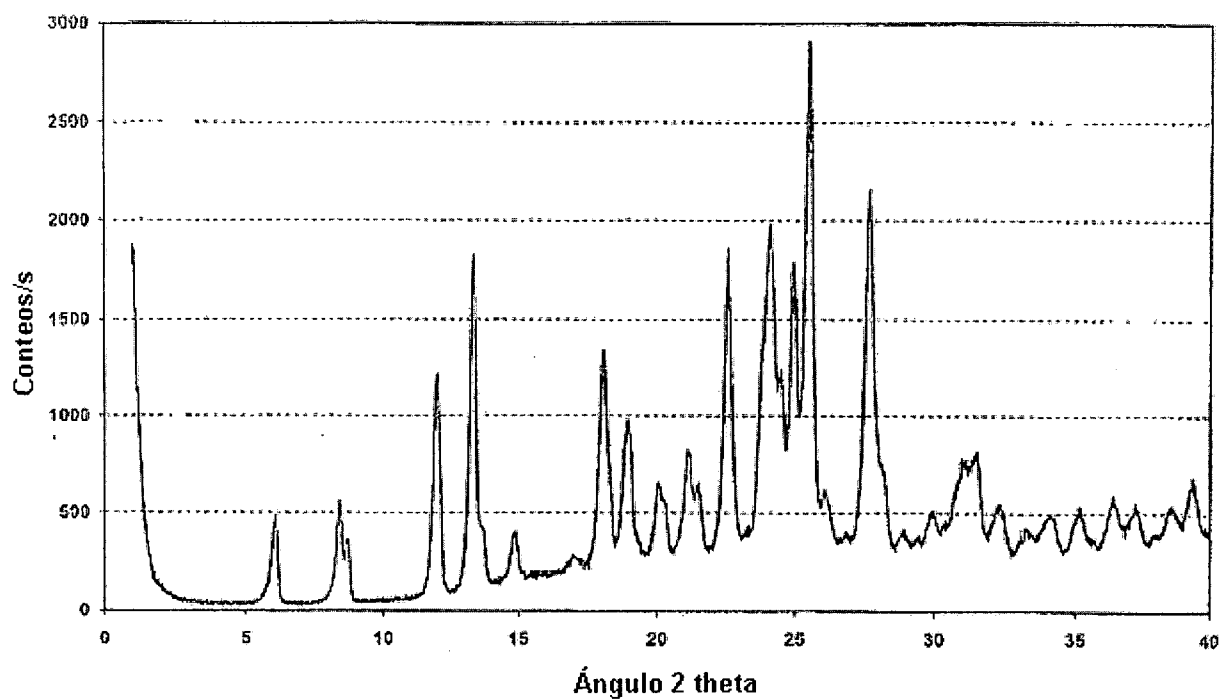


FIGURA 10

Patrón de Difracción de Rayos X de muestras en polvo del 1,4-Dioxano Hemisolvato

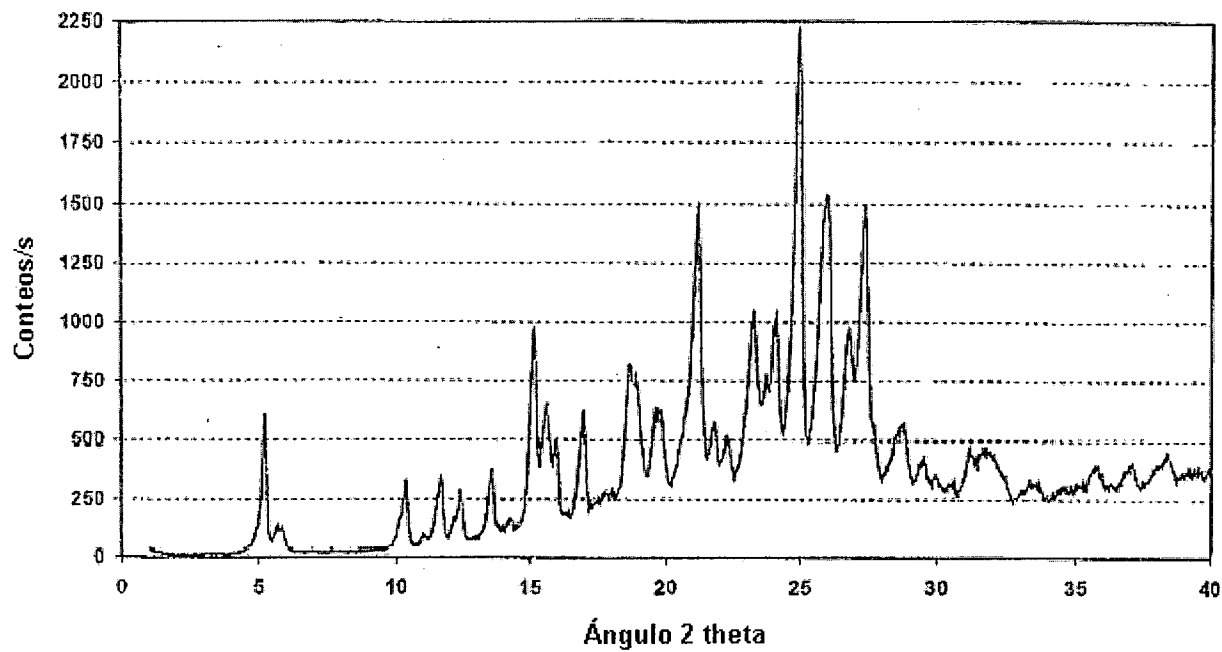


FIGURA 11

Patrón de Difracción de Rayos X de muestras en polvo del
Benceno Hemisolvato

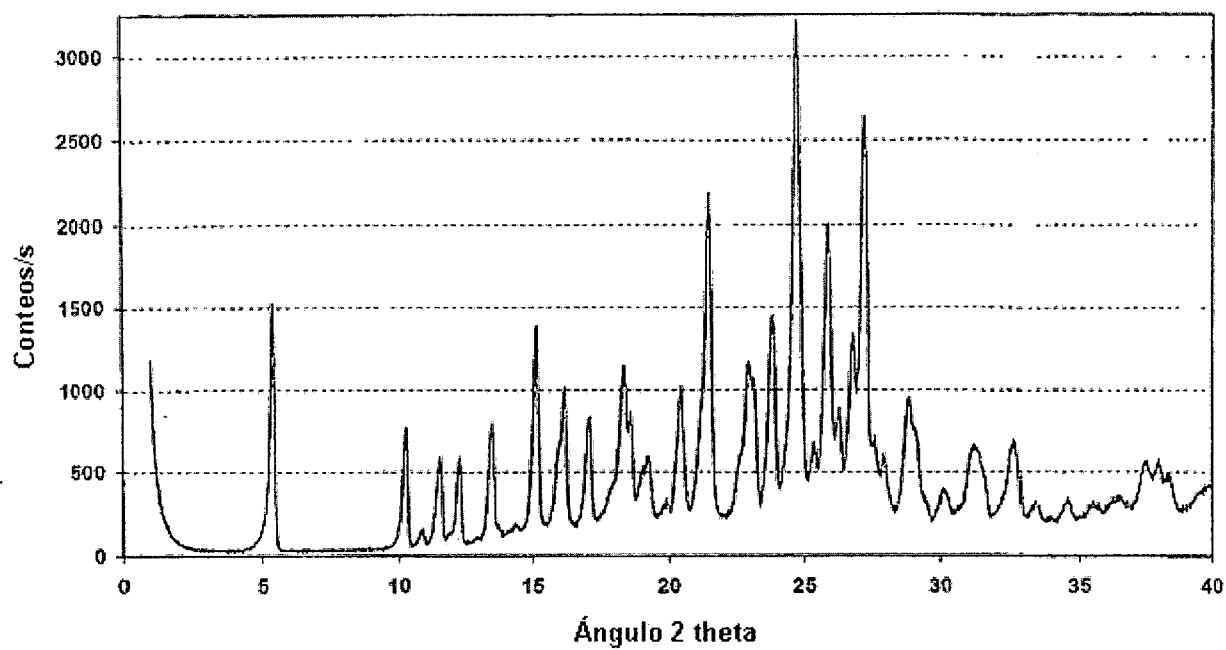


FIGURA 12

PXRD de la Forma Mesomórfica H

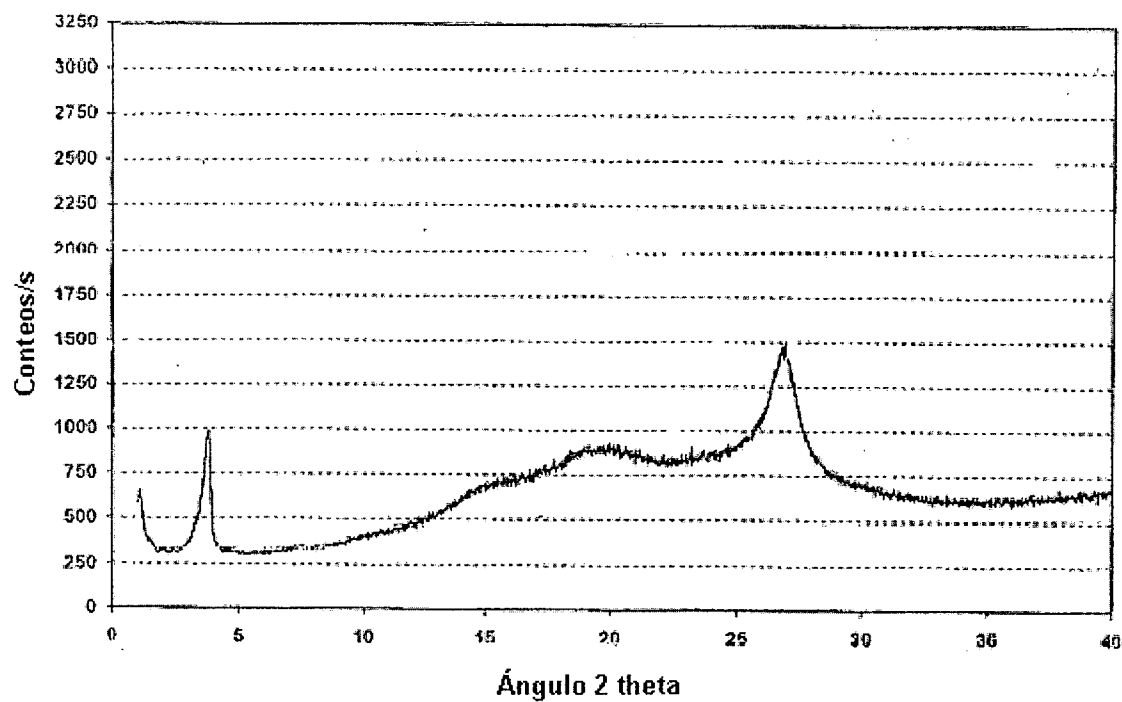
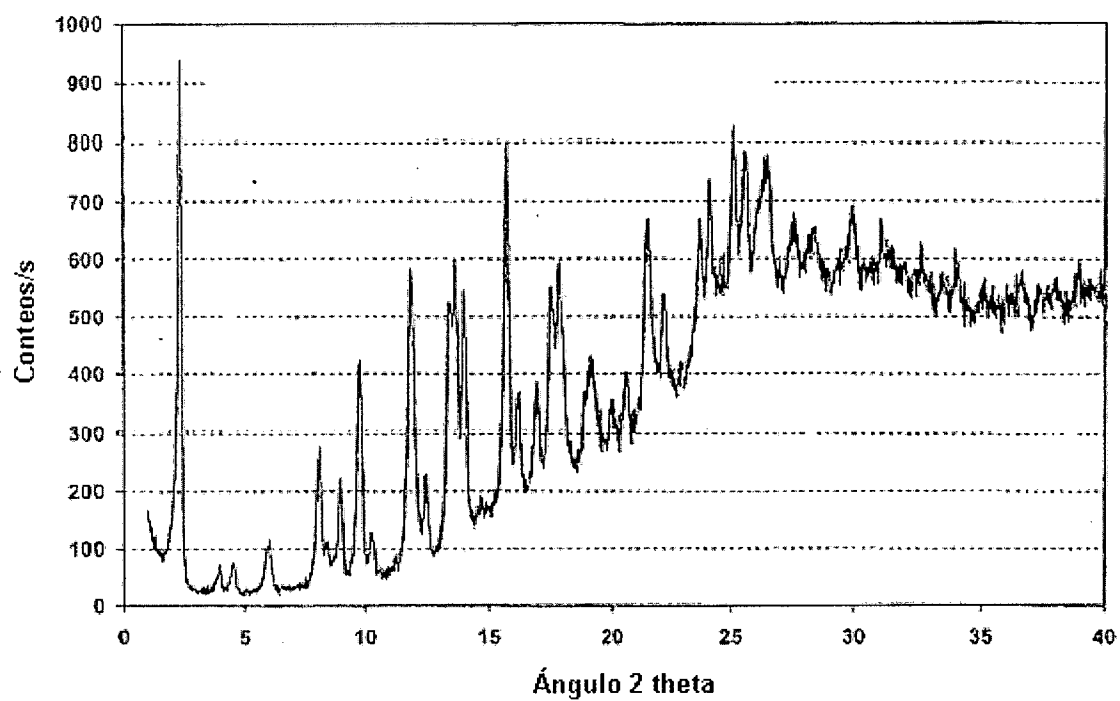


FIGURA 13

PXRD de la Forma I



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

270

28

Applicant's or agent's file reference CHIC0015-500	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2006/020296	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 May 2006 (23.05.2006)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23 May 2005 (23.05.2005)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☒ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☒ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 23 November 2007 (23.11.2007)
	Authorized officer Philippe Becamel e-mail: pt12.pct@wipo.int

271
PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/020296

International filing date (day/month/year)
23.05.2006

Priority date (day/month/year)
23.05.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/14 A61K31/496

Applicant
NOVARTIS AG

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Jeanjean, Fabien

Telephone No. +49 89 2399-2920



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/020296

272
20

Box No. I Basis of the opinion

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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/020296

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 8-14 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 8-14 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

274
International application No.
PCT/US2006/020296

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-38
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-38
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7, 15-38
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III.

Claims 8 to 14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1 Reference is made to the following document:

D1= WO2004043389

D2= "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Mino R. Caira, Topics in Current Chemistry, Vol. 198, Springer Verlag 1998

2 Novelty

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 38 appears to be not new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document): the preparation of the crystalline yellow lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (p. 52 ex. 7, p. 53). D1 provides for compositions which may be prepared by mixing one compound of D1 with pharmaceutically carriers, excipients, binders to treat a variety of disorders (p. 29, par. 68) and for injection, the pharmaceutical formulation may be a powder (p. 32, par. 74). The known compound of D1 selectively inhibits certain receptor tyrosine kinase (p. 19 par. 47). As the preparation of the known compound of D1 is the same as the crystalline form A of claim 16 of the present application, novelty cannot be acknowledged for the compound of claim 16.

The subject-matter of claim 16 and of the dependent claims 17 to 23 seems therefore not new. The compositions of claims 24 to 33 comprising the compound of claim 16 and the method of preparation of claim 38 are accordingly not new.

272

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christine, A.
Fish & Richardson P.C.
P.O. Box 1022
Minneapolis, MN 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 30 November 2007 (30.11.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference CHIC0015-500	
International application No. PCT/US2006/020296	International filing date (day/month/year) 23 May 2006 (23.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
Name and Address NOVARTIS AG 4560 Horton Street Emeryville, CA 94608 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☒ the nationality	☒ the residence	
Name and Address NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Baechler Francois e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 90

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 November 2006 (30.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/127926 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/020296

(22) International Filing Date: 23 May 2006 (23.05.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/683,999 23 May 2005 (23.05.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVAR-TIS AG [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OKHAMAFE, Augustus [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). CHOU, Joyce [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). GULLAPALLI, Rampurna [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). HARWOOD, Eric [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). RYCKMAN, David [US/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). ZHU, Shuguang [CA/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US). SHANG, Xiao [CA/US]; 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608 (US).

(74) Agent: STRAHER, Michael, P.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

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

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

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
18 January 2007

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

(54) Title: CRYSTALLINE AND OTHER FORMS OF 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METHYLPIPERAZIN-1-YL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-YL]-1H-QUINOLIN-2-ONE LACTIC ACID SALTS

(57) Abstract: The present invention relates to non-hydrate crystalline forms of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts, solid pharmaceutical formulations containing the same and methods of use. The present invention also relates to crystalline hydrates of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts, pharmaceutical formulations containing the same and methods of use related thereto. The present invention further relates to crystalline solvates of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salts.

WO 2006/127926 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

872
278

International application No
PCT/US2006/020296

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/496

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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

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

EP0-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/043389 A2 (CHIRON CORP [US]; MACHAJEWSKI TIMOTHY D [US]; HANNAH ALISON [US]; HARW) 27 May 2004 (2004-05-27) page 19, paragraph 47 page 29, paragraph 68 page 32, paragraph 74 page 52; example 7 page 53	1-38
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 165 ----- -/-	1-38

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2006

Date of mailing of the international search report

14/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/020296

279

268

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/046590 A2 (CHIRON CORP [US]; CAI SHAOPEI [US]; CHOU JOYCE [US]; HARWOOD ERIC [US]) 26 May 2005 (2005-05-26) page 76; claims 70,71 -----	1-38
P,X	WO 2005/082340 A2 (CHIRON CORP [US]; LEE SANG H [US]; HEISE CARLA C [US]) 9 September 2005 (2005-09-09) pages 132,133; claims 33,34 -----	1-38
P,X	US 2005/256157 A1 (GESNER THOMAS G [US] ET AL) 17 November 2005 (2005-11-17) page 203; claim 1 -----	1-38
P,X	US 2005/261307 A1 (CAI SHAOPEI [US] ET AL) 24 November 2005 (2005-11-24) pages 203,204; claims 23,28 -----	1-38
E	WO 2006/081445 A (CHIRON CORP [US]; LOPES DE MENEZES DANIEL [US]; HEISE CARLA [US]; XIN) 3 August 2006 (2006-08-03) page 89; claims 24,26 -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

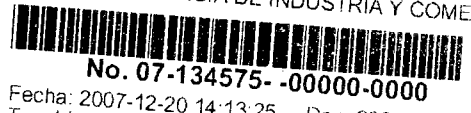
Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/020296

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004043389	A2	27-05-2004	AU	2003290699 A1		03-06-2004
			BR	0316229 A		04-10-2005
			CA	2501932 A1		27-05-2004
			EP	1565187 A2		24-08-2005
			JP	2006511616 T		06-04-2006
			MX	PA05004754 A		02-08-2005
WO 2005046590	A2	26-05-2005	AU	2004288692 A1		26-05-2005
			AU	2004288709 A1		26-05-2005
			AU	2004289672 A1		26-05-2005
			CA	2543820 A1		26-05-2005
			CA	2544186 A1		26-05-2005
			CA	2544492 A1		26-05-2005
			EP	1692085 A2		23-08-2006
			EP	1682529 A2		26-07-2006
			EP	1699421 A2		13-09-2006
			MX	PA06004194 A		28-06-2006
			WO	2005046589 A2		26-05-2005
			WO	2005047244 A2		26-05-2005
WO 2005082340	A2	09-09-2005	AU	2005216904 A1		09-09-2005
			CA	2556872 A1		09-09-2005
US 2005256157	A1	17-11-2005	NONE			
US 2005261307	A1	24-11-2005	NONE			
WO 2006081445	A	03-08-2006	NONE			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575-00000-0000
Fecha: 2007-12-20 14:13:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 269



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nova Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

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