CSA055597

PCT

Organización y Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

09-106547

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE CINASA RAF

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 29 de Septiembre de 2009

P2009/000151

No pago Excelsa
Fa. 02-10-2009

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-106547- -00000-0000
Fecha: 2009-09-29 16:02:05 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

PETITORIO - FORMULAR... DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000151**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** NOVARTIS AG **Dirección:** Lichtstrasse 35, CH-4056 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.** [X] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** 79782747Bta **TP** 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre: 1)** Ahmad HASHASH, **2)** Kangwen L. LIN, **3)** August O. OKHAMAFE **Dirección: 1)** 3 Jib Court, Pleasant Hill, CA 94523 E.U.A. **2)** 1266 Valdez Way, Fremont, CA 94539 E.U.A. **3)** 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, CA 94521 E.U.A. **Nacionalidad o Domicilio:** Estadounidenses	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/055227 Fecha Febrero 28, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/140850 Fecha Noviembre 20, 2008

(6) **Título (54)** **FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE CINASA RAF**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, A61P 35/00 A61K 31/4439

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Marzo 2, 2007	60/904,455

(9) **Comprobante de pago No.** 09- _____ **Fecha** 29 de Septiembre 2009

(10) **ANEXOS**

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[x]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[x]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-066.177
[X]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	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.
[x]	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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 73,295
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-106547- -00000-0000

Fecha: 2009-09-29 16:02:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800085	29/09/2009	4,392,000.00

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

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

69.151

Caso de Patente: 52080

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Ahmad HASHASH, 3 Jib court, Pleasant HILL, California 94523 Estados Unidos de America, domiciliado en Estados Unidos de América
2. Kangwen L. LIN, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 Estados Unidos de America, domiciliado en Estados Unidos de America.
3. Augustus O. OKHAMAFE, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 Estados Unidos de Amerca, domiciliado en Estados Unidos de America.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo (Novartis AG, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

FORMAS SOLIDAS DE UN INHIBIDOR RFA QUINASA

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20___ y de acuerdo con la Solicitud número_____* y/o archivada bajo el número **PCT**____, (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el **02 de marzo de 2007** y de acuerdo con las solicitud número **60/904.455**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

M. URICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1988

5

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 28 de enero de 2008.

Ahmad HASHASH (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de California)
Condado de Canta Costa) s.s.:

El 128 de enero de 2008, personalmente compareció ante mi Ahmad HASHASH, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello) (firmado: LISA Y. MAK)
Comision No.1514687
Notario Público de California
Mi comisión vence el 20 de Sept de 2008

MAIR DE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1989

Caso de Patente: 52080

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Ahmad HASHASH, 3 Jib court, Pleasant HILL, California 94523 Estados Unidos de America, domiciliado en Estados Unidos de América
2. Kangwen L. LIN, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 Estados Unidos de America, domiciliado en Estados Unidos de America.
3. Augustus O. OKHAMAFE, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 Estados Unidos de Amerca, domiciliado en Estados Unidos de America.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo (Novartis AG, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

FORMAS SOLIDAS DE UN INHIBIDOR RAF QUINASA

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20___ y de acuerdo con la Solicitud número_____* y/o archivada bajo el número **PCT** ____, (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el **02 de marzo de 2007** y de acuerdo con las solicitud número **60/904.455**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

MAURICE L. PEGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL ESPAÑOL - INGLES

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 22 de marzo de 2008.

Kangwen L. LIN (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de California)
Condado de Alameda) s.s.:

El 22 de marzo de 2008, personalmente compareció ante mi Kangwen L. LIN conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: RUTA CHAUDHARI)
Comision No.1539277
Notario Público de California
Mi comisión vence el 28 de enero de 2009

Caso de Patente: 52080

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Ahmad HASHASH, 3 Jib court, Pleasant HILL, California 94523 Estados Unidos de America, domiciliado en Estados Unidos de América
2. Kangwen L. LIN, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 Estados Unidos de America, domiciliado en Estados Unidos de America.
3. Augustus O. OKHAMAFE, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 Estados Unidos de Amerca, domiciliado en Estados Unidos de America.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo (Novartis AG, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

FORMAS SOLIDAS DE UN INHIBIDOR RAF QUINASA

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20___ y de acuerdo con la Solicitud número_____* y/o archivada bajo el número **PCT**____, (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el **02 de marzo de 2007** y de acuerdo con las solicitud número **60/904.455**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

MAURICIO HERRERO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. M. INDUSTRIA 1790 - 1989

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 24 de febrero de 2008.

Augustus O. OKHAMAFE (firma ilegible) L.S.

RECONOCIMIENTO

Estado de California)
Condado de Marin) s.s.:

El 24 de enero de 2008, personalmente compareció ante mi Augustus O. OKHAMAFE conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: VERONICA WONG)
Comision No.1784600
Notario Público de California
Condado de Marin
Mi comisión vence el 11 de diciembre de 2011

MAGDALENA LEREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. M. JUSTICIA 179[illegible] 1989

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, El firmante Notario Civil, de Basilea Suiza, Dr. Matthias Staehelin, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este 11 de agosto de 2009

Dr. M. Staehelin
Notario
Leg. Prot. 2229/2009

TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLÉS

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: Dr. M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 12 DE AGOSTO DE 2009
7. POR: LA CANCILLERÌA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 5790/11149
9. SELLO: DE LA CANCILLERÌA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
    Hanna Lauener

MAURICE UREÑO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES

09/151 -1016
CO

(joint) Patent Case 52080

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. **Ahmad HASHASH, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523 USA, citizen of USA**
2. **Kangwen L. LIN, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 USA, citizen of USA**
3. **Augustus O. OKHAMAFE, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 USA, citizen of USA**

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SOLID FORMS OF A RAF KINASE INHIBITOR

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20___ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/_____ on _____ , 20____ and accorded International Patent Application Number PCT/_____*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **02 March 2007** and accorded Application Number **60/904,455** (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and

(joint) **Patent Case 52080**

procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 28 day of January, 2008.

Ahmad Hashash L.S.

Ahmad HASHASH

ACKNOWLEDGEMENT

State of California)
) s.s.:
County of Contra Costa)

On this 28 day of Jan., 2008, personally appeared before me Ahmad HASHASH to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Lisa Y. Mak
Notary Public

LISA Y. MAK
COMM. #1514687
Notary Public - California
Contra Costa County
My Comm. Expires Sep. 20, 2008

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
Kangwen L. LIN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Kangwen L. LIN to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
Augustus O. OKHAMAFE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Augustus O. OKHAMAFE to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

(joint) Patent Case 52080

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. **Ahmad HASHASH, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523 USA, citizen of USA**
2. **Kangwen L. LIN, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 USA, citizen of USA**
3. **Augustus O. OKHAMAFE, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 USA, citizen of USA**

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SOLID FORMS OF A RAF KINASE INHIBITOR

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20___ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/_____ on _____ , 20____ and accorded International Patent Application Number PCT/_____*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **02 March 2007** and accorded Application Number **60/904,455** (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and

(joint) **Patent Case 52080**

procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

Ahmad HASHASH

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Ahmad HASHASH to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____

Notary Public

(joint) **Patent Case 52080**

Executed this 22nd day of March, 2008.

_____ L.S.
Kangwen L. LIN

ACKNOWLEDGEMENT

State of California)
) s.s.:
County of Alameda)

On this 22nd day of March, 2008, personally appeared before me Kangwen L. LIN to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

RUTA CHAUDHARI
COMM. # 1539277
NOTARY PUBLIC - CALIFORNIA
COUNTY OF ALAMEDA
MY COMM. EXP. JAN. 26, 2009

Ruta Chaudhari
Notary Public

Executed this 22nd day of March, 2008.

_____ L.S.
Augustus O. OKHAMAFE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Augustus O. OKHAMAFE to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

(joint)

Patent Case 52080

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. **Ahmad HASHASH, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523 USA, citizen of USA**
2. **Kangwen L. LIN, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 USA, citizen of USA**
3. **Augustus O. OKHAMAFE, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 USA, citizen of USA**

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SOLID FORMS OF A RAF KINASE INHIBITOR

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20___ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/_____ on _____ , 20____ and accorded International Patent Application Number PCT/_____*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **02 March 2007** and accorded Application Number **60/904,455** (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and

(joint) **Patent Case 52080**

procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
Ahmad HASHASH

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Ahmad HASHASH to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

(joint)

Patent Case 52080

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.
Kangwen L. LIN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Kangwen L. LIN to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

_____
Notary Public

Executed this 24th day of January, 2008.

Augustus Okhamafe L.S.
Augustus O. OKHAMAFE

ACKNOWLEDGEMENT

State of CALIFORNIA)
) s.s.:
County of MARIN)

On this 24th day of JANUARY, 2008, personally appeared before me Augustus O. OKHAMAFE to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that ~~(s)~~he executed the same of his ~~(her)~~ own free will for the purpose set forth.

(Seal)

V. Wong
_____
Notary Public

VERONICA WONG
Commission # 1784600
Notary Public - California
Marin County
My Comm. Expires Dec 11, 2011

21

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the documents attached heretofore are true and authentic photocopies of the original documents.

BASEL, Switzerland, this 11th (eleventh) day of August 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 2229 /2009

APOSTILLE

(Hague Convention October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by Dr. iur. M. Staehelin
3. in his/her function as notary public
4. and certified by the seal of the above-named

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 12. Aug. 2009
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. 5790/11149
9. Seal/stamp: 10. Signature:

H. Lauener

Hanna Lauener

STATE CHANCERY * BASEL-CITY *

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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

Traductor
JORGE E. SIER
Licencia 376 - 195

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 O
JORGE E. SIERR
Licencia 376 - 199

24

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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

Traductor O
JORGE E. SIERR
Licencia 376 - 199

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Ola
J. Ian Raisbe
Ana María Fr
Juan Guillermo Mo
Natalia Cas

Zayde Chal
Jacqueline Chapa
José Luis Londo
Felipe Mend
Simón Sali

Of Cou
Guillermo Chal
Graciela M

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

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:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

96

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)

M. Staehelin Notar

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

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

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified 30. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. .....
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/140850 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/055227

(22) International Filing Date:
28 February 2008 (28.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/904,455 2 March 2007 (02.03.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HASHASH, Ahmad** [US/US]; 3 Jib Court, Pleasant Hill, CA 94523 (US). **LIN, Kangwen, L.** [US/US]; 1266 Valdez Way, Fremont, CA 94539 (US). **OKHAMAFE, Augustus, O.** [US/US]; 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, CA 94521 (US).

(74) Agent: **HOUGHTON, Gregory, C.**; Novartis Pharma AG, Patent Department, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(54) Title: SOLID FORMS OF A RAF KINASE INHIBITOR

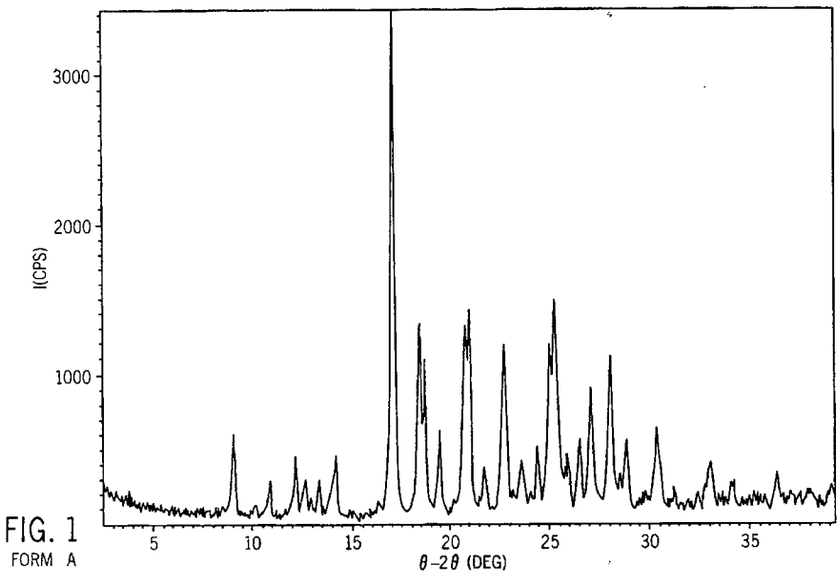


FIG. 1
FORM A

(57) Abstract: The present invention is directed to solid forms of the Raf kinase inhibitor 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, as well as compositions thereof and uses of the same.

WO 2008/140850 A1

SOLID FORMS OF A RAF KINASE INHIBITOR

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to solid forms of the Raf kinase inhibitor 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, as well as compositions thereof and uses of the same.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Kinases known to be associated with tumorigenesis include the Raf serine/threonine kinases and the receptor tyrosine kinases (RTKs).

The Raf serine/threonine kinases are essential components of the Ras/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) signaling module that controls a complex transcriptional program in response to external cellular stimuli. Raf genes code for highly conserved serine-threonine-specific protein kinases which are known to bind to the ras oncogene. They are part of a signal transduction pathway believed to consist of receptor tyrosine kinases, p21 ras, Raf protein kinases, Mek1 (ERK activator or MAPKK) kinases and ERK (MAPK) kinases, which ultimately phosphorylate transcription factors. In this pathway Raf kinases are activated by Ras and phosphorylate and activate two isoforms of Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase (called Mek1 and Mek2), that are dual specificity threonine/tyrosine kinases. Both Mek isoforms activate Mitogen Activated Kinases 1 and 2 (MAPK, also called Extracellular Ligand Regulated Kinase 1 and 2 or Erk1 and Erk2). The MAPKs phosphorylate many substrates including transcription factors and in so doing set up their transcriptional program. Raf kinase participation in the Ras/MAPK pathway influences and regulates many cellular functions such as proliferation, differentiation, survival, oncogenic transformation and apoptosis.

Both the essential role and the position of Raf in many signaling pathways have been demonstrated from studies using deregulated and dominant inhibitory Raf mutants in mammalian cells as well as from studies employing biochemical and genetic techniques of model organisms. In many cases, the activation of Raf by receptors that stimulate cellular tyrosine phosphorylation is dependent on the activity of Ras, indicating that Ras functions upstream of Raf. Upon activation, Raf-1 then phosphorylates and activates Mek1, resulting

in the propagation of the signal to downstream effectors, such as MAPK (mitogen-activated protein kinase; Crews et al., 1993, *Cell* 74:215). The Raf serine/threonine kinases are considered to be the primary Ras effectors involved in the proliferation of animal cells (Avruch et al., 1994, *Trends Biochem. Sci.* 19:279).

Raf kinase has three distinct isoforms, Raf-1 (c-Raf), A-Raf, and B-Raf, distinguished by their ability to interact with Ras, to activate MAPK kinase pathway, tissue distribution and sub-cellular localization (Marias et al., *Biochem. J. 351*:289-305, 2000; Weber et al., *Oncogene 19*:169-176, 2000; Pritchard et al., *Mol. Cell. Biol. 15*:6430-6442, 1995). Activating mutation of one of the Ras genes can be seen in about 20% of all tumors and the Ras/Raf/MEK/ERK pathway is activated in about 30% of all tumors (Bos et al., *Cancer Res.* 49:4682-4689, 1989; Hoshino et al., *Oncogene* 18:813-822, 1999). Recent studies have shown that B-Raf mutation in the skin nevi is a critical step in the initiation of melanocytic neoplasia (Pollock et al., *Nature Genetics* 25: 1-2, 2002). Furthermore, most recent studies have disclosed that activating mutation in the kinase domain of B-Raf occurs in about 66% of melanomas, 12% of colon carcinoma and 14% of liver cancer (Davies et al., *Nature* 417:949-954, 2002; Yuen et al., *Cancer Research* 62:6451-6455, 2002; Brose et al., *Cancer Research* 62:6997-7000, 2002).

Melanoma, which continues to represent a significant unmet medical need, is a complex multigenic disease with a poor prognosis, especially in the advanced metastatic state. Activating somatic mutations in the B-Raf proto-oncogene have recently been discovered in a variety of malignancies, and most frequently in melanoma. Approximately 70% of melanoma express a mutated and activated form of B-Raf (V600E), making it an excellent target for drug development. Furthermore, another 10-15% of melanomas express mutant N-Ras, further demonstrating the importance of the MAPK pathway in the growth and survival of melanoma cells.

Inhibitors of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway at the level of Raf kinases can potentially be effective as therapeutic agents against tumors with over-expressed or mutated receptor tyrosine kinases, activated intracellular tyrosine kinases, tumors with aberrantly expressed Grb2 (an adapter protein that allows stimulation of Ras by the Sos exchange factor) as well as tumors harboring activating mutations of Raf itself. In the early clinical trials inhibitors of Raf-1 kinase that also inhibit B-Raf have shown promise as therapeutic agents in cancer therapy (Crump, *Current Pharmaceutical Design* **8**:2243-2248, 2002; Sebastien et al., *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253, 2002).

Disruption of Raf expression in cell lines through the application of RNA antisense technology has been shown to suppress both Ras and Raf-mediated tumorigenicity (Kolch et al., *Nature 349*:416-428, 1991; Monia et al., *Nature Medicine* 2(6):668-675, 1996). It has also been shown that the administration of deactivating antibodies against Raf kinase or the co-expression of dominant negative Raf kinase or dominant negative MEK, the substrate of Raf kinase, leads to the reversion of transformed cells to the normal growth phenotype (see Daum et al., *Trends Biochem. Sci* 1994, 19:474-80; Fridman et al. *J. Biol. Chem.* 1994, 269:30105-8).

Several Raf kinase inhibitors have been described as exhibiting efficacy in inhibiting tumor cell proliferation *in vitro* and/or *in vivo* assays (see, *e.g.*, U.S. Pat. Nos. 6,391,636, 6,358,932, 6,037,136, 5,717,100, 6,458,813, 6,204,467, and 6,268,391). Other patents and patent applications suggest the use of Raf kinase inhibitors for treating leukemia (see, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 6,268,391, and 6,204,467, and published U.S. Patent Application Nos. 20020137774; 20020082192; 20010016194; and 20010006975), or for treating breast cancer (see, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 6,358,932, 5,717,100, 6,458,813, 6,268,391, and 6,204,467, and published U.S. Patent Application No. 20010014679).

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 inhibit 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*).

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 VEGFR1 (FLT-1), VEGFR2 (KDR (human), Flk-1 (mouse)), and VEGFR3 (FLT-4) (Shibuya, M. et al., *Oncogene 5*:519-525, 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, 1997).

VEGF is known to specifically bind to RTKs including FLT-1 and Flk-1 (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., *Endocrinol. Rev. 18*:4-25, 1997; Leung, D. et al., *Science 246*:1306-1309, 1989; Plouet, J. et al., *EMBO J 8*:3801-3806, 1989).

Studies in various cultured endothelial cell systems have established that VEGFR2 mediates the majority of downstream effects of VEGF in angiogenesis (Wey S. et al., *Clinical Advances in Hematology and Oncology, 2*:37-45, 2004). VEGFR2 mediated proliferation of endothelial cells is believed to involve activation of the Ras/Raf/Mek/Erk pathway (Veikkola T. et al., *Cancer Res 60*:203-212, 2000). VEGFR2 expression has been observed in melanoma, breast cancer, bladder cancer, lung cancer, thyroid cancer, prostate cancer, and ovarian cancer (see Wey et al., supra). Neutralizing monoclonal antibodies to VEGFR2 (KDR) have been shown to be efficacious in blocking tumor angiogenesis (see Kim et al., *Nature 362*:841, 1993; Rockwell et al., *Mol. Cell Differ. 3*:315, 1995). 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 compounds which inhibit or retard angiogenesis and inhibit VEGF-RTK.

Platelet derived growth factor receptor kinase (PDGFR) is another type of RTK. PDGF expression has been shown in a number of different solid tumors, from glioblastomas and osteosarcoma to prostate carcinomas. In these various tumor types, the biological role of PDGF signaling can vary from autocrine stimulation of cancer cell growth to more subtle paracrine interactions involving adjacent stroma and angiogenesis. PDGF interacts with tyrosine kinases receptors PDGFRα and PDGFRβ. Therefore, inhibiting the PDGFR kinase activity with small molecules is expected to interfere with tumor growth and angiogenesis.

The fibroblast growth factor receptor kinases (FGFRs) represent another type of RTKs. The fibroblast growth factors are a family of polypeptide growth factors involved in a variety of activities, including mitogenesis, angiogenesis, and wound healing. They comprise a family of related but individually distinct tyrosine kinase receptors containing an extracellular domain with either 2 or 3 immunoglobulin (Ig)-like domains, a transmembrane domain, and a cytoplasmic tyrosine kinase domain. The fibroblast growth factor receptors that have been identified include FGFR1 (Ruta, M et al, *Oncogene* 3:9-15, 1988); FGFR2 (Dionne, C et al., *Cytogenet. Cell Genet.* 60:34-36, 1992); FGFR3 (Keegan, K et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 88:1095-1099, 1991); and FGFR4 (Partanen, J et al., *EMBO J.* 10:1347-1354, 1991).

The role of the fibroblast growth factor receptors, particularly FGFR3, in cancer has been illuminated. Dysregulation of oncogenes by translocation to the immunoglobulin heavy chain (IgH) locus on 14q32 is a seminal event in the pathogenesis of B-cell tumors. In multiple myeloma, translocations to the IgH locus occur in 20 to 60% of cases. For most translocations, the partner chromosome is unknown; for the others, a diverse array of chromosomal partners have been identified, with 11q13, the only chromosome that is frequently involved. Bergsagel et al. identified illegitimate switch recombination fragments (defined as containing sequences from only 1 switch region) as potential markers of translocation events into IgH switch regions in 15 of 21 myeloma cell lines, including 7 of 8 karyotyped lines that had no detectable 14q32 translocation. These translocation breakpoints involved 6 chromosomal loci: 4p16.3; 6; 8q24.13; 11q13.3; 16q23.1; and 21q22.1 (Bergsagel et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 93:13931-13936, 1996). Chesi et al. (*Nature Genet.* 16:260-264 1997) found the karyotypically silent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in 5 myeloma cells lines and in at least 3 of 10 primary tumors associated with multiple myeloma to exhibit increased expression and activation of mutations of FGFR3. The chromosome-4 breakpoints were clustered in a 70-kb region centromeric to FGFR3, which was thought to be the dysregulated oncogene. Two lines and 1 primary tumor with this translocation selectively expressed an FGFR3 allele containing activating mutations identified previously in thanatophoric dwarfism: tyr373 to cys, lys650 to glu, and lys650 to met. For K650E, the constitutive activation of FGFR3 in the absence of ligand had been proved by transfection experiments. Chesi et al. (1997) proposed that after the t(4;14) translocation, somatic mutation during tumor progression frequently generates an FGFR3 protein that is active in the absence of ligand.

Rasmussen, T et al. cited a frequency of 3 to 24% for the t(4;14) translocation in multiple myeloma (Rasmussen, T et al., *Br. J. Haematol.* **117**:626-628, 2002). The translocation was observed at a significantly lower frequency in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), suggesting a role in the transition from MGUS to multiple myeloma. The t(4;14) translocation affects 2 potential oncogenes: FGFR3 and multiple myeloma set domain (MMSET). Rasmussen et al. (2002) investigated the frequency of FGFR3 dysregulation and its prognostic value in multiple myeloma. In 16 of 110 (14.5%) multiple myeloma bone marrow samples, they found dysregulated FGFR3 expression.

In addition, further evidence has been presented indicating an oncogenic role for FGFR3 in carcinomas (Cappellen, D. et al., (Letter) *Nature Genet.* **23**:18-20, 1999). Cappellen et al. found expression of a constitutively activated FGFR3 in a large proportion of 2 common epithelial cancers, bladder and cervix. FGFR3 appeared to be the most frequently mutated oncogene in bladder cancer, being mutated in more than 30% of cases. FGFR3 seems to mediate opposite signals, acting as a negative regulator of growth in bone and as an oncogene in several tumor types. All FGFR3 missense somatic mutations identified in these cancers were identical to the germinal activating mutations that cause thanatophoric dysplasia (the authors noted that in 2 mutations, this equivalency occurred because the FGFR3b isoform expressed in epithelial cells contains 2 more amino acids than the FGFR3c isoform expressed in bone). Of the FGFR3 alterations in epithelial tumors, the S249C mutation was the most common, affecting 5 of 9 bladder cancers and 3 of 3 cervical cancers.

Evidence has also been presented indicating that activated FGFR3 is targeted for lysosomal degradation by c-Cbl-mediated ubiquitination, and that activating mutations found in patients with achondroplasia and related chondrodysplasias disturb this process, leading to recycling of activated receptors and amplification of FGFR3 signals (Cho et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 101:609-614, 2004). Cho et al. suggested that this mechanism contributes to the molecular pathogenesis of achondroplasia and represents a potential target for therapeutic intervention. The lysosomal targeting defect is additive to other mechanisms proposed to explain the pathogenesis of achondroplasia.

Other results indicate that FGFR2 and FGFR3 are significant factors in tumorigenesis (Jang JH et al., "Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers" *Cancer Res.* 61(9):354 1-3, 2001). Due to their role in multiple myeloma, bladder cancer, and tumorigenesis, development of inhibitors of fibroblast growth factor receptor kinases,

particularly inhibitors of FGFR2 and FGFR3, will play an import role in the treatment of cancers.

c-Kit is another receptor tyrosine kinase belonging to 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), erythroleukemia, 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).

Overexpression of CSF-1R, the receptor for colony stimulating factor-1 (CSF-1) has been implicated in a number of human carcinomas, including carcinomas of the breast, ovary, endometrium, lung, kidney, pancreas and prostate (Sapi, E., *Exp. Biol. Med 229*:1-11, 2004). CSF-1R is tyrosine kinase receptor which, when activated by its ligand CSF-1, triggers signal transduction pathways controlling cell proliferation and differentiation. CSF-1R is expressed in the mammary gland during pregnancy and lactation. Abnormal CSF-1R expression has been correlated with 58% of all breast cancers, and with 85% of invasive breast carcinoma (see Sapi, *supra*).

Because improved drug formulations showing, for example, better bioavailability and/or better stability are consistently sought, there is an ongoing need for new or purer solid forms of existing drug molecules that inhibit the proliferation of capillaries, inhibit the growth of tumors, treat cancer, modulate cell cycle arrest, and the like. The solid forms of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, described herein, are directed toward this end.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides solid forms A-P of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine as characterized by, for example, the XRPD, DSC, and TGA data provided herein.

The present invention further provides processes of preparing the solid forms described herein, and products resulting from the processes.

The present invention further provides compositions, such as pharmaceutical compositions, that comprise a solid form described herein and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides methods for treating cancer in a human or animal subject, comprising administering to the human or animal subject a solid form of the invention, or pharmaceutical composition comprising the same.

The present invention further provides methods of inhibiting at least one serine/threonine kinase in the MAPK signaling pathway in a subject, or treating a biological condition mediated by a serine/threonine kinase in the MAPK signaling pathway in a subject, comprising: administering to the subject a solid form of the invention or a pharmaceutical composition thereof.

The present invention further provides method of inhibiting a receptor tyrosine kinase in a subject or treating a biological condition mediated by the receptor tyrosine kinase in a subject, comprising administering to the subject a solid form of the invention, or a pharmaceutical composition thereof.

The present invention further provides a solid form herein for use in therapy, such as according to any one or more of the therapeutic methods described herein.

The present invention further provides a solid form here for use in the preparation of a medicament for use in therapy, such as according to any one or more of the therapeutic methods described herein.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 depicts an XRPD spectrum consistent with Form A.

Figure 2 depicts an XRPD spectrum consistent with Form B.

Figure 3 depicts an XRPD spectrum consistent with Form C.

Figure 4 depicts an XRPD spectrum consistent with Form D.

Figure 5 depicts an XRPD spectrum consistent with Form E.

Figure 6 depicts an XRPD spectrum consistent with Form F.

Figure 7 depicts an XRPD spectrum consistent with Form G.

Figure 8 depicts an XRPD spectrum consistent with Form H.

Figure 9 depicts an XRPD spectrum consistent with Form I.

Figure 10 depicts an XRPD spectrum consistent with Form J.

Figure 11 depicts an XRPD spectrum consistent with Form K.

Figure 12 depicts an XRPD spectrum consistent with Form L.

Figure 13 depicts an XRPD spectrum consistent with Form M.

Figure 14 depicts an XRPD spectrum consistent with Form N.

Figure 15 depicts an XRPD spectrum consistent with Form O.

Figure 16 depicts an XRPD spectrum consistent with Form P.

Figure 17 depicts a DSC thermogram consistent with Form A.

Figure 18 depicts a DSC thermogram consistent with Form B.

Figure 19 depicts a DSC thermogram consistent with Form C.

Figure 20 depicts a DSC thermogram consistent with Form D.

Figure 21 depicts a DSC thermogram consistent with Form E.

Figure 22 depicts a DSC thermogram consistent with Form F.

Figure 23 depicts a DSC thermogram consistent with Form G.

Figure 24 depicts a DSC thermogram consistent with Form H.

Figure 25 depicts a DSC thermogram consistent with Form I.

Figure 26 depicts a DSC thermogram consistent with Form J.

Figure 27 depicts a DSC thermogram consistent with Form K.

Figure 28 depicts a DSC thermogram consistent with Form L.

Figure 29 depicts a DSC thermogram consistent with Form M.

Figure 30 depicts a DSC thermogram consistent with Form N.

Figure 31 depicts a DSC thermogram consistent with Form O.

Figure 32 depicts a DSC thermogram consistent with Form P.

Figure 33 depicts a TGA thermogram consistent with Form A.

Figure 34 depicts a TGA thermogram consistent with Form B.

Figure 35 depicts a TGA thermogram consistent with Form C.

Figure 36 depicts a TGA thermogram consistent with Form D.

Figure 37 depicts a TGA thermogram consistent with Form E.

Figure 38 depicts a TGA thermogram consistent with Form F.

Figure 39 depicts a TGA thermogram consistent with Form G.

Figure 40 depicts a TGA thermogram consistent with Form H.

Figure 41 depicts a TGA thermogram consistent with Form I.

Figure 42 depicts a TGA thermogram consistent with Form J.

Figure 43 depicts a TGA thermogram consistent with Form K.

Figure 44 depicts a TGA thermogram consistent with Form L.

Figure 45 depicts a TGA thermogram consistent with Form M.

Figure 46 depicts a TGA thermogram consistent with Form N.

Figure 47 depicts a TGA thermogram consistent with Form O.

Figure 48 depicts a TGA thermogram consistent with Form P.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides, *inter alia*, solid forms (Forms A-P) of the Raf kinase inhibitor 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (see Example 17 for a general preparation of this compound). Each of the solid forms can be identified by one or more solid state analytical methods such as X-ray powder diffraction (XRPD), optionally in combination with thermal analysis by differential scanning calorimetry (DSC) and/or thermogravimetric analysis (TGA).

As used herein, the term "solid form" is meant to include any solid phase embodiment of the compound 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, including both amorphous and crystalline solid forms. The term "solid form" is further meant to encompass both anhydrous and unsolvated solids as well as various hydrated and solvated forms.

Each of the solid forms described herein is characterized by an XRPD pattern. XRPD collection parameters are provided in Example 18. Generally, the relative intensities of the XRPD peaks can vary depending on, *inter alia*, the sample preparation technique, crystal size distribution, various filters used, the sample mounting procedure, and the particular instrument employed. Moreover, instrument variation and other factors can affect the 2-theta values. Accordingly, the term "substantially" in the context of XRPD is meant to encompass that peak assignments can vary by plus or minus about 0.2°. Moreover, new peaks may be observed or existing peaks may disappear, depending on the type of the machine or the settings used.

Representative XRPD patterns for each of Forms A-P are provided in the Figures and corresponding lists of 2-theta peaks, with intensities, are provided in Tables A-P. In some embodiments, the solid forms are characterized as having "substantially no peak" over a designated 2-theta region. In this context, the phrase "substantially no peak" is meant that there is no detectable peak in the designated region having an intensity of more than about 2% of the intensity of the strongest peak in the entire pattern.

The solid forms described herein are further characterized by DSC and TGA. Parameters for thermal data collection are provided in Example 19. The thermal value of DSC or TGA events can vary depending on, *inter alia*, the particle size distribution, the presence of impurities, the heating rate, and the type of instrument used. Accordingly, the temperature reading for DSC and TGA thermograms can vary about ±4 °C, and thus a solid

form having a DSC or TGA thermogram "substantially" as shown in a specified Figure is understood to accommodate such variation.

The solid forms can be prepared according to standard methods including, for example, precipitation from a solution containing 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine. Precipitation can be induced by any of many routine methods including temperature reduction (cooling), solvent evaporation, addition of antisolvent (e.g., directly, by layer diffusion or vapor diffusion), or combinations of these techniques. Alternatively, the solid forms can be made by slurrying solid 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in organic or aqueous solvents.

Typically, different solid forms of the same substance have different bulk properties relating to, for example, hygroscopicity, solubility, stability, and the like. Forms with high melting points often have good thermodynamic stability which is advantageous in prolonging shelf-life drug formulations containing the solid form. Forms with lower melting points often are less thermodynamically stable, but are advantageous in that they have increased water solubility, translating to increased drug bioavailability. Forms that are weakly hygroscopic are desirable for their stability to heat and humidity and are resistant to degradation during long storage. Anhydrous forms are often desirable because they can be consistently made without concern for variation in weight or composition due to varying solvent or water content. On the other hand, hydrated or solvated forms can be advantageous in that they are less likely to be hygroscopic and may show improved stability to humidity under storage conditions.

The 16 solid forms of the invention are described in more detail below.

Solid Form A of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine is a crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 9.0°, about 17.0°, about 18.4 °, and about 25.3°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values below the peak at about 9.0°. In some embodiments, the pattern further comprises no substantial peak at 2θ values from about 14.5° to about 16.0°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.1°, about 14.1°, or about 18.7°. In some embodiments, pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 19.5°, about

21.8°, about 21.0°, about 22.7°, about 27.0°, or about 28.0°. In some embodiments, the solid form has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 1 (peaks are listed in Table A).

In further embodiments, Form A is characterized by a DSC thermogram comprising endotherms at about 130 and about 170 °C. In yet further embodiments, Form A is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 17.

TGA data related to Form A evidenced a hydrate or solvate. Typically, TGA revealed a 3-3.5% mass loss which is consistent with a monohydrate. Accordingly, the present invention includes hydrates of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, including the monohydrate form.

Form A can be prepared by precipitation of the form from a solution comprising an organic solvent and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine. Suitable organic solvents include any organic solvent that is miscible with water and in which 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine is at least slightly soluble. Example organic solvents include nitriles (acetonitrile, propionitrile, etc.), alcohols (methanol, ethanol, etc.), acetic acid, ketones (acetone, methylethyl ketone, etc.), esters (ethyl acetate, etc.), halogenated hydrocarbons (methylene chloride, chlorobenzene, etc.), and mixtures thereof. In some embodiments, the precipitation is carried out in the presence of water. For example, the organic solvent can contain water or the precipitation can be carried out exposed to humid air.

Form A has numerous advantages that are readily apparent to the skilled artisan. For example, Form A can be obtained by precipitation from a variety of solvent conditions, indicating that it is a relatively stable form that would likely enjoy a relatively long shelf life. Additionally, because Form A is a hydrate, use of rigorously dry solvents, which can increase production costs, would not be required in the preparation, and exposure to humidity during storage would likely not be as much as a concern as for anhydrous or other forms.

Form B of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 8.7°, about 12.2°, about 13.6°, about 17. 9° and about 24.5°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values below the peak at about 8.7°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 16.3 °, about 19.2°, or about 20.6°. In some embodiments, the pattern further comprises

at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.8°, about 26.0°, about 28.2°, or about 30.2°. In some embodiments, the solid form has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 2 (peaks are listed in Table B).

In further embodiments, Form B is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 210 °C. In yet further embodiments, Form B is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 18.

Thermal analysis by TGA and DSC suggests that Form B is largely anhydrous and unsolvated. See Figure 34 for TGA data characterizing Form B.

Form B can be prepared by any of numerous methods including precipitation of the solid form from a solution comprising an organic solvent and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine. The organic solvent can include, for example, ketones (acetone, 2-butanone, methylethyl ketone, etc.), esters (ethyl acetate, etc.), ethers (diethyl ether, tetrahydrofuran, etc.) and mixtures thereof. In some embodiments, the organic solvent is substantially free of water.

The numerous advantages of Form B are readily apparent to the art skilled. For example, anhydrous and unsolvated solids are advantageous in that can be reproducibly formed without concern for variation in weight or composition due to varying solvent/water content.

Form C is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 6.7°, about 7.6°, about 9.2°, about 9.6°, and about 15.3°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values from about 9.8° to about 11.0°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 14.6°, about 17.6°, about 18.8°, about 19.4°, or about 20.2°. In further embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.8°, about 21.7°, about 23.5°, about 24.0°, about 26.1°, about 27.5°, about 29.1°, or about 30.5°. In yet further embodiments, the XRPD pattern is as substantially shown in Figure 3 (peaks are listed in Table C).

In further embodiments, Form C is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 183 °C. In yet further embodiments, Form C is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 19.

Thermal analysis by DSC and TGA suggested that Form C is hydrated or solvated. Based on the TGA data (see Figure 35), the sample lost about 3.8% of its original mass in what appeared to be three different steps.

Form C can be prepared by a plurality of methods including suspending 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in an aliphatic hydrocarbon solvent (alkanes, alkenes, alkynes, etc.) or precipitating the solid form from a solution comprising an aliphatic hydrocarbon solvent (hexane, etc.) and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine.

Form D is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 6.5° and about 11.6°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 7.5°, about 9.3°, about 14.8°, about 15.5°, about 17.4°. or about 18.0°. In further embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 18.8°, about 19.6°, about 20.3°, about 22.3°, about 23.5°, about 24.4°, about 25.4°, about 26.0°, or about 27.7°. In some embodiments, the XRPD pattern is as substantially shown in Figure 4 (peaks are listed in Table D).

In further embodiments, Form D is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 184 °C. In yet further embodiments, Form D is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 20.

Thermal analysis by TGA and DSC suggest that Form D is hydrated or solvated. Based on the TGA data (see Figure 36), the sample lost a total about 6.79% of its original mass between ambient temperature and 225 °C.

From D can be prepared by any of the various methods comprising suspending 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in an aromatic hydrocarbon solvent (toluene, etc.) or precipitating the solid form from a solution comprising an aromatic hydrocarbon solvent (toluene, etc.) and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine.

Form E is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 7.5° and about 10.6°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 6.8°, about 9.8°, about 10.6°, or about 16.0°. In further embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 17.4°, about 18.6°, about 19.3°, about 22.5°, about 23.5°, about 24.8°, or about 25.8°. In yet further embodiments, Form E has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 5 (peaks are listed in Table E).

In further embodiments, Form E is characterized by a DSC thermogram comprising endotherms at about 179 and about 186 °C. In yet further embodiments, Form E is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 21.

Thermal analysis by TGA and DSC suggest that Form E is an anhydrate or is unsolvated. See Figure 37 for TGA data characterizing From E.

Form E can be prepared by various methods. For example, 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine can be dissolved in an alcohol, such as ethanol, optionally under reflux, to acheive a homogeneous solution. Then the alcohol can be removed by, for example, distillation resulting in a slurry that can be treated with water and cooled. The solid product can be isolated, washed, and dried under vacuum until constant weight.

Form F of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 5.8° and about 19.6°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 15.8°, about 16.8°, about 17.5°, about 18.2°, or about 18.8°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.3°, about 21.7°, about 22.7°, about 23.0°, about 24.3°, about 25.7°, about 27.9°, or about 29.5°. In further embodiments, the XRPD pattern is as substantially shown in Figure 6 (peaks are listed in Table F).

In further embodiments, Form F is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 22.

Thermal analysis by TGA and DSC suggest that Form F is an anhydrate or is unsolvated. See Figure 38 for TGA data characterizing From F.

Form F can be prepared by numerous methods comprising heating 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine to a temperature of about 200 to 230 °C followed by cooling or suspending the product of the above process in an organic solvent followed by cooling and precipitation. The organic solvent can comprise ethyl acetate or other organic ester.

Form G of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine is characterized as an amorphous or a nanocrystalline form having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 7 (peaks are listed in Table G). In further embodiments, Form G is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 228 °C. In yet further

embodiments, Form G is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 23.

In further embodiments, From G is characterized by a TGA thermogram substantially as shown in Figure 39.

Form G can be prepared via a process comprising precipitating the solid form from a solution comprising an organic solvent such as an ether (e.g. tetrahydrofuran) and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine.

Form H is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 9.6°, about 13.8°, and about 12.2°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values less than about 9.0°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 11.5°, about 11.8°, about 15.8°, about 16.7°, or about 19.2°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.7°, about 21.8°, about 22.2°, about 22.6°, about 24.3°, about 24.9°, about 25.6°, about 28.0°, about 29.9°, about 32.9°, or about 35.1°. In some embodiments, the solid form (Form H) has a powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 8 (peaks are listed in Table H).

In further embodiments, the solid form is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 159 °C. In yet further embodiments, the form is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 24.

TGA data of Form H evidenced a hydrate or solvate. Typically, TGA (Figure 40) revealed a 6-8% mass loss which is consistent with an ethanol solvate consisting of about one mole of ethanol per one mole of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine.

Form H can be prepared by cooling or evaporating a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and alcohol such as ethanol.

Form I is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 11.1° and about 32.4°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values of about 12.5° to about 14.5°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.1°, about 15.3°, about 17.1°, about 18.9°, or about 19.5°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at

about 20.5°, about 21.9°, about 22.1°, about 24.3°, about 26.3°, or about 27.9°. In some embodiments, Form I is characterized by an XRPD pattern substantially as shown in Figure 9 (peaks are listed in Table I).

In further embodiments, Form I is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 232 °C. In yet further embodiments, Form I exhibits a DSC thermogram substantially as shown in Figure 25.

Thermal analysis by TGA and DSC suggest that Form I is a hydrate or solvate. See Figure 41 for TGA data characterizing From I.

Form I can be prepared by precipitating the solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and dioxane. Precipitation can comprise cooling and evaporation crystallization of the solid form from dioxane solution.

Form J is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 7.1°, about 14.2°, and about 29.5°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values of about 11.0° to about 12.5°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 10.5°, about 12.9°, about 17.8°, about 18.7°, or about 20.0°. In further embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.9°, about 23.4°, about 23.9°, about 25.2°, about 26.3°, about 31.7°, about 33.3°, or about 36.0°. In yet further embodiments, Form J is characterized by a powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 10 (peaks are listed in Table J).

In further embodiments, Form J is further characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 195 to about 205 °C. In yet further embodiments, the solid form has a DSC thermogram substantially as shown in Figure 26.

Both TGA (Figure 42) and DSC analysis suggest that Form J is a hydrate or solvate. In some embodiments, Form J is an N-methylpyrrolidinone solvate.

Form J can be prepared by precipitation of the solid form from a solution of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in N-methylpyrrolidinone or in dimethylacetamide.

Form K is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 6.4°, about 10.6°, and about 19.7°, wherein the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.7°, about 14.5°, about 15.2°, or about 17.4°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.3°, about 24.7°,

about 28.6°, or about 29.6°. In further embodiments, the solid form exhibits a powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 11 (peaks are listed in Table K).

In further embodiments, Form K is further characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 192 °C. In yet further embodiments, Form K is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 27.

TGA and DSC data suggest that Form K is an anhydrate or is unsolvated. See Figure 43 for TGA data characterizing Form K.

Form K can be prepared by precipitating the solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and methanol.

Form L is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 9.1°, about 10.1°, about 11.1°, and about 12.0°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values below about 8.5°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 14.9°, about 16.1°, about 17.2°, about 18.3°, or about 19.0°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.3°, about 21.2°, about 22.2°, about 23.3°, about 24.0°, about 25.8°, about 27.5°, about 28.1°, or about 30.2°. In some embodiments, the solid form is characterized by an XRPD pattern substantially as shown in Figure 12 (peaks are listed in Table L).

Form L is further characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 212 °C. In further embodiments, the solid form is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 28.

Both TGA (Figure 44) and DSC analysis suggest that Form L is hydrated or is solvated.

Form L can be prepared by precipitating the solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, a trialkylamine, and tetrahydrofuran.

Form M is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 10.4°, about 14.7°, and about 16.4°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.2°, about 17.2°, about 19.1°, or about 19.4°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 19.9°, about 21.3°, about 22.8°, about 24.2°, about 24.7°, about 25.6°, or about 26.9°. In some

embodiments, the solid form has a powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 13 (peaks are listed in Table M).

In further embodiments, Form M is further characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 214 °C. In yet further embodiments, the solid form has a DSC thermogram substantially as shown in Figure 29.

Thermal analysis by TGA (Figure 45) and DSC suggest the solid form is hydrated or solvated.

Form M can be prepared by precipitating the solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, a trialkylamine, and ethyl acetate or other organic ester.

Form N of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 10.0°, about 15.3°, about 16.1°, and about 20.1°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values below about 7.0°, wherein the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 14.5°, about 16.7°, about 18.0°, about 18.9°, about 19.1°, or about 20.7°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.1°, about 23.4°, about 24.5°, about 25.4°, about 27.0°, about 28.3°, or about 29.8°. In some embodiments, Form N has a powder X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 14 (peaks are listed in Table N).

In further embodiments, Form N is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 220 °C. In yet further embodiments, Form N has a DSC thermogram substantially as shown in Figure 30.

Form N is suggested as a hydrate or solvate by TGA and DSC analysis. See Figure 46 for TGA data characterizing the solid form.

Form N can be prepared by suspending 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in a glycol such as propylene glycol.

Form O is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 12.6°, about 17.2°, about 25.3°, and about 33.1°, wherein the pattern comprises no substantial peak at 2θ values of about 23.0° to about 24.5°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 18.5°, about 20.9°, about 22.8°, about 28.0°, or

about 30.3°. In some embodiments, Form O has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 15 (peaks are listed in Table O).

In further embodiments, the solid form is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 190 °C. In yet further embodiments, Form O is characterized by a DSC thermogram substantially as shown in Figure 31.

TGA and DSC analysis suggest that Form O is a hydrate or solvate. See Figure 47 for TGA data characterizing the solid form.

Form O can be prepared by precipitating the solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and methanol.

Form P is characterized as a crystalline form having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 7.2° and about 10.2°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 8.4°, about 13.7°, about 17.0°, or about 19.6°. In some embodiments, the pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.4°, about 22.7°, about 23.3°, about 23.7°, about 25.4°, about 28.1°, or about 31.2°. In some embodiments, Form P has an XRPD pattern substantially as shown in Figure 16 (peaks are listed in Table P).

In further embodiments, Form P is characterized by a DSC thermogram comprising an endotherm at about 212 °C. In yet further embodiments, Form P exhibits a DSC thermogram substantially as shown in Figure 32.

Thermal analysis by TGA and DSC suggest that Form P is a hydrate or solvate. See Figure 48 for TGA data characterizing Form P.

Form P can be prepared by precipitation of the solid from from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, trialkylamine, and an ether such as tetrahydrofuran.

Major peaks of respective XRPD patterns of the 16 solid forms of the invention are listed in Tables A-P as follows.

Table A (Form A)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	9.0	130
2	10.8	55
3	12.1	98

4	12.6	56
5	13.3	53
6	13.8	28
7	14.1	86
8	16.7	46
9	17.1	883
10	17.4	32
11	18.4	326
12	18.7	264
13	19.5	135
14	20.4	36
15	20.8	318
16	21.0	334
17	21.7	69
18	22.7	280
19	23.6	69
20	24.4	97
21	25.0	269
22	25.3	351
23	25.9	74
24	26.5	108
25	27.0	198
26	28.0	254
27	28.5	44
28	28.8	102
29	30.4	130
30	30.5	75
31	31.2	26
32	32.8	39
33	33.0	78
34	34.1	39
35	36.4	51
36	39.1	34
37	39.6	26

Table B (Form B)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	8.7	24
2	9.5	13
3	12.2	130
4	13.6	32
5	15.1	19
6	16.3	43
7	18.0	261
8	19.2	77

9	20.6	119
10	21.8	135
11	23.3	85
12	24.5	185
13	26.0	86
14	27.0	20
15	28.2	89
16	29.1	12
17	30.2	42
18	32.8	14
19	35.0	24
20	36.3	8
21	37.0	8

Table C (Form C)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	6.2	11
2	6.7	59
3	7.6	63
4	9.2	107
5	9.6	188
6	11.9	49
7	12.8	22
8	14.6	48
9	15.3	181
10	15.8	14
11	17.6	235
12	18.0	112
13	18.8	231
14	19.4	109
15	20.2	111
16	20.8	113
17	21.7	55
18	22.8	28
19	23.5	210
20	24.0	169
21	24.9	104
22	26.1	86
23	27.5	67
24	27.9	29
25	28.4	15
26	29.1	37
27	29.5	13
28	30.5	45
29	31.1	15

30	32.5	38
31	33.3	17
32	34.5	7
33	35.9	12
34	36.7	10
35	37.1	7
36	38.2	8
37	38.6	7
38	39.2	10

Table D (Form D)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	6.1	99
2	6.5	559
3	7.2	28
4	7.5	369
6	7.8	179
7	8.1	217
8	8.5	58
9	8.7	148
10	9.0	953
11	9.3	2900
12	9.6	209
13	11.3	306
14	11.6	1891
15	12.8	301
16	13.1	276
17	13.7	111
18	14.1	128
19	14.4	916
20	14.8	4159
22	15.5	908
23	15.9	93
24	16.3	76
25	16.9	123
26	17.2	2127
27	17.4	2976
28	18.0	1195
29	18.4	1102
30	18.8	4582
32	19.6	5691
34	20.3	3108
35	20.6	2268
36	21.1	322
37	21.5	396
38	21.7	198

39	22.3	635
40	22.9	436
41	23.3	859
42	23.5	4456
46	24.4	2028
47	24.8	621
48	25.0	1910
49	25.4	3628
50	26.0	3049
51	26.3	1302
52	26.6	527
53	27.4	1172
54	27.7	1657
56	28.1	1028
57	28.3	145
58	28.8	512
59	29.3	188
60	29.7	397
61	30.1	405
62	30.6	449
63	31.0	93
64	31.3	628
65	31.6	46
66	32.4	127
67	32.6	43
68	32.9	319
69	33.1	170
70	33.3	56
71	33.5	143
72	34.3	163
73	34.6	135
74	34.7	73
75	35.5	108
76	35.7	182
77	35.8	59
78	36.7	225
79	36.9	201
80	37.0	206
81	37.2	110
82	37.4	153
83	37.7	69
84	37.8	69
85	38.0	74
86	38.3	81
87	38.5	55
88	38.7	86
89	38.9	73
90	39.9	248

Table E (Form E)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
3	6.8	40
4	7.5	71
5	8.0	13
6	9.0	23
7	9.4	27
8	9.8	74
9	10.6	63
10	11.1	25
11	11.6	17
12	12.3	12
13	12.8	21
14	13.8	26
15	14.7	34
16	15.1	40
17	15.6	71
18	16.0	188
19	17.4	114
20	17.9	62
21	18.6	157
22	19.3	82
23	19.8	53
24	20.3	63
25	20.7	40
26	21.3	39
27	21.7	30
28	22.5	92
29	23.5	148
30	24.3	74
31	24.8	80
32	25.8	69
33	26.2	36
34	27.0	29
35	27.3	37
36	28.0	14
37	28.5	17
38	29.1	20
39	29.6	9
40	30.3	21
41	31.1	17
42	31.7	14
43	32.0	25
44	32.4	14
45	33.0	9

46	33.4	15
47	34.8	7
48	35.6	6
49	36.2	6
50	36.6	9
51	37.0	7
52	37.7	9
53	38.7	7
54	39.0	8
55	39.6	9

Table F (Form F)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	5.8	44
2	7.9	12
3	8.1	21
4	8.5	23
5	9.1	15
6	9.6	22
7	10.1	14
8	10.8	26
9	11.9	30
10	12.9	34
11	13.9	26
12	14.5	20
13	14.7	24
14	15.5	37
15	15.8	86
16	16.2	37
17	16.8	116
18	17.1	79
19	17.5	89
20	17.9	56
21	18.2	106
22	18.8	240
23	19.3	46
24	19.6	364
25	19.9	52
26	20.3	72
27	20.9	12
28	21.4	68
29	21.7	105
30	22.2	38
31	22.7	89
32	23.0	107
33	23.9	78

34	24.3	91
35	24.7	20
36	25.0	60
37	25.7	219
38	26.3	31
39	27.0	26
40	27.1	42
41	27.3	54
42	27.9	77
43	29.0	25
44	29.5	122
45	30.3	25
46	30.5	45
47	31.0	13
48	32.5	13
49	33.3	13
50	33.6	11
51	34.9	21
52	36.7	11
53	37.5	11
54	39.4	11

Table G (Form G)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	6.3	8
2	9.0	7
3	10.3	3
4	11.1	3
5	12.2	14
6	13.0	5
7	14.8	17
8	16.1	15
9	17.4	79
10	18.5	80
11	20.5	50
12	21.4	53
13	23.0	52
14	24.5	35
15	25.8	27
16	26.4	17
17	29.2	2
18	30.4	6
19	32.1	3
20	32.8	3
21	34.9	3
22	35.7	6

23	36.5	2
24	38.1	5
25	39.1	4

Table H (Form H)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	9.4	42
2	9.6	167
3	11.5	60
4	11.8	113
5	12.2	162
6	13.5	46
7	13.8	252
8	14.1	26
9	15.3	52
10	15.8	188
11	16.7	168
12	17.7	45
13	19.2	868
14	19.6	81
15	20.7	138
16	21.3	41
17	21.8	280
18	22.2	734
19	22.6	187
20	22.9	49
21	23.5	138
22	23.8	107
23	24.3	196
24	24.9	486
25	25.6	196
26	26.0	30
27	26.3	75
28	27.4	66
29	28.0	155
30	28.9	48
31	29.4	46
32	29.9	171
33	30.72	70
34	30.9	40
35	32.9	94
36	33.5	31
37	34.2	36
38	35.1	112
39	36.0	35
40	38.0	42

41	39.1	34

Table I (Form I)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	8.3	26
2	8.8	36
3	9.8	34
4	10.7	72
5	11.1	629
6	12.1	101
7	15.3	138
8	16.1	34
9	16.6	95
10	17.0	121
11	17.1	175
12	18.9	122
13	19.5	106
14	20.5	466
15	21.0	102
16	21.2	173
17	21.6	149
18	21.9	284
19	22.1	173
20	24.3	166
21	26.0	86
22	26.3	204
23	26.8	23
24	26.9	31
25	27.7	20
26	27.9	75
27	28.1	36
28	28.6	27
29	29.5	47
30	29.9	64
31	31.3	43
32	31.5	50
33	32.1	44
34	32.4	298
35	32.5	76
36	32.7	20
37	34.0	51
38	34.4	19
39	34.6	26
40	34.9	25
41	36.9	22
42	37.1	22

Table J (Form J)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	7.1	111
2	10.5	56
3	12.9	91
4	14.2	646
5	16.6	61
6	16.9	67
7	17.8	364
8	18.7	393
9	20.0	200
10	20.9	459
11	21.4	53
12	23.4	263
13	23.9	836
14	25.2	1559
15	26.0	296
16	26.3	595
17	26.7	60
18	27.1	90
19	29.3	49
20	29.5	185
21	29.8	73
22	30.2	58
23	31.7	82
24	33.3	65
25	36.0	87

Table K (Form K)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	6.4	39
2	9.5	17
3	10.6	122
4	12.7	53
5	14.5	94
6	15.2	80
7	17.4	429
8	19.0	68
9	19.7	285
10	20.5	61
11	21.3	208
12	22.3	86
13	23.3	62
14	24.0	55

15	24.7	279
16	25.9	38
17	26.5	26
18	28.1	36
19	28.6	74
20	29.6	139
21	30.8	39
22	32.3	19
23	33.8	21
24	34.6	30
25	35.5	24
26	39.6	30

Table L (Form L)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	8.7	21
2	9.1	175
3	9.7	14
4	10.1	152
5	10.7	10
6	11.1	67
7	11.5	44
8	12.0	152
9	12.6	11
10	12.9	114
11	13.9	52
12	14.4	94
13	14.9	279
14	16.1	148
15	16.9	52
16	17.2	214
17	17.6	20
18	18.3	102
19	19.0	327
20	19.5	43
21	20.0	50
22	20.3	134
23	21.2	348
24	21.7	12
25	22.2	78
26	22.7	41
27	23.3	170
28	24.0	289
29	25.4	43
30	25.8	107
31	26.3	17

32	27.2	44
33	27.5	119
34	28.1	121
35	28.8	30
36	29.7	12
37	30.2	95
38	30.7	34
39	30.9	26
40	32.0	14
41	32.3	32
42	32.8	20
43	34.2	30
44	34.9	42
45	35.9	14
46	37.1	10
47	37.9	12
48	38.1	12
49	38.5	14
50	38.9	15

Table M (Form M)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	8.6	26
2	10.2	101
3	10.4	127
4	11.9	19
5	12.2	72
6	14.3	27
7	14.7	509
8	15.0	53
9	16.0	27
10	16.4	269
11	16.8	89
12	17.2	135
13	17.5	56
14	18.1	75
15	18.5	22
16	18.8	78
17	19.1	228
18	19.4	291
19	19.9	190
20	20.8	70
21	21.3	600
22	21.6	43
23	21.9	42
24	22.3	29

25	22.8	108
26	23.7	30
27	23.8	74
28	24.2	381
29	24.7	131
30	25.2	32
31	25.4	154
32	25.6	547
33	26.0	97
34	26.9	124
35	27.3	52
36	27.5	33
37	27.8	45
38	28.0	81
39	28.6	47
40	28.9	43
41	29.6	19
42	30.6	29
43	30.8	40
44	30.9	31
45	31.5	60
46	32.4	31
47	32.6	29
48	33.2	28
49	33.8	21
50	33.9	41
51	34.7	20
52	35.9	18
53	36.2	22
54	36.4	27
55	37.2	36
56	37.4	28
57	38.5	44
58	38.7	22

Table N (Form N)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	7.7	23
2	9.1	27
3	9.6	12
4	10.0	82
5	11.5	26
6	12.2	40
7	12.6	34
8	14.5	50
9	15.0	11

10	15.3	61
11	16.1	106
12	16.7	84
13	17.7	46
14	18.0	175
15	18.6	126
16	18.9	236
17	19.1	369
18	20.1	252
19	20.7	167
20	21.1	160
21	21.6	46
22	22.3	36
23	22.9	55
24	23.4	278
25	24.5	282
26	25.4	77
27	25.8	25
28	26.6	56
29	27.0	165
30	27.3	46
31	28.3	62
32	28.7	47
33	29.4	12
34	29.8	64
35	30.5	18
36	31.5	15
37	32.1	16
38	32.4	28
39	32.9	12
40	33.7	31
41	34.0	22
42	34.9	23
43	35.4	13
44	35.8	29
45	36.9	27
46	38.3	11
47	39.4	15
48	39.9	12

Table O (Form O)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	12.6	175
2	17.0	583
3	17.2	2631
4	17.4	159

5	17.8	162
6	18.5	425
7	19.5	81
8	19.7	103
9	20.7	85
10	20.9	275
11	22.7	187
12	22.8	103
13	24.7	115
14	25.0	311
15	25.3	1698
16	25.4	355
17	25.5	101
18	28.0	148
19	30.3	148
20	33.1	207
21	34.7	102

Table P (Form P)

Peak No.	2Theta (deg)	Intensity (Counts)
1	7.2	46
2	8.5	80
3	9.0	31
4	9.8	26
5	10.2	211
6	10.8	34
7	12.1	42
8	12.6	43
9	13.3	22
10	13.7	108
11	14.1	29
12	15.4	34
13	16.4	39
14	17.0	587
15	17.9	87
16	18.4	73
17	18.7	89
18	19.6	183
19	20.1	27
20	20.9	125
21	21.4	227
22	21.7	67
23	22.7	273
24	23.3	127
25	23.7	140
26	24.2	48

27	24.7	55
28	25.4	265
29	26.1	69
30	27.0	65
31	28.1	175
32	28.9	38
33	30.2	32
34	30.7	21
35	31.2	60
36	32.5	22
37	33.5	25
38	34.0	30
39	34.6	34
40	36.4	27
41	37.9	21
42	39.6	31

The present invention provides methods for inhibiting the enzyme Raf kinase. Since the enzyme is a downstream effector of $p21^{ras}$, the instant solid forms are useful alone or in pharmaceutical compositions for human or veterinary use where inhibition of the raf kinase pathway is indicated, e.g., in the treatment of tumors and/or cancerous cell growth mediated by Raf kinase. In particular, the solid forms are useful in the treatment of human or animal (e.g., murine) cancer, since the progression of these cancers can often be dependent upon the Ras protein signal transduction cascade and therefore is susceptible to treatment by interruption of the cascade by inhibiting Raf kinase activity. Accordingly, the solid forms of the invention are useful in treating a variety of cancers, including solid cancers such as for example, carcinomas (e.g., of the lungs, pancreas, thyroid, bladder or colon), myeloid disorders (e.g., myeloid leukemia, multiple myeloma, and erythroleukemia), adenomas (e.g., villous colon adenoma), sarcomas (e.g., osteosarcoma), and the like.

As used throughout, the term "cancer" refers to cancer diseases that can be beneficially treated by the inhibition of a kinase, particularly Raf kinase, including, for example, solid cancers, such as those described above including carcinomas (e.g., of the lungs, pancreas, thyroid, ovarian, bladder, breast, prostate, or colon), melanomas, myeloid disorders (e.g., myeloid leukemia, multiple myeloma, and erythroleukemia), adenomas (e.g., villous colon adenoma), and sarcomas (e.g., osteosarcoma). In some embodiments, the cancer is melanoma. In some embodiments, the cancer is breast cancer. In some embodiments, the cancer is prostate cancer.

"Raf inhibitor" is used herein to refer to a compound that exhibits an IC_{50} with respect to Raf Kinase activity of no more than about 100 μM and more typically not more than about 50 μM, as measured in the Raf/Mek Filtration Assay described generally hereinbelow in the Examples. Preferred isoforms of Raf kinase in which the solid forms of the present invention can inhibit, include A-Raf, B-Raf, and C-Raf (Raf-1). "IC_{50}" is that concentration of inhibitor which reduces the activity of an enzyme (e.g., Raf kinase) to half-maximal level.

Methods of treating the diseases listed herein are understood to involve administering to a human or animal in need of such treatment an effective amount of the solid form of the invention, or composition containing the same. As used herein, the term "treating" in reference to a disease is meant to refer to preventing, inhibiting and/or ameliorating the disease. As used herein, the phrase "effective amount" refers to the amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. In some embodiments, the effective amounts of the solid forms of the invention generally include any amount sufficient to detectably inhibit Raf activity by any of the assays described herein, by other Raf kinase activity assays known to or readily ascertained by those having ordinary skill in the art or by detecting an inhibition or alleviation of symptoms of cancer.

In another aspect, the present invention relates to methods of inhibiting at least one serine/threonine kinase in the MAPK signaling pathway in a subject, or treating a biological condition mediated by a serine/threonine kinase in the MAPK signaling pathway in a subject, comprising administering a solid form of the invention in an amount effective to inhibit the activity of the at least one serine/threonine kinase in the MAPK signaling pathway in the subject.

As used herein, the phrase "MAPK signal transduction pathway" is an abbreviation that stands for Mitogen activated protein kinase signal transduction pathway in a module that is formed of the Ras-Raf-MEK1-ERK signaling molecules.

The therapeutic compositions in accordance with this aspect of the invention are useful for treating patients with a need for such inhibitors (e.g., those suffering from cancer mediated by abnormal MAPK signaling). Cancer types mediated by abnormal MAPK signaling include, for example, melanoma, papillary thyroid cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, colon cancer, pancreatic cancer, lung cancer (e.g., non-small cell lung cancer (NSCLC)), leukemia (acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia) and

the like. Abnormal MAPK signaling may be inhibited by administering a compound that inhibits wild-type or mutant forms of Ras, Raf, MEK or ERK.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting Ras (wild-type or mutant Ras). The method includes administering an effective amount of any of the solid forms described herein to a subject in need thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting Raf (wild-type, or mutant B-Raf). The method includes administering an effective amount of any of the solid forms described herein to a subject in need thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting MEK. The method includes administering an effective amount of any of the solid forms described herein to a subject in need thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting ERK. The method includes administering an effective amount of any of the solid forms described herein to a subject in need thereof.

In another aspect, the present invention relates to methods of inhibiting at least one tyrosine kinase receptor selected from the group consisting of VEGFR-2, PDGFR-β, pERK, bFGF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, c-Kit and CSF-1R in a subject, or treating a biological condition mediated by at least one of VEGFR-2, PDGFR-β, pERK, bFGF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, c-Kit and CSF-1R, comprising administering a therapeutic composition comprising at least one solid form of the invention in an amount effective to inhibit the tyrosine kinase receptor in the subject.

The therapeutic solid forms in accordance with this aspect of the invention are useful for treating patients with a need for such inhibitors (e.g., those suffering from cancer mediated by abnormal tyrosine kinase receptor signaling). Cancers mediated by abnormal tyrosine kinase receptor signaling include, for example, melanoma, breast cancer, bladder cancer, lung cancer, thyroid cancer, prostate cancer, ovarian cancer, mast cell leukemia, germ cell tumors, small-cell lung carcinoma, gastrointestinal stromal tumors, acute myelogenous leukemia (AML), neuroblastoma, and pancreatic cancer. Further cancers mediated by abnormal tyrosine kinase receptor include leukemia, erythroleukemia, germ cell tumors, small-cell lung carcinoma, gastrointestinal stromal tumors, acute myelogenous leukemia, neuroblastoma, melanoma, multiple myeloma, ovarian carcinoma, and breast carcinoma.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting VEGFR-2. The method includes administering an effective amount of a solid form of the invention to a

subject in need thereof. The method may be useful to treat a solid tumor by inhibiting angiogenesis.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting PDGFR-β. The method includes administering an effective amount of a solid form of the invention to a subject in need thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting c-Kit. The method includes administering an effective amount of a solid form of the invention to a subject in need thereof.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting CSF-1R. The method includes administering an effective amount of a solid form of the invention to a subject in need thereof.

As described herein, the solid forms of the invention are useful *in vitro* or *in vivo* in inhibiting the growth of cancer cells. The compounds may be used alone or in compositions together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients. Suitable pharmaceutically acceptable carriers or excipients include, for example, processing agents and drug delivery modifiers and enhancers, such as, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, monosaccharides, disaccharides, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, dextrose, hydroxypropyl-β-cyclodextrin, polyvinylpyrrolidinone, low melting waxes, ion exchange resins, and the like, as well as combinations of any two or more thereof. Other suitable pharmaceutically acceptable excipients are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991), incorporated herein by reference.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination, and the severity of the particular disease undergoing therapy. The therapeutically effective amount for a given situation can be readily determined by routine experimentation and is within the skill and judgment of the ordinary clinician.

For purposes of the present invention, a therapeutically effective dose will generally be a total daily dose administered to a host in single or divided doses may be in amounts, for

example, of from 0.001 to 1000 mg/kg body weight daily and more preferred from 1.0 to 30 mg/kg body weight daily. Dosage unit compositions may contain such amounts of submultiples thereof to make up the daily dose.

The solid forms of the present invention may be administered orally, parenterally, sublingually, by aerosolization or inhalation spray, rectally, or topically in dosage unit formulations containing conventional nontoxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and vehicles as desired. Topical administration may also involve the use of transdermal administration such as transdermal patches or ionophoresis devices. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection, or infusion techniques.

Suppositories for rectal administration of the drug can be prepared by mixing the drug with a suitable nonirritating excipient such as cocoa butter and polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum and release the drug.

Solid dosage forms for oral administration may include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound may be admixed with at least one inert diluent such as sucrose lactose or starch. Such dosage forms may also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., lubricating agents such as magnesium stearate. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings.

Liquid dosage forms for oral administration may include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, cyclodextrins, and sweetening, flavoring, and perfuming agents.

The solid forms of the present invention can also be administered in the form of liposomes. As is known in the art, liposomes are generally derived from phospholipids or other lipid substances. Liposomes are formed by mono- or multi-lamellar hydrated liquid crystals that are dispersed in an aqueous medium. Any non-toxic, physiologically acceptable and metabolizable lipid capable of forming liposomes can be used. The present compositions in liposome form can contain, in addition to a compound of the present invention, stabilizers, preservatives, excipients, and the like. The preferred lipids are the phospholipids and phosphatidyl cholines (lecithins), both natural and synthetic. Methods to form liposomes are

known in the art. See, for example, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 *et seq.* (1976).

While the solid forms of the invention can be administered as the sole active pharmaceutical agent, they can also be used in combination with one or more other agents used in the treatment of cancer. The compounds of the present invention are also useful in combination with known therapeutic agents and anti-cancer agents, and combinations of the presently disclosed compounds with other anti-cancer or chemotherapeutic agents are within the scope of the invention. Examples of such agents can be found in *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. A person of ordinary skill in the art would be able to discern which combinations of agents would be useful based on the particular characteristics of the drugs and the cancer involved. Such anti-cancer agents include, but are not limited to, the following: estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxic/cytostatic agents, antiproliferative agents, prenyl-protein transferase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors and other angiogenesis inhibitors, inhibitors of cell proliferation and survival signaling, apoptosis inducing agents, and agents that interfere with cell cycle checkpoints. The solid forms of the invention are also useful when co-administered with radiation therapy.

Therefore, in one embodiment of the invention, the compounds of the invention are also used in combination with known anticancer agents including, for example, estrogen receptor modulators, androgen receptor modulators, retinoid receptor modulators, cytotoxic agents, antiproliferative agents, prenyl-protein transferase inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors, HIV protease inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, and other angiogenesis inhibitors.

Estrogen receptor modulators are compounds that interfere with or inhibit the binding of estrogen to the receptor, regardless of mechanism. Examples of estrogen receptor modulators include, but are not limited to, tamoxifen, raloxifene, idoxifene, LY353381, LY117081, toremifene, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]-phenyl-2,2-dimethylpropanoate, 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenyl-hydrazone, and SH646.

Androgen receptor modulators are compounds which interfere with or inhibit the binding of androgens to an androgen receptor. Representative examples of androgen receptor modulators include finasteride and other 5α-reductase inhibitors, nilutamide, flutamide,

bicalutamide, liarozole, and abiraterone acetate. Retinoid receptor modulators are compounds which interfere or inhibit the binding of retinoids to a retinoid receptor. Examples of retinoid receptor modulators include bexarotene, tretinoin, 13-cis-retinoic acid, 9-cis-retinoic acid, α-difluoromethylornithine, LX23-7553, trans-N-(4'-hydroxyphenyl) retinamide, and N4-carboxyphenyl retinamide.

Cytotoxic and/or cytostatic agents are compounds which cause cell death or inhibit cell proliferation primarily by interfering directly with the cell's functioning or inhibit or interfere with cell mytosis, including alkylating agents, tumor necrosis factors, intercalators, hypoxia activatable compounds, microtubule inhibitors/microtubule-stabilizing agents, inhibitors of mitotic kinesins, inhibitors of kinases involved in mitotic progression, antimetabolites; biological response modifiers; hormonal/anti-hormonal therapeutic agents, haematopoietic growth factors, monoclonal antibody targeted therapeutic agents, topoisomerase inhibitors, proteasome inhibitors, and ubiquitin ligase inhibitors. Examples of cytotoxic agents include, but are not limited to, sertenef, cachectin, ifosfamide, tasonermin, lonidamine, carboplatin, altretamine, prednimustine, dibromodulcitol, ranimustine, fotemustine, nedaplatin, oxaliplatin, temozolomide, heptaplatin, estramustine, improsulfan tosilate, trofosfamide, nimustine, dibrospidium chloride, pumitepa, lobaplatin, satraplatin, profiromycin, cisplatin, irofulven, dexifosfamide, cis-aminedichloro(2-methyl-pyridine)platinum, benzylguanine, glufosfamide, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexane-1,6-diamine)-mu-[diamine-platinum(II)]bis[diamine(chloro)platinum (II)]tetrachloride, diarizidinylspermine, arsenic trioxide, 1-(11-dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthine, zorubicin, idarubicin, daunorubicin, bisantrene, mitoxantrone, pirarubicin, pinafide, valrubicin, amrubicin, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morpholino-13-deoxo-10-hydroxycarminomycin, annamycin, galarubicin, elinafide, MEN10755, and 4-demethoxy-3-deamino-3-aziridinyl-4-methylsulphonyl-daunorubicin (see WO 00/50032). A representative example of a hypoxia activatable compound is tirapazamine. Proteasome inhibitors include, but are not limited to, lactacystin and bortezomib. Examples of microtubule inhibitors/microtubule-stabilizing agents include paclitaxel, vindesine sulfate, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincaleukoblastine, docetaxol, rhizoxin, dolastatin, mivobulin isethionate, auristatin, cemadotin, RPR109881, BMS184476, vinflunine, cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro4-methoxyphenyl) benzene sulfonamide, anhydrovinblastine, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-proline-t-butylamide, TDX258, the epothilones (see for example U.S. Pat. Nos. 6,284,781 and 6,288,237) and BMS188797. Representative examples of topoisomerase inhibitors

include topotecan, hycaptamine, irinotecan, rubitecan, 6-ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzylidene-chartreusin, 9-methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridine-2-(6H) propanamine, 1-amino-9-ethyl-5-fluoro-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinoline-10,13(9H,15H)dione, lurtotecan, 7-[2-(N-isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etoposide phosphate, teniposide, sobuzoxane, 2'-dimethylamino-2'-deoxy-etoposide, GL331, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole-1-carboxamide, asulacrine, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroOxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexa-hydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-one, 2,3-(methylenedioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]-phenanthridinium, 6,9-bis [(2-aminoethyl)amino]benzo-[g]isoguinoline-5,10-dione, 5-(3-aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethyl-aminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1'-de]acridin-6-one, N-[1-[2(diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamide, N-(2-(dimethylamino)ethyl)acridine-4-carboxamide, 6-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-one, and dimesna. Examples of inhibitors of mitotic kinesins, such as the human mitotic kinesin KSP, are described in PCT Publications WO 01/30768 and WO 01/98278, WO 03/050,064 (Jun. 19, 2003), WO 03/050,122 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,527 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,679 (Jun. 19, 2003), WO 03/049,678 (Jun. 19, 2003) and WO 03/39460 (May 15, 2003) and pending PCT Appl. Nos. US03/06403 (filed Mar. 4, 2003), US03/15861 (filed May 19, 2003), US03/15810 (filed May 19, 2003), US03/18482 (filed Jun. 12, 2003) and US03/18694 (filed Jun. 12, 2003). In an embodiment inhibitors of mitotic kinesins include, but are not limited to inhibitors of KSP, inhibitors of MKLP1, inhibitors of CENP-E, inhibitors of MCAK, inhibitors of Kif14, inhibitors of Mphosph1, and inhibitors of Rab6-KIFL.

Inhibitors of kinases involved in mitotic progression include, but are not limited to, inhibitors of aurora kinase, inhibitors of Polo-like kinases (PLK) (e.g., inhibitors of PLK-1), inhibitors of bub-1 and inhibitors of bub-R1. Antiproliferative agents include antisense RNA and DNA oligonucleotides such as G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, and INX3001, and antimetabolites such as enocitabine, carmofur, tegafur, pentostatin, doxifluridine, trimetrexate, fludarabine, capecitabine, galocitabine, cytarabine ocfosfate, fosteabine sodium hydrate, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurin, decitabine, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabine, 2'-deoxy-2'-methylidenecytidine, 2'-fluoromethylene-2'-deoxycytidine, N-[5-(2,3-dihydro-benzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea, N6-[4-deoxy-4-[N2-

[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenine, aplidine, ecteinascidin, troxacitabine, 4-[2-amino-4-oxo4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutamic acid, aminopterin, 5-flurouracil, alanosine, 11-acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,1-diazatetracyclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yl acetic acid ester, swainsonine, lometrexol, dexrazoxane, methioninase, 2'-cyano-2'-deoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-arabino furanosyl cytosine, and 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone. Examples of monoclonal antibody targeted therapeutic agents include those therapeutic agents which have cytotoxic agents or radioisotopes attached to a cancer cell specific or target cell specific monoclonal antibody. Examples include, for example, Bexxar. HMG-CoA reductase inhibitors are inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase. Compounds which have inhibitory activity for HMG-CoA reductase can be readily identified by using assays well-known in the art such as those described or cited in U.S. Pat. No. 4,231,938 and WO 84/02131. Examples of HMG-CoA reductase inhibitors that may be used include, but are not limited to, lovastatin (MEVACOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,231,938, 4,294,926, and 4,319,039), simvastatin (ZOCOR®; see U.S. Pat. Nos. 4,444,784, 4,820,850, and 4,916,239), pravastatin (PRAVACHOL®; see U.S. Pat. Nos. 4,346,227, 4,537,859, 4,410,629, 5,030,447, and 5,180,589), fluvastatin (LESCOL®; see U.S. Pat. Nos. 5,354,772, 4,911,165, 4,929,437, 5,189,164, 5,118,853, 5,290,946, and 5,356,896) and atorvastatin (LIPITOR®; see U.S. Pat. Nos. 5,273,995, 4,681,893, 5,489,691 and 5,342,952). The structural formulas of these and additional HMG-CoA reductase inhibitors that may be used in the instant methods are described at page 87 of M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 Feb. 1996) and U.S. Pat. Nos. 4,782,084 and 4,885,314. In an embodiment, the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from lovastatin and simvastatin.

Prenyl-protein transferase inhibitors are compounds which inhibit any one or any combination of the prenyl-protein transferase enzymes, including farnesyl-protein transferase (FPTase), geranylgeranyl-protein transferase type I (GGPTase-I), and geranylgeranyl-protein transferase type-II (GGPTase-II, also called Rab GGPTase). Examples of prenyl-protein transferase inhibiting compounds include (±)-6-[amino(4-chlorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-2(1H)quinolinone, (-)-6-[amino(4-chlorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-2(1H)-quinolinone, (+)-6-[amino(4-chlorophenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl) methyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-methyl-2(1H)-quinolinone, 5(S)-n-butyl-1-(2,3-dimethylphenyl)-4-[1-(4-

cyanobenzyl)-5-imnidazolylmethyl-2-piperazinone, (S)-1-(3-chlorophenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-5-[2-(ethanesulfonyl) methyl)-2-piperazinone, 5(S)-n-butyl-1-(2-methylphenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinone, 1-(3-chlorophenyl)-4-[1-(4-cyanobenzyl)-2-methyl-5-imidazolylmethyl]-2-piperazinone, 1-(2,2-diphenylethyl)-3-[N-(1-(4-cyanobenzyl)-1H-imidazol-5-ylethyl)carbamoyl]piperidine, 4-{-[4-hydroxymethyl-4-(4-chloropyridin-2-ylmethyl)-piperidine-1-ylmethyl]-2-methylimidazol-1-ylmethyl}benzonitrile, 4-{-5-[4-hydroxymethyl-4-(3-chlorobenzyl)-piperidine-1-ylmethyl]-2-methylimnidazol-1-ylmethyl}benzonitrile, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)benzyl]-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitrile, 4-{3-[4-(5-chloro-2-oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl]-3H-imidazol-4-ylmethyl}benzonitrile, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-[1,2']bipyridin-5'-ylmethyl]-3H-imidazol4-ylmethyl}benzonitrile, 4-[3-(2-oxo-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-4-ylmethyl)-3H-midazol-4-ylmethyl}benzonitrile, 18,19-dihydro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimetheno-1H-imidazo[4,3-c][1,11,4]dioxaazacyclo-nonadecine-9-carbonitrile, (±)-19,20-dihydro-19-oxo-5H-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k]-[1,6,9,12]oxatriaza-cyclooctadecine-9-carbonitrile, 19,20-dihydro-19-oxo-5H,17H-18,21-ethano-6,10:12,16-dimetheno-22H-imidazo[3,4-h][1,8,11,14]oxatriazacycloeicosine-9-carbonitrile, and (+-)-19,20-dihydro-3-methyl-19-oxo-5H-18,21-ethano-12,14-etheno-6,10-metheno-22H-benzo[d]imidazo[4,3-k][1,6,9,12]oxa-triazacyclooctadecine-9-carbonitrile.

Other examples of prenyl-protein transferase inhibitors can be found in the following publications and patents: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, U.S. Pat. No. 5,420,245, U.S. Pat. No. 5,523,430, U.S. Pat. No. 5,532,359, U.S. Pat. No. 5,510,510, U.S. Pat. No. 5,589,485, U.S. Pat. No. 5,602,098, European Patent Publ. 0 618 221, European Patent Publ. 0 675 112, European Patent Publ. 0 604 181, European Patent Publ. 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, U.S. Pat. No. 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, U.S. Pat. No. 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, and U.S. Patent No. 5,532,359. For an example of the role of a prenyl-protein transferase inhibitor on angiogenesis see *European J. of Cancer 35*(9):1394-1401 (1999).

Angiogenesis inhibitors refers to compounds that inhibit the formation of new blood vessels, regardless of mechanism. Examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, tyrosine kinase inhibitors, such as inhibitors of the tyrosine kinase receptors Flt-1 (VEGFR1) and Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibitors of epidermal-derived, fibroblast-derived, or platelet derived growth factors, MMP (matrix metalloprotease) inhibitors, integrin blockers, interferon-.alpha., interleukin-12, pentosan polysulfate, cyclooxygenase inhibitors, including nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs) like aspirin and ibuprofen as well as selective cyclooxy-genase-2 inhibitors like celecoxib and rofecoxib (*PNAS 89*:7384 (1992); *JNCI 69*:475 (1982); *Arch. Ophthalmol. 108*:573 (1990); *Anat. Rec.*, (238):68 (1994); *FEBS Letters 372*:83 (1995); *Clin, Orthop. 313*:76 (1995); *J. Mol. Endocrinol. 16*:107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol. 75*:105 (1997); *Cancer Res. 57*:1625 (1997); *Cell 93*:705 (1998); *Intl. J. Mol. Med. 2*:715 (1998); *J. Biol. Chem. 274*:9116 (1999)), steroidal anti-inflammatories (such as corticosteroids, mineralocorticoids, dexamethasone, prednisone, prednisolone, methylpred, betamethasone), carboxyamidotriazole, combretastatin A4, squalamine, 6-O-chloroacetyl-carbonyl)-fumagillol, thalidomide, angiostatin, troponin-1, angiotensin II antagonists (see Fernandez et al., *J. Lab. Clin. Med.* 105:141-145 (1985)), and antibodies to VEGF (see, *Nature Biotechnology*, 17:963-968 (October 1999); Kim et al., *Nature*, 362:841-844 (1993); WO 00/44777; and WO 00/61186). Other therapeutic agents that modulate or inhibit angiogenesis and may also be used in combination with the compounds of the instant invention include agents that modulate or inhibit the coagulation and fibrinolysis systems.(see review in *Clin. Chem. La. Med. 38*:679-692 (2000)). Examples of such agents that modulate or inhibit the coagulation and fibrinolysis pathways include, but are not limited to, heparin (see *Thromb. Haemost. 80*:10-23 (1998)), low molecular weight heparins and carboxypeptidase U inhibitors (also known as inhibitors of active thrombin activatable fibrinolysis inhibitor [TAFIa]) (see *Thrombosis Res. 101*:329-354 (2001)). TAFIa inhibitors have been described in PCT Publication WO 03/013,526 and U.S. Ser. No. 60/349,925 (filed Jan. 18, 2002). The invention also encompasses combinations of the compounds of the invention with NSAIDs which are selective COX-2 inhibitors (generally defined as those which possess a specificity for inhibiting COX-2 over COX-1 of at least 100 fold as measured by the ratio of IC_{50} for COX-2 over IC_{50} for COX-1 evaluated by cell or microsomal assays). Such compounds include, but are not limited to those disclosed in U.S. Pat. No. 5,474,995, issued Dec. 12, 1995, U.S. Pat. No. 5,861,419, issued Jan. 19, 1999, U.S. Pat. No. 6,001,843, issued Dec. 14, 1999, U.S. Pat. No. 6,020,343, issued Feb. 1, 2000, U.S.

Pat. No. 5,409,944, issued Apr. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,436,265, issued Jul. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,536,752, issued Jul. 16, 1996, U.S. Pat. No. 5,550,142, issued Aug. 27, 1996, U.S. Pat. No. 5,604,260, issued Feb. 18, 1997, U.S. Pat. No. 5,698,584, issued Dec. 16, 1997, U.S. Pat. No. 5,710,140, issued Jan. 20, 1998, WO 94/15932, published Jul. 21, 1994, U.S. Pat. No. 5,344,991, issued Jun. 6, 1994, U.S. Pat. No. 5,134,142, issued Jul. 28, 1992, U.S. Pat. No. 5,380,738, issued Jan. 10, 1995, U.S. Pat. No. 5,393,790, issued Feb. 20, 1995, U.S. Pat. No. 5,466,823, issued Nov. 14, 1995, U.S. Pat. No. 5,633,272, issued May 27, 1997, and U.S. Pat. No. 5,932,598, issued Aug. 3, 1999, all of which are hereby incorporated by reference. Representative inhibitors of COX-2 that are useful in the methods of the present invention include 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone; and 5-chloro-3-(4-methylsulfonyl)phenyl-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine. Compounds which are described as specific inhibitors of COX-2 and are therefore useful in the present invention, and methods of synthesis thereof, can be found in the following patents, pending applications and publications, which are herein incorporated by reference: WO 94/15932, published Jul. 21, 1994, U.S. Pat. No. 5,344,991, issued Jun. 6, 1994, U.S. Pat. No. 5,134,142, issued Jul. 28, 1992, U.S. Pat. No. 5,380,738, issued Jan. 10, 1995, U.S. Pat. No. 5,393,790, issued Feb. 20, 1995, U.S. Pat. No. 5,466,823, issued Nov. 14, 1995, U.S. Pat. No. 5,633,272, issued May 27, 1997, U.S. Pat. No. 5,932,598, issued Aug. 3, 1999, U.S. Pat. No. 5,474,995, issued Dec. 12, 1995, U.S. Pat. No. 5,861,419, issued Jan. 19, 1999, U.S. Pat. No. 6,001,843, issued Dec. 14, 1999, U.S. Pat. No. 6,020,343, issued Feb. 1, 2000, U.S. Pat. No. 5,409,944, issued Apr. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,436,265, issued Jul. 25, 1995, U.S. Pat. No. 5,536,752, issued Jul. 16, 1996, U.S. Pat. No. 5,550,142, issued Aug. 27, 1996, U.S. Pat. No. 5,604,260, issued Feb. 18, 1997, U.S. Pat. No. 5,698,584, issued Dec. 16, 1997, and U.S. Pat. No. 5,710,140, issued Jan. 20,1998. Other examples of angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, endostatin, ukrain, ranpirnase, IM862, 5-methoxy4-[2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)oxiranyl]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-yl(chloroacetyl)carbamate, acetyldinanaline, 5-amino-1-[[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzoyl)phenyl]methyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide, CM101, squalamine, combretastatin, RPI4610, NX31838, sulfated mannopentaose phosphate, 7,7-(carbonyl-bis[imino-N-methyl-4,2-pyrrolocarbonylimino[N-methyl-4,2-pyrrole]-carbonylimino]-bis-(1,3-naphthalene disulfonate), and 3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl)methylene]-2-indolinone (SU5416).

Agents that interfere with cell cycle checkpoints are compounds that inhibit protein kinases that transduce cell cycle checkpoint signals, thereby sensitizing the cancer cell to DNA damaging agents. Such agents include inhibitors of ATR, ATM, the Chk1 and Chk2

kinases and cdk and cdc kinase inhibitors and are specifically exemplified by 7-hydroxystaurosporin, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) and BMS-387032.

Inhibitors of cell proliferation and survival signaling pathway are pharmaceutical agents that inhibit cell surface receptors and signal transduction cascades downstream of those surface receptors. Such agents include inhibitors of inhibitors of EGFR (for example gefitinib and erlotinib), inhibitors of ERB-2 (for example trastuzumab), inhibitors of IGFR, inhibitors of cytokine receptors, inhibitors of MET, inhibitors of PI3K (for example LY294002), serine/threonine kinases (including but not limited to inhibitors of Akt such as described in WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140 and WO 02/083138), inhibitors of Raf kinase (for example BAY-43-9006), inhibitors of MEK (for example CI-1040 and PD-098059) and inhibitors of mTOR (for example Wyeth CCI-779). Such agents include small molecule inhibitor compounds and antibody antagonists.

Apoptosis inducing agents include activators of TNF receptor family members (including the TRAIL receptors).

In some embodiments of the invention, representative agents useful in combination with the solid forms of the invention for the treatment of cancer include, for example, irinotecan, topotecan, gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin carboplatin, cisplatin, taxanes, tezacitabine, cyclophosphamide, vinca alkaloids, imatinib (Gleevec), anthracyclines, rituximab, trastuzumab, as well as other cancer chemotherapeutic agents.

The above compounds to be employed in combination with the solid forms of the invention will be used in therapeutic amounts as indicated in the *Physicians' Desk Reference* (PDR) 47th Edition (1993), which is incorporated herein by reference, or such therapeutically useful amounts as would be known to one of ordinary skill in the art.

The solid forms of the invention and the other anticancer agents can be administered at the recommended maximum clinical dosage or at lower doses. Dosage levels of the active compounds in the compositions of the invention may be varied so as to obtain a desired therapeutic response depending on the route of administration, severity of the disease and the response of the patient. The combination can be administered as separate compositions or as a single dosage form containing both agents. When administered as a combination, the therapeutic agents can be formulated as separate compositions, which are given at the same time or different times, or the therapeutic agents, can be given as a single composition.

Antiestrogens, such as tamoxifen, inhibit breast cancer growth through induction of cell cycle arrest, that requires the action of the cell cycle inhibitor p27Kip. Recently, it has been shown that activation of the Ras-Raf-MAP Kinase pathway alters the phosphorylation

status of p27Kip such that its inhibitory activity in arresting the cell cycle is attenuated, thereby contributing to antiestrogen resistance (Donovan et al., *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001). As reported by Donovan et al., inhibition of MAPK signaling through treatment with MEK inhibitor changed the phosphorylation status of p27 in hormone refactory breast cancer cell lines and in so doing restored hormone sensitivity. Accordingly, in one aspect, any of the solid forms described herein may be used in the treatment of hormone dependent cancers, such as breast and prostate cancers, to reverse hormone resistance commonly seen in these cancers with conventional anticancer agents.

In hematological cancers, such as chronic myelogenous leukemia (CML), chromosomal translocation is responsible for the constitutively activated BCR-AB1 tyrosine kinase. The afflicted patients are responsive to Gleevec, a small molecule tyrosine kinase inhibitor, as a result of inhibition of Ab1 kinase activity. However, many patients with advanced stage disease respond to Gleevec initially, but then relapse later due to resistance-conferring mutations in the Ab1 kinase domain. *In vitro* studies have demonstrated that BCR-Av1 employs the Raf kinase pathway to elicit its effects. In addition, inhibiting more than one kinase in the same pathway provides additional protection against resistance-conferring mutations. Accordingly, in another aspect of the invention, any of the solid forms described herein can be used in combination with at least one additional agent, such as Gleevec, in the treatment of hematological cancers, such as chronic myelogenous leukemia (CML), to reverse or prevent resistance to the at least one additional agent.

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.

EXAMPLES

Example 1

Preparation of Form A

Method 1

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (753 mg) was suspended in 17 mL of a mixture of 46% acetic acid and 54% water. The resulting mixture was cooled from 85 to 24 °C over 24 h, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for at least 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 1, 17, and 33).

Method 2

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (649 mg) was dissolved in 10 mL of acetonitrile. The resulting mixture was cooled from 85 to 24 °C over 24 h, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and found to be consistent with Form A.

Method 3

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (200 mg) was suspended in 2 mL of ethyl acetate and stirred at 25 °C for 7 days. The solids were filtered, washed with methylene chloride, and air-dried for 24 h. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found to be consistent with Form A.

Method 4

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (200 mg) was suspended in 2 mL of a mixture of 75% ethyl acetate and 25% methylene chloride and stirred at 25 °C for 7 days. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for 24 h. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found to be consistent with Form A.

Example 2

Preparation of Form B

Method 1

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (1 g) was dissolved in 10 mL of ethyl acetate by heating. The resulting mixture was cooled from 65 to 4 °C over 24 h, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for at least 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 2, 18, and 34).

Method 2

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (652 mg) was dissolved in 4.5 mL of acetone. The resulting mixture was cooled from 65 to 4 °C, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found to be consistent with Form B.

Method 3

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (652 mg) was dissolved in 4.5 mL of acetone. The resulting mixture was cooled from 24 to 4 °C, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for 24 h. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found to be consistent with Form B.

Method 4

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (499 mg) was dissolved in 5 mL of ethyl acetate by heating. The resulting mixture was cooled from 24 to 4 °C over 24 h, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for 24 h. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found to be consistent with Form B.

Method 5

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (904 mg) was dissolved in 6 mL of 2-butanone by heating. The resulting mixture was cooled from 30 to 0 °C over 24 h, then kept at 0 °C for 60 h. The solids were filtered and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found to be consistent with Form B.

Example 3

Preparation of Form C

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (177 mg) was dissolved in 18 mL of

hexane. The resulting mixture was cooled from 65 to 4 °C, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 3, 19, and 35).

Example 4

Preparation of Form D

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (182 mg) was suspended in 15 mL of toluene. The resulting mixture was cooled from 85 to 4 °C, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 4, 20, and 36).

Example 5

Preparation of Form E

See Example 17.

The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 5, 21, and 37).

Example 6

Preparation of Form F

Method 1

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (300 mg) was heated at the maximum heating rate of the oven in a round bottom flask to 215 °C which was held for 15 min. The sample was then cooled gradually at the maximum cooling rate of the oven (Lindberg/Blue M +260°C Mechanical Convection Oven). The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 6, 22, and 38).

Method 2

Product from Method 1 was added to 1 mL of ethyl acetate to form suspension at 30 °C. The mixture was placed in a refrigerator (4 °C) overnight. Then the supernatant was aspirated and the crystalline product dried in a vacuum oven at 50 °C for 40 min. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found to be consistent with Form F.

Example 7

Preparation of Form G

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (930 mg) was dissolved in 4 mL of tetrahydrofuran (THF) by heating. The resulting mixture was cooled from 30 to 0 °C over 24 h, then kept at 0 °C for 60 h. The solids were filtered and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 7, 23, and 39).

Example 8

Preparation of Form H

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (853.28 mg) was dissolved in 12 mL of ethanol by heating. The resulting mixture was cooled from 85 to 4 °C over 24 h, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 8, 24, and 40).

Example 9

Preparation of Form I

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (506 mg) was dissolved in 15 mL of dioxane by heating. The resulting mixture was cooled from 30 to 0 °C over 24 h, then kept at 0 °C for 60 h. The solids were filtered and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and found to be consisted with Form I.

The filtrate from above was allowed to air-dry for 4 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 9, 25, and 41) and was found consistent with Form I.

Example 10

Preparation of Form J

Method 1

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (840 mg) was dissolved in 2.5 mL of dimethylacetamide. The resulting mixture was cooled from 85 to 4 °C over 24 h, then kept at

4 °C for 24 h. The solids were filtered and dried in an oven at 50 °C for 24 h. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 10, 26, and 42).

The filtrate was allowed to air dry for 4 days. The resulting solid was found to be consisted with Form J.

Method 2

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (929 mg) was dissolved in 3 mL of N-methylpyrrolidinone. The resulting mixture was cooled from 30 to 0 °C over 24 h, then kept at 0 °C for 60 h. The solids were filtered and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA and was found consistent with Form J.

Example 11

Preparation of Form K

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (758 mg) was dissolved in 6 mL of methanol. The resulting mixture was cooled from 65 to 4 °C, then kept at 4 °C for 24 h. The solids were filtered, washed with water, and air-dried for 2 days. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 11, 27, and 43).

Example 12

Preparation of Form L

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (830 mg) was dissolved in 2.95 mL of 20% triethylamine in THF. The material crashed out of solution shortly after going in. The sample was equilibrated at 40 °C for 2 h, then cooled to 0 °C in 400 min, and cycled between 0 and 20 °C for 7 days; 120 min at 0 °C, 10 min up to 20 °C, 120 at 20 °C, 200 min down to 0 °C. The solids were filtered and air-dried. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 12, 28, and 44).

Example 13

Preparation of Form M

1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine (705 mg) was suspended in 9 mL of

20% triethylamine in ethyl acetate. The sample was equilibrated at 40 °C for 2 h, then cooled to 0 °C in 400 min, and cycled between 0 and 20 °C for 7 days; 120 min at 0 °C, 10 min up to 20 °C, 120 at 20 °C, 200 min down to 0 °C. The solids were filtered and air-dried. The crystalline product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 13, 29, and 45).

Example 14

Preparation of Form N

Excess 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine was equilibrated in propylene glycol. The sample was agitated at room temperature for 3 days, then allowed to stand at RT without agitation for an additional day. The sample was then centrifuged, the supernatant was aspirated, and the pellets washed with about 50 mL of water. The resulting solid was allowed to air dry for one day. The product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 14, 30, and 46).

Example 15

Preparation of Form O

The filtrate from Example 11 was allowed to air-dry for 4 days. The product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 15, 31, and 47).

Example 16

Preparation of Form P

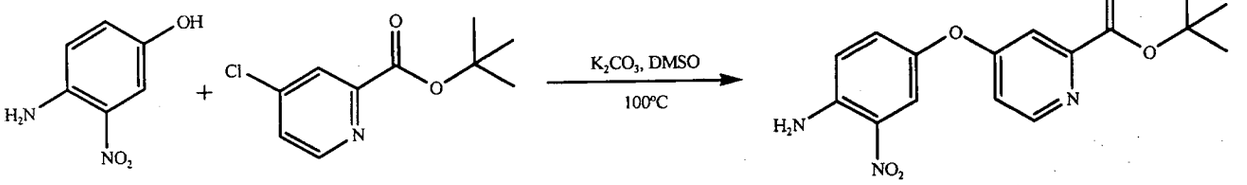
The filtrate from Example 12 was allowed to air-dry for 4 days. The product was analyzed by XRPD, DSC, and TGA (See Figures 16, 32, and 48).

Example 17

Preparation of 1-Methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine

Method A

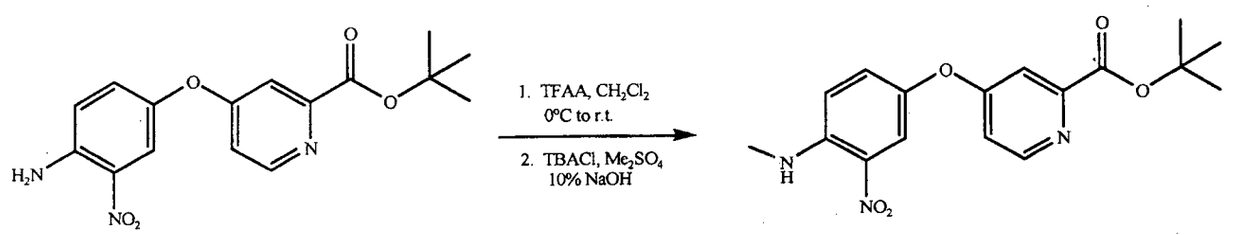
Step 1



1a **1b** **1c**

A 500 mL three-neck flask was fitted with a mechanical stirrer and charged with K_2CO_3 (4.15 g, 30 mmol). The vessel was sealed, evacuated, and flame dried. The apparatus was allowed to cool to rt and purged with argon. To the reaction flask was added 4-amino-3-nitrophenol **1a** (3.08 g, 20 mmol), *tert*-butyl 4-chloropyridine-2-carboxylate **1b** (5.2 g, 24 mmol) and dry dimethylsulfoxide (DMSO) (30 mL). The resulting mixture was stirred vigorously and heated to 100 °C for ~14 h. The reaction was poured over iced phosphate buffer (pH = 7) and the reaction flask was rinsed well with methyl t-butyl ether (MTBE) and water. The combined biphasic mixture was filtered through Celite (>2 cm pad). The layers were partitioned and separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with water (5 × 100 mL), dried ($MgSO_4$), and evaporated. The crude residue was adsorbed onto SiO_2, and purified by flash chromatography (4:1, 2:1, 1:1 hexanes/EtOAc) to furnish 4.92 g (14.9 mmol, 74% yield) of **1c** as a yellow brown solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 2.8, 5.8, Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.15 (br s, 2 H), 1.62 (s, 9 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 164.0, 151.8, 151.5, 143.4, 143.2, 131.5, 129.8, 121.0, 118.0, 114.2, 113.1, 83.0, 28.4; mp 163-166 °C.

Step 2

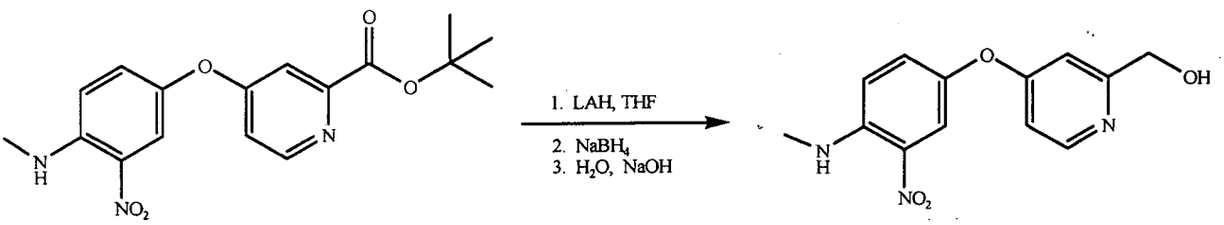


1c **1d**

To a solution of **1c** (5.62 g, 17 mmol) in CH_2Cl_2 (85 mL) at 0°C was added TFAA

(2.4 mL, 3.6 g, 17 mmol). The cooling bath was then removed and the reaction maintained at rt for 2 h. The reaction was cooled to 0 °C and TBACl (2.5 g, 8.5 mmol), Me_2SO_4 (3.2 mL, 4.3 g 34 mmol), and 10% NaOH (34 mL) were added. The resulting mixture was stirred vigorously for 4 h at rt. The reaction was diluted with water and the resulting layers were partitioned and separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 100 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2 × 100 mL), dried ($MgSO_4$), and evaporated. The crude residue was adsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 hexanes/EtOAc) to give 4.5 g (13.0 mmol, 76%) of **1d** as a yellow-orange solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (br d, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (app dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 3.04 (d, J = 4.9 Hz, 3 H), 1.59 (s, 9 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 164.1, 151.5, 144.7, 142.1, 130.4, 118.8, 115.5, 114.1, 112.9, 82.9, 30.4, 28.5; mp 187-189°C.

Step 3

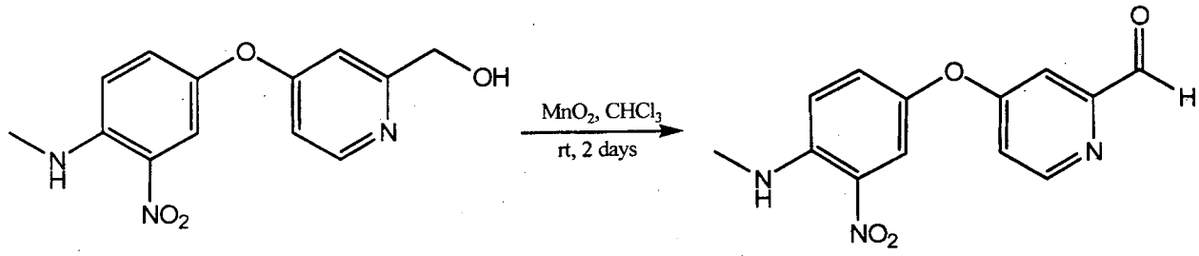


1d **1e**

A flame dried 500 mL three necked round bottom flask purged with N_2 was charged with LAH (3.0 g, 75 mmol) and dry THF (240 mL). The resulting suspension was cooled to 0°C and **1d** (20.7 g, 60 mmol) was slowly added while keeping the internal reaction temperature under 5 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h followed by stirring at rt overnight. $NaBH_4$ (2.27 g, 60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an additional hour at rt. After the reaction was judged complete, the reaction mixture was treated with successive dropwise addition of water (3 mL), 15% NaOH (3 mL), and water (9 mL). The resulting mixture was filtered through Celite, and the remaining solids were washed with EtOAc and MeOH. The combined organic portions were evaporated and the resulting crude residue was adsorbed onto SiO_2 and purified by flash chromatography (97:3 CH_2Cl_2/MeOH) to afford 7.63 g (27.7 mmol, 46%) of a red-orange solid as **1e**. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 2.75 Hz, 1 H),

7.29 (d, J = 2.75 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 9.35 Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.07 (d, J = 5.23 Hz, 3 H).

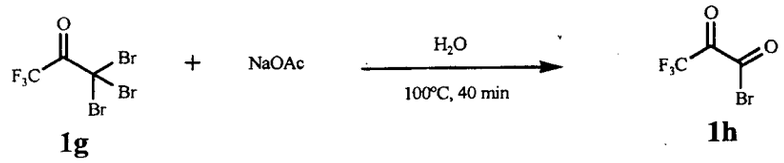
Step 4



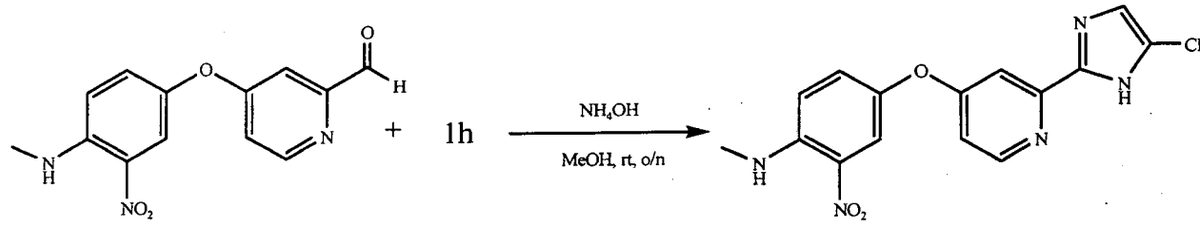
1e **1f**

A 100 mL round bottom flask was charged with **1e** (1.38 g, 5.0 mmol), MnO_2 (6.52 g, 75 mmol) and $CHCl_3$ (20 mL). The resulting suspension stirred at rt for 2 d. The reaction mixture was filtered through Celite, and the remaining solids were washed successively with $CHCl_3$ and EtOH. The combined organic portions were evaporated, absorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography (98:2 CH_2Cl_2/MeOH) to give 790 mg (2.89 mmol, 58%) of an orange solid as **1f.** ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.01 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, J = 2.75 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 2.48 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 2.75 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 2.47, 5.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 9.35 Hz, 1 H), 3.08 (d, J = 5.23 Hz, 3 H).

Step 5



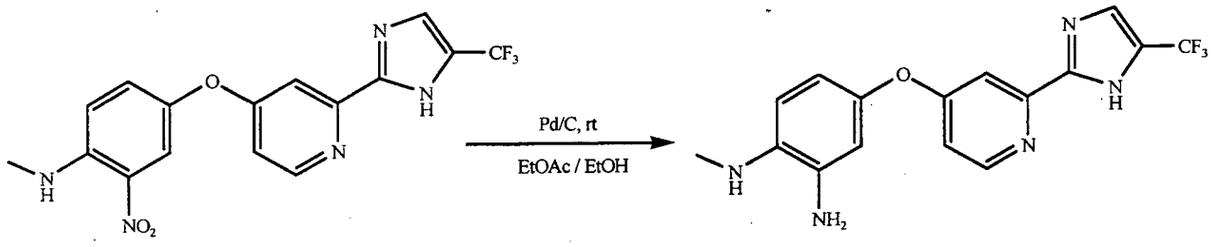
1g **1h**



1f **1i**

Ketone **1g** (Lancaster, 25.75 mL, 136.5 mmol) was added to a solution of sodium acetate (NaOAc) (22.4 g, 273 mmol) in H_2O (60 mL) and the resulting solution heated to 100 °C for 10 min. After cooling to rt, the solution of **1h** was added to a suspension of **1f** (25 g, 91 mmol) in NH_4OH (150 mL) and MeOH (450 mL). The resulting mixture was stirred at rt overnight. TLC (95:5 CH_2Cl_2/MeOH) showed complete consumption of **1f**. The crude product was concentrated into an aqueous slurry, and partitioned with saturated Na_2CO_3 and CH_2Cl_2. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2, and the combined organics washed with brine, dried with $MgSO_4$, and concentrated to give 31.6 g of **1i** (83 mmol) as an orange solid (91 % yield). No further purification was required.

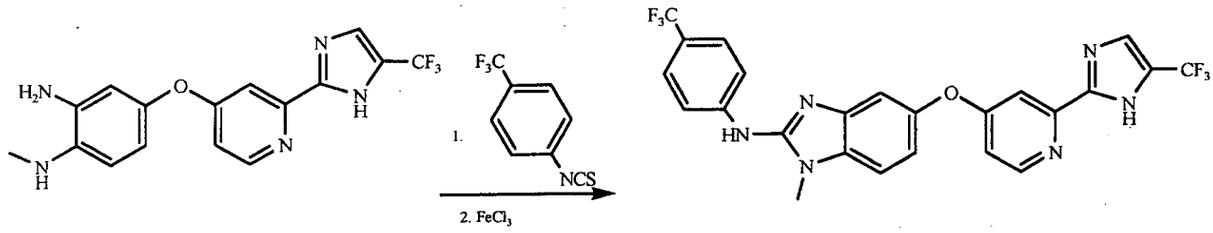
Step 6



1i **1j**

A slurry of **1i** (45.76 g, 120 mmol) in MeOH (220 mL) and EtOAc (200 mL) was sparged with N_2 for 20 min, and then charged with a suspension of 10 % Pd/C (12.77 g, 120 mmol) in MeOH (60 mL). The reaction was purged with H_2 and maintained under a H_2 atmosphere for 2 days. The reaction was filtered through a pad of Celite and the collected solids were washed successively with MeOH and EtOAc. The combined organic filtrates were evaporated, and the resulting solid was azeotroped with CH_2Cl_2 and dried overnight, under vacuum, to give 40.17 g (115 mmol) of **1j** as a tan powder (96% yield). LCMS *m/z* 336.1 (MH^+), t_R = 1.81 min.

Step 7



1j **I**

4-(Trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (23.37 g, 115 mmol) was added to a stirring solution of **1j** (40.17 g, 115 mmol) in MeOH (460 mL) at rt. The reaction was maintained at rt for 16 h. After the reaction was judged complete, a solution of $FeCl_3$ (20.52g, 126.5 mmol) in MeOH (50 mL) was added to the reaction and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The crude reaction mixture was added to a 3 L separatory funnel containing EtOAc (750 mL) and water (750 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (aqueous phase saved). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous Na_2CO_3 solution, water, and brine, then dried ($MgSO_4$), and concentrated. The saved aqueous phase was made basic (pH = 10) by addition of saturated aqueous Na_2CO_3 solution and the resulting slurry was added to a 3 L separatory funnel containing EtOAc (500 mL). The mixture was agitated and the resulting emulsion was filtered through filter paper, and the layers were then separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 500 mL). The organic layers were combined, washed with brine, then dried ($MgSO_4$), added to previously extracted material and concentrated. The combined product was triturated with CH_2Cl_2 (500 mL), adsorbed onto SiO_2 and purified by flash chromatography. A final trituration of material with CH_2Cl_2 produced the compound of Formula I as a pure, white solid. LCMS *m/z* 519.1 (MH+); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (app d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 2.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H); LCMS *m/z* = 519.0, t_R = 2.57 min (MH^+); Anal. calc'd for $C_{24}H_{16}F_6N_6O$: C 55.6, H 3.11, N 16.21; Found: C 55.81, H 3.43, N 16.42; mp: 217 – 220°C (dec.).

Method B

1,1-Dibromo-3,3,3-trifluroacetone was added to an aqueous sodium acetate solution. The mixture was heated until it was complete by GC. The reaction mixture, containing was then cooled and added to an ethanol/ethyl acetate solution of 4-(4-methylamino-3-nitrophenol)pyridine-2-carbaldehyde. After the addition was complete, ammonium hydroxide was added and the reaction mixture heated until the reaction was complete by HPLC. The reaction mixture was cooled and the product filtered and washed with water. The yellow solid (**3**) was then dried under vacuum until a constant weight is obtained.

An aqueous solution of sodium dithionite ($Na_2S_2O_4$) and sodium carbonate (Na_2CO_3) was added, portion-wise, to a stirred suspension of **3** in ethanol. After the addition of

$Na_2S_2O_4$ and Na_2CO_3 was complete, the reaction mixture was stirred until deemed complete by HPLC. Water was then added to the reaction mixture and cooled. The product was filtered and washed with water. The yellow solid (**4**) was then dried under vacuum until a constant weight was obtained.

4-Trifluoromethylphenyl isothiocyanate (**5**) was added to a stirred suspension of **4** in acetonitrile. The reaction mixture was stirred until deemed complete by HPLC and then filtered. The filtrate was treated with *N,N*-diisopropylethylamine and 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (DMC) until addition of *N,N*-diisopropylethylamine and DMC was complete. The reaction mixture was heated until deemed complete by HPLC and filtered through a 0.2 μm filter. Water was added to the reaction mixture and then cooled. The title compound was filtered and washed with an acetonitrile/water solution and dried under vacuum until a constant weight was obtained. The product was dissolved in a suffcient amount of refluxing ethanol to acheive a homogeneous solution. The title compound was crystallized out of solution by removal of ethanol by distillation. After distillation of ethanol, the resultant slurry was treated with water and the solution cooled. The solid product was was filtered, washed with ethanol/water and dried under vacuum until constant weight to give the product title compound as an off-white to yellow/brown solid.

Example 18

X-Ray Powder Diffraction Data Collection

The XRPD analyses were performed using a Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer using Cu Kα radiation. The instrument was equipped with a long 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 θ-2θ continuous scan at 3 °/min (0.4 sec/0.02° step) from 2.5 to 40° 2θ was used. A silicon standard was analyzed to check the instrument alignment. Data were collected and analyzed using XRD-6000 v. 4.1.

Example 19

Thermal Data Collection

Thermal analyses for differential scanning calorimetry (DSC) (TQ1000, TA Instruments) and thermogravimetric analysis (TGA) (TQ500, TA Instruments) were both conducted at a heating rate of 10 °C/min under an inert flow of nitrogen gas at 40 mL/min.

Example 20

Raf/Mek Filtration Assay

Buffers

Assay buffer: 50 mM Tris, pH 7.5, 15 mM $MgCl_2$, 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT

Wash buffer: 25 mM Hepes, pH 7.4, 50 mM sodium pyrophosphate, 500 mM NaCl

Stop reagent: 30 mM EDTA

Materials

Raf, active:	Upstate Biotech #14-352
Mek, inactive:	Upstate Biotech #14-205
^{33}P-ATP:	NEN Perkin Elmer #NEG 602 h
96 well assay plates:	Falcon U-bottom polypropylene plates #35-1190
Filter apparatus:	Millipore #MAVM 096 OR
96 well filtration plates:	Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB
Scintillation fluid:	Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439

Assay conditions

Raf approximately 120 pM

Mek approximately 60 nM

^{33}P-ATP 100 nM

Reaction time 45-60 minutes at room temperature

Assay protocol

Raf and Mek are combined at 2X final concentrations in assay buffer (50 mM Tris, pH 7.5, 15 mM $MgCl_2$. 0.1 mM EDTA and 1 mM DTT) and dispensed 15 μL per well in polypropylene assay plates (Falcon U-bottom polypropylene 96 well assay plates #35-1190. Background levels are determined in wells containing Mek and DMSO without Raf.

To the Raf/Mek containing wells are added 3 μL of 10X of a raf kinase inhibitor test compound diluted in 100% DMSO. The raf kinase activity reaction is started by the addition of 12 μL per well of 2.5X ^{33}P-ATP diluted in assay buffer. After 45-60 minutes, the reactions are stopped with the addition of 70 μL of stop reagent (30 mM EDTA). Filtration plates are pre-wetted for 5 min with 70% ethanol, and then rinsed by filtration with wash buffer. Samples (90 μL) from the reaction wells are then transferred to the filtration plates. The filtration plates are washed 6X with wash buffer using Millipore filtration apparatus.

The plates are dried and 100 μL per well of scintillation fluid (Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439) is added. The CPM is then determined using a Wallac Microbeta 1450 reader.

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 patents, patent applications, and journal literature, cited in the present application is incorporated herein by reference in its entirety.

What is claimed is:

1. A solid form (Form A) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 9.0°, about 17.0°, about 18.4 °, and about 25.3°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values below said peak at about 9.0°.

2. The solid form of claim 1 wherein said pattern further comprises no substantial peak at 2θ values from about 14.5° to about 16.0°.

3. The solid form of claim 1 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.1°, about 14.1°, or about 18.7°.

4. The solid form of claim 1 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 19.5°, about 21.8°, about 21.0°, about 22.7°, about 27.0°, or about 28.0°.

5. The solid form of claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.

6. The solid form of claim 1 having a DSC thermogram comprising endotherms at about 130 and about 170 °C.

7. The solid form of claim 1 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 17.

8. The solid form of claim 1 which is a hydrate.

9. The solid form of claim 8 which is a monohydrate.

10. A process for preparing the solid form of claim 1 comprising precipitating said solid form from a solution comprising an organic solvent and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in the presence of water.

11. A solid form prepared by the process of claim 10.

12. A solid form (Form B) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 8.7°, about 12.2°, about 13.6°, about 17. 9° and about 24.5°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values below said peak at about 8.7°.

13. The solid form of claim 12 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 16.3 °, about 19.2°, or about 20.6°.

14. The solid form of claim 12 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.8°, about 26.0°, about 28.2°, or about 30.2°.

15. The solid form of claim 12 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 2.

16. The solid form of claim 12 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 210 °C.

17. The solid form of claim 12 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 18.

18. The solid form of claim 12 which is an anhydrate or is unsolvated.

19. A process for preparing the solid form of claim 12 comprising precipitating said solid form from a solution comprising an organic solvent and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine.

20. A solid form prepared by the process of claim 19.

21. A solid form (Form C) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 6.7°, about 7.6°, about 9.2°, about 9.6°, and about 15.3°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values from about 9.8° to about 11.0°.

22. The solid form of claim 21 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 14.6°, about 17.6°, about 18.8°, about 19.4°, or about 20.2°.

23. The solid form of claim 21 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.8°, about 21.7°, about 23.5°, about 24.0°, about 26.1°, about 27.5°, about 29.1°, or about 30.5°.

24. The solid form of claim 21 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 3.

25. The solid form of claim 21 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 183 °C.

26. The solid form of claim 21 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 19.

27. The solid form of claim 21 which is hydrated or solvated.

28. A process for preparing the solid form of claim 21 comprising suspending 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in an aliphatic hydrocarbon solvent or precipitating said solid form from a solution comprising an aliphatic hydrocarbon solvent and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine.

29. A solid form prepared by the process of claim 28.

30. A solid form (Form D) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 6.5° and about 11.6°.

31. The solid form of claim 30 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 7.5°, about 9.3°, about 14.8°, about 15.5°, about 17.4°. or about 18.0°.

32. The solid form of claim 30 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 18.8°, about 19.6°, about 20.3°, about 22.3°, about 23.5°, about 24.4°, about 25.4°, about 26.0°, or about 27.7°.

33. The solid form of claim 30 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 4.

34. The solid form of claim 30 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 184 °C.

35. The solid form of claim 30 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 20.

36. The solid form of claim 30 which is hydrated or solvated.

37. A process for preparing the solid form of claim 30 comprising suspending 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in an aromatic hydrocarbon solvent or precipitating said solid form from a solution comprising an aromatic hydrocarbon solvent and 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine.

38. A solid form prepared by the process of claim 37.

39. A solid form (Form E) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 7.5° and about 10.6°.

40. The solid form of claim 39 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 6.8°, about 9.8°, about 10.6°, or about 16.0°.

41. The solid form of claim 39 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 17.4°, about 18.6°, about 19.3°, about 22.5°, about 23.5°, about 24.8°, or about 25.8°.

42. The solid form of claim 39 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 5.

43. The solid form of claim 39 having a DSC thermogram comprising endotherms at about 179 and about 186 °C.

44. The solid form of claim 39 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 21.

45. The solid form of claim 39 which is an anhydrate or is unsolvated.

46. A process for preparing the solid form of claim 30 comprising precipitating a solid from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and an alcohol and drying the solid under vacuum to yield said solid form.

47. A solid form prepared by the process of claim 46.

48. A solid form (Form F) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 5.8° and about 19.6°.

49. The solid form of claim 48 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 15.8°, about 16.8°, about 17.5°, about 18.2°, or about 18.8°.

50. The solid form of claim 48 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.3°, about 21.7°, about 22.7°, about 23.0°, about 24.3°, about 25.7°, about 27.9°, or about 29.5°.

51. The solid form of claim 48 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 6.

52. The solid form of claim 48 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 22.

53. The solid form of claim 48 which is an anhydrate or is unsolvated.

54. A process for preparing the solid form of claim 48 comprising heating 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine to a temperature of about 200 to 230 °C followed by cooling.

55. A solid form prepared by the process of claim 54.

56. A solid form (Form G) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 7.

57. The solid form of claim 56 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 228 °C.

58. The solid form of claim 57 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 23.

59. The solid form of claim 48 which is amorphous or nanocrystalline.

60. A process for preparing the solid form of claim 48 comprising precipitating said solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and tetrahydrofuran.

61. A solid form prepared by the process of claim 60.

62. A solid form (Form H) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 9.6°, about 13.8°, and about 12.2°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values less than about 9.0°.

63. The solid form of claim 62 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 11.5°, about 11.8°, about 15.8°, about 16.7°, or about 19.2°.

64. The solid form of claim 62 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.7°, about 21.8°, about 22.2°, about 22.6°, about 24.3°, about 24.9°, about 25.6°, about 28.0°, about 29.9°, about 32.9°, or about 35.1°.

65. The solid form of claim 62 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 8.

66. The solid form of claim 62 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 159 °C.

67. The solid form of claim 62 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 24.

68. The solid form of claim 48 which is hydrated or solvated.

69. The solid form of claim 48 which is an ethanol solvate.

70. A process for preparing the solid form of claim 62 comprising precipitating said solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and ethanol.

71. A solid form prepared by the process of claim 70.

72. A solid form (Form I) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 11.1° and about 32.4°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values of about 12.5° to about 14.5°.

73. The solid form of claim 72 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.1°, about 15.3°, about 17.1°, about 18.9°, or about 19.5°.

74. The solid form of claim 72 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.5°, about 21.9°, about 22.1°, about 24.3°, about 26.3°, or about 27.9°.

75. The solid form of claim 72 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 9.

76. The solid form of claim 72 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 232 °C.

77. The solid form of claim 72 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 25.

78. The solid form of claim 72 which is hydrated or solvated.

79. A process for preparing the solid form of claim 72 comprising precipitating said solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and dioxane.

80. A solid form prepared by the process of claim 79.

81. A solid form (Form J) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 7.1°, about 14.2°, and about 29.5°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values of about 11.0° to about 12.5°.

82. The solid form of claim 81 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 10.5°, about 12.9°, about 17.8°, about 18.7°, or about 20.0°.

83. The solid form of claim 81 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.9°, about 23.4°, about 23.9°, about 25.2°, about 26.3°, about 31.7°, about 33.3°, or about 36.0°.

84. The solid form of claim 81 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 10.

85. The solid form of claim 81 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 195 to about 205 °C.

86. The solid form of claim 81 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 26.

87. The solid form of claim 81 which is hydrated or solvated.

88. The solid form of claim 81 which is an N-methylpyrrolidinone solvate.

89. A process for preparing the solid form of claim 81 comprising precipitating said solid form from a solution of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in N-methylpyrrolidinone.

90. A solid form prepared by the process of claim 89.

91. A solid form (Form K) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 6.4°, about 10.6°, and about 19.7°.

92. The solid form of claim 91 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.7°, about 14.5°, about 15.2°, or about 17.4°.

93. The solid form of claim 91 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.3°, about 24.7°, about 28.6°, or about 29.6°.

94. The solid form of claim 91 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 11.

95. The solid form of claim 91 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 192 °C.

96. The solid form of claim 91 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 27.

97. The solid form of claim 91 which is an anhydrate or is unsolvated.

98. A process for preparing the solid form of claim 91 comprising precipitating said solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and methanol.

102

99. A solid form prepared by the process of claim 98.

100. A solid form (Form L) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 9.1°, about 10.1°, about 11.1°, and about 12.0°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values below about 8.5°.

101. The solid form of claim 100 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 14.9°, about 16.1°, about 17.2°, about 18.3°, or about 19.0°.

102. The solid form of claim 100 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 20.3°, about 21.2°, about 22.2°, about 23.3°, about 24.0°, about 25.8°, about 27.5°, about 28.1°, or about 30.2°.

103. The solid form of claim 100 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 12.

104. The solid form of claim 100 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 212 °C.

105. The solid form of claim 100 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 28.

106. The solid form of claim 100 which is hydrated or solvated.

107. A process for preparing the solid form of claim 100 comprising precipitating said solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, a trialkylamine, and tetrahydrofuran.

108. A solid form prepared by the process of claim 107.

109. A solid form (Form M) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 10.4°, about 14.7°, and about 16.4°.

110. The solid form of claim 109 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 12.2°, about 17.2°, about 19.1°, or about 19.4°.

111. The solid form of claim 109 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 19.9°, about 21.3°, about 22.8°, about 24.2°, about 24.7°, about 25.6°, or about 26.9°.

112. The solid form of claim 109 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 13.

113. The solid form of claim 109 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 214 °C.

114. The solid form of claim 109 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 29.

115. The solid form of claim 109 which is hydrated or solvated.

116. A process for preparing the solid form of claim 109 comprising precipitating said solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, a trialkylamine, and ethyl acetate.

117. A solid form prepared by the process of claim 116.

118. A solid form (Form N) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about

10.0°, about 15.3°, about 16.1°, and about 20.1°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values below about 7.0°.

119. The solid form of claim 118 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 14.5°, about 16.7°, about 18.0°, about 18.9°, about 19.1°, or about 20.7°.

120. The solid form of claim 118 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.1°, about 23.4°, about 24.5°, about 25.4°, about 27.0°, about 28.3°, or about 29.8°.

121. The solid form of claim 118 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 14.

122. The solid form of claim 118 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 220 °C.

123. The solid form of claim 118 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 30.

124. The solid form of claim 118 which is hydrated or solvated.

125. A process for preparing the solid form of claim 118 comprising suspending 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine in propylene glycol.

126. A solid form prepared by the process of claim 125.

127. A solid form (Form O) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 12.6°, about 17.2°, about 25.3°, and about 33.1°, wherein said pattern comprises no substantial peak at 2θ values of about 23.0° to about 24.5°.

128. The solid form of claim 127 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 18.5°, about 20.9°, about 22.8°, about 28.0°, or about 30.3°.

129. The solid form of claim 127 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 15.

130. The solid form of claim 127 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 190 °C.

131. The solid form of claim 127 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 31.

132. The solid form of claim 127 which is hydrated or solvated.

133. A process for preparing the solid form of claim 127 comprising precipitating said solid form from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine and methanol.

134. A solid form prepared by the process of claim 133.

135. A solid form (Form P) of 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine having an X-ray powder diffraction pattern comprising characteristic peaks, in terms of 2θ, at about 7.2° and about 10.2°.

136. The solid form of claim 135 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 8.4°, about 13.7°, about 17.0°, or about 19.6°.

137. The solid form of claim 135 wherein said pattern further comprises at least one characteristic peak, in terms of 2θ, at about 21.4°, about 22.7°, about 23.3°, about 23.7°, about 25.4°, about 28.1°, or about 31.2°.

138. The solid form of claim 135 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 16.

139. The solid form of claim 135 having a DSC thermogram comprising an endotherm at about 212 °C.

140. The solid form of claim 135 having a DSC thermogram substantially as shown in Figure 32.

141. The solid form of claim 135 which is hydrated or solvated.

142. A process for preparing the solid form of claim 135 comprising precipitating said solid from from a solution comprising 1-methyl-5-(2-(5-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-4-yloxy)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine, trialkylamine, and tetrahydrofuran.

143. A solid form prepared by the process of claim 142.

144. A composition comprising a solid form according to any one of claims 1 to 143 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

145. A method for treating cancer in a human or animal subject, comprising administering to the human or animal subject a solid form according to any one of claims 1 to 143 or pharmaceutical composition thereof.

146. The method of claim 145 further comprising administering to the human or animal subject at least one additional agent for the treatment of cancer.

147. The method of claim 145 in which the at least one additional agent for the treatment of cancer is selected from irinotecan, topotecan, gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin carboplatin, cisplatin, taxanes, tezacitabine, cyclophosphamide, vinca alkaloids, imatinib, anthracyclines, rituximab, and trastuzumab.

148. The method of claim 145 wherein the cancer is melanoma.

149. The method of claim 145 wherein the cancer is breast cancer or prostate cancer.

150. Use of a solid form according to any one of claims 1 to 145 for the treatment of cancer.

151. Use of a solid form according to any one of claims 1 to 143 in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

152. A method of inhibiting at least one serine/threonine kinase in the MAPK signaling pathway in a subject, or treating a biological condition mediated by a serine/threonine kinase in the MAPK signaling pathway in a subject, comprising: administering to the subject a solid form according to any one of claims 1 to 143.

153. The method of claim 152, wherein the biological condition is selected from melanoma, papillary thyroid cancer, ovarian cancer, colon cancer, pancreatic cancer, lung cancer, and leukemia.

154. A method of inhibiting a receptor tyrosine kinase in a subject or treating a biological condition mediated by the receptor tyrosine kinase in a subject, comprising administering to the subject a solid form according to any one of claims 1 to 143, wherein the receptor tyrosine kinase is selected from the group consisting of VEGFR-2, FGFR-3, c-Kit, PDGFR-β, and CSF-1R.

155. The method of claim 154, wherein the biological condition is selected from mast cell leukemia, erythroleukemia, germ cell tumors, small-cell lung carcinoma, gastrointestinal stromal tumors, acute myelogenous leukemia, neuroblastoma, melanoma, multiple myeloma, ovarian carcinoma, and breast carcinoma.

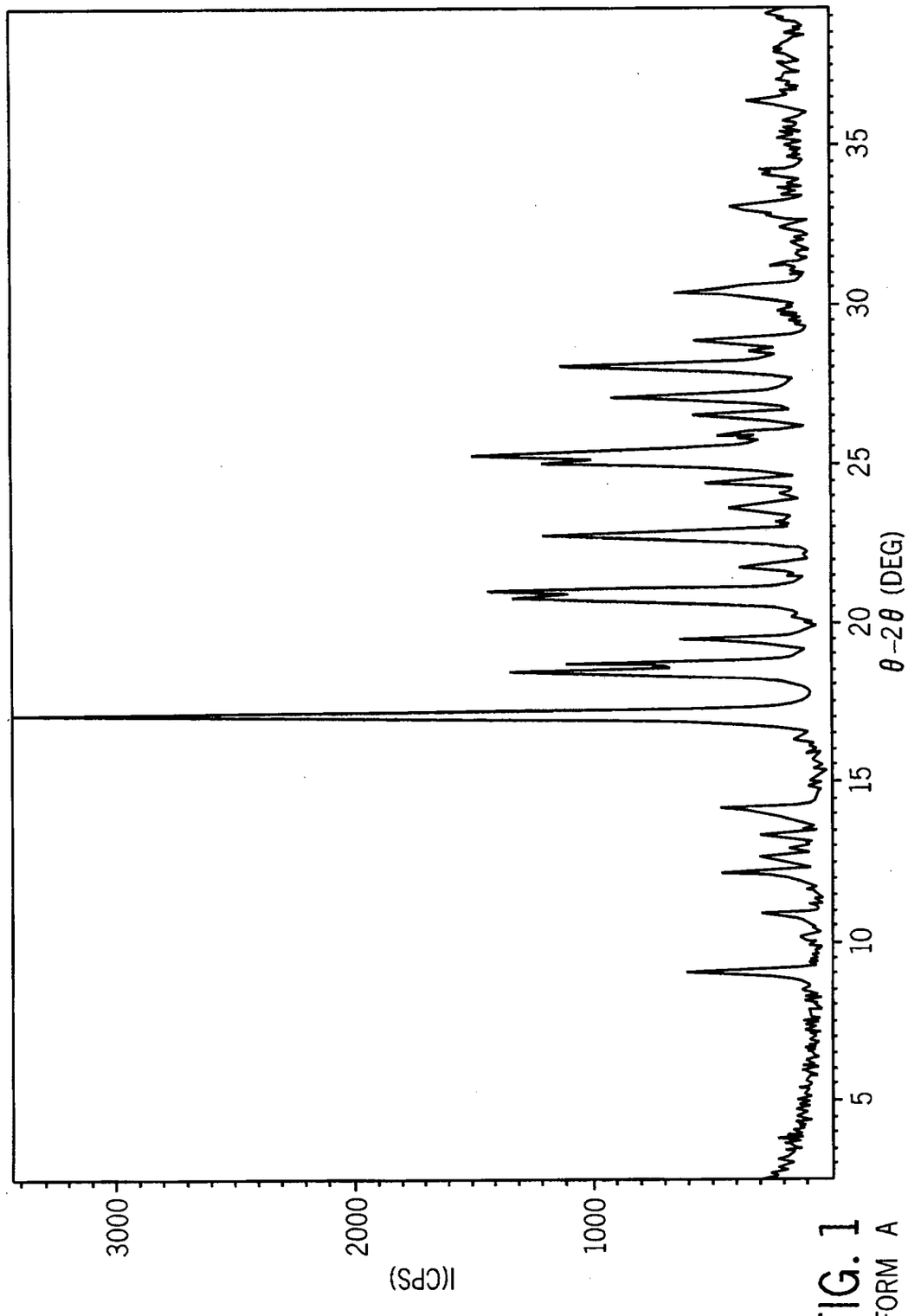


FIG. 1
FORM A

109

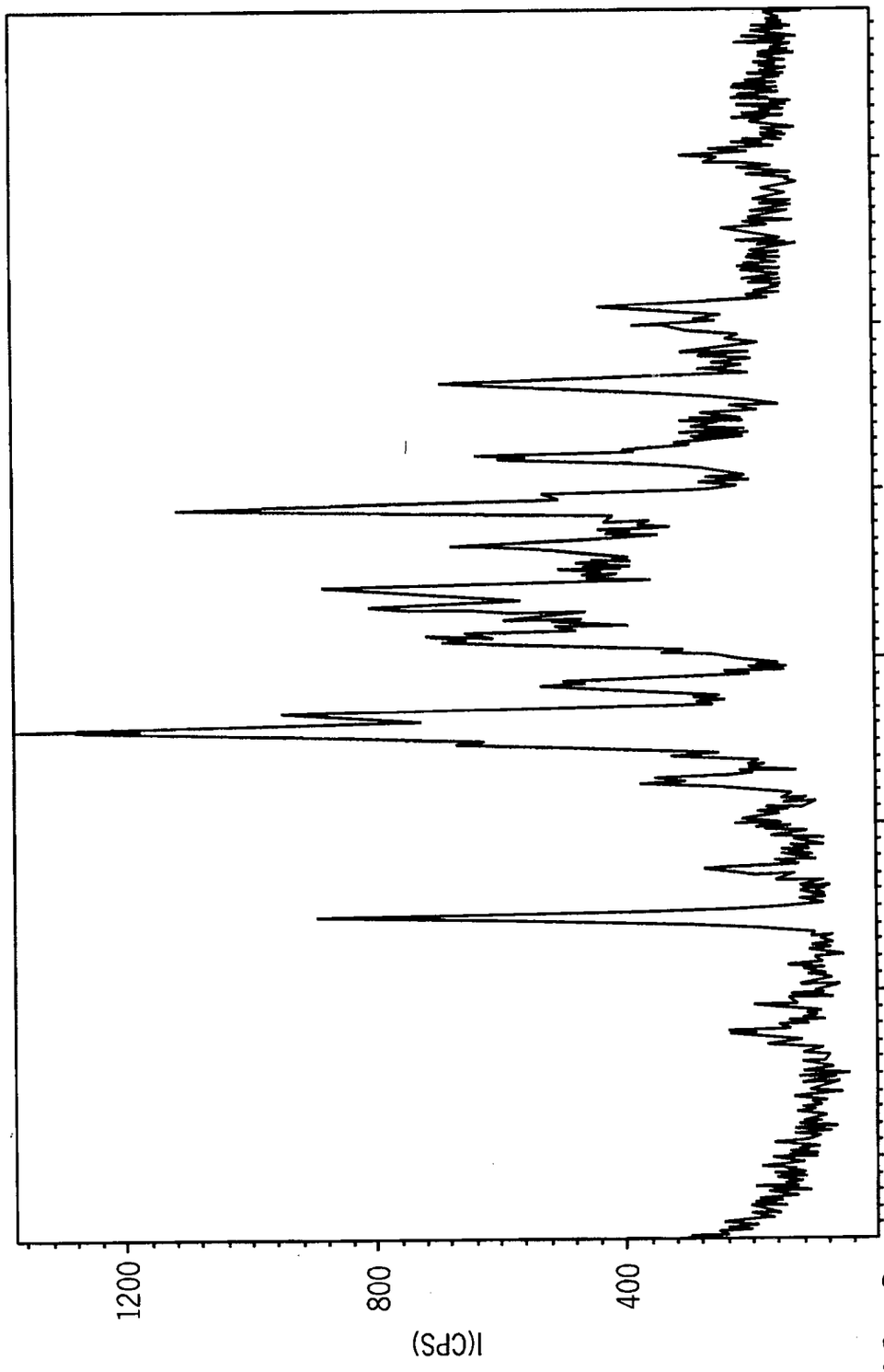


FIG. 2
FORM B

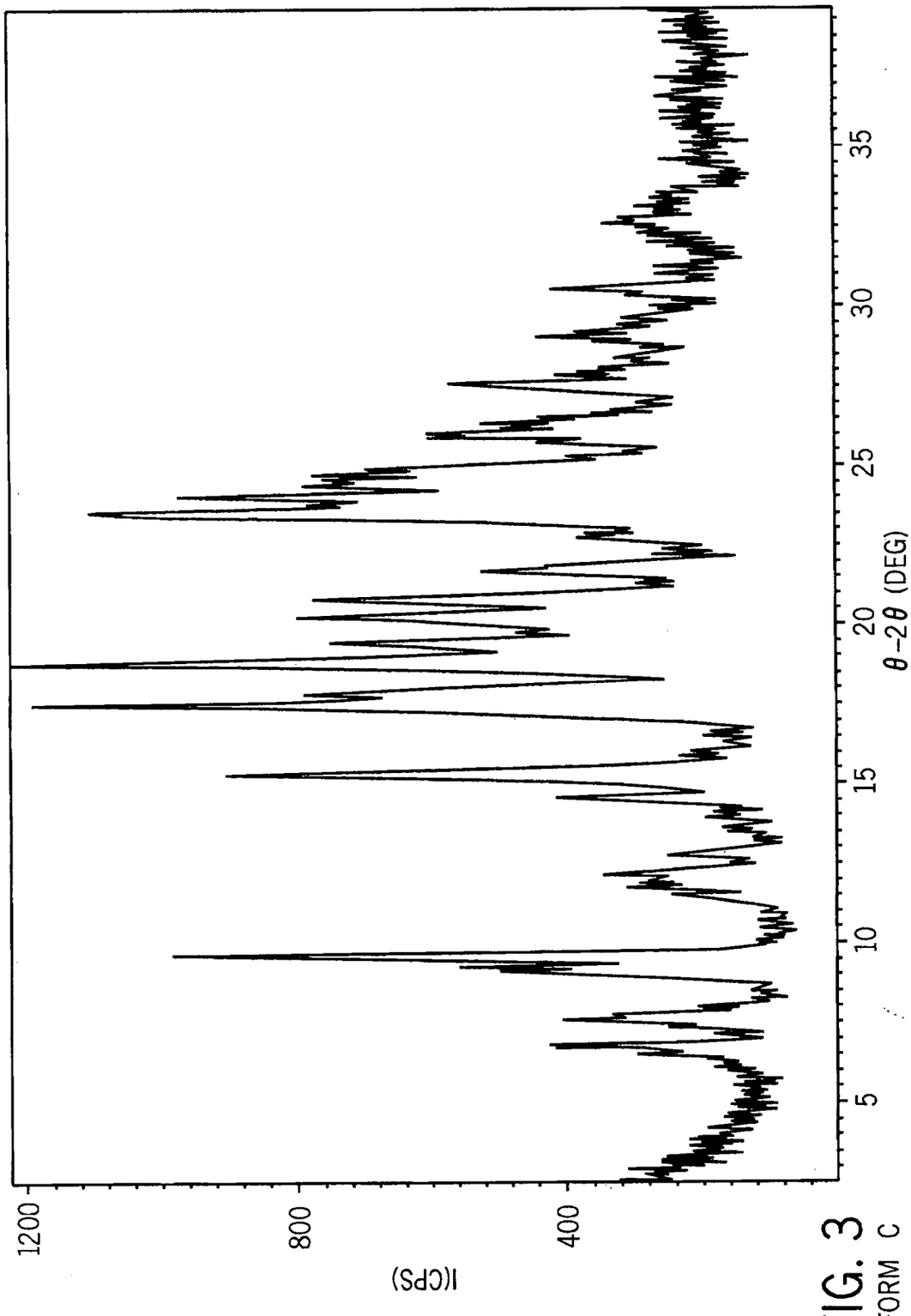


FIG. 3
FORM C

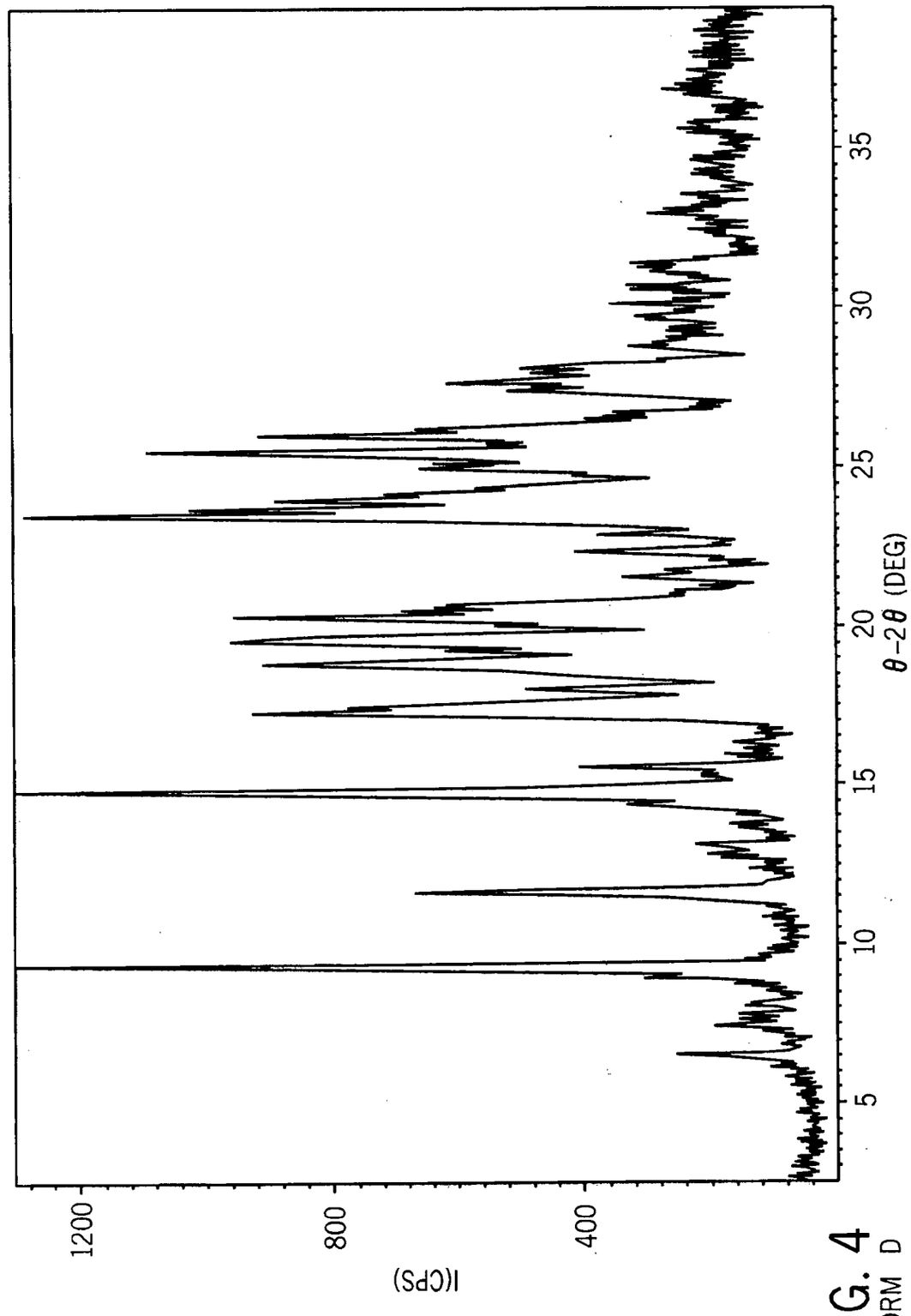


FIG. 4
FORM D

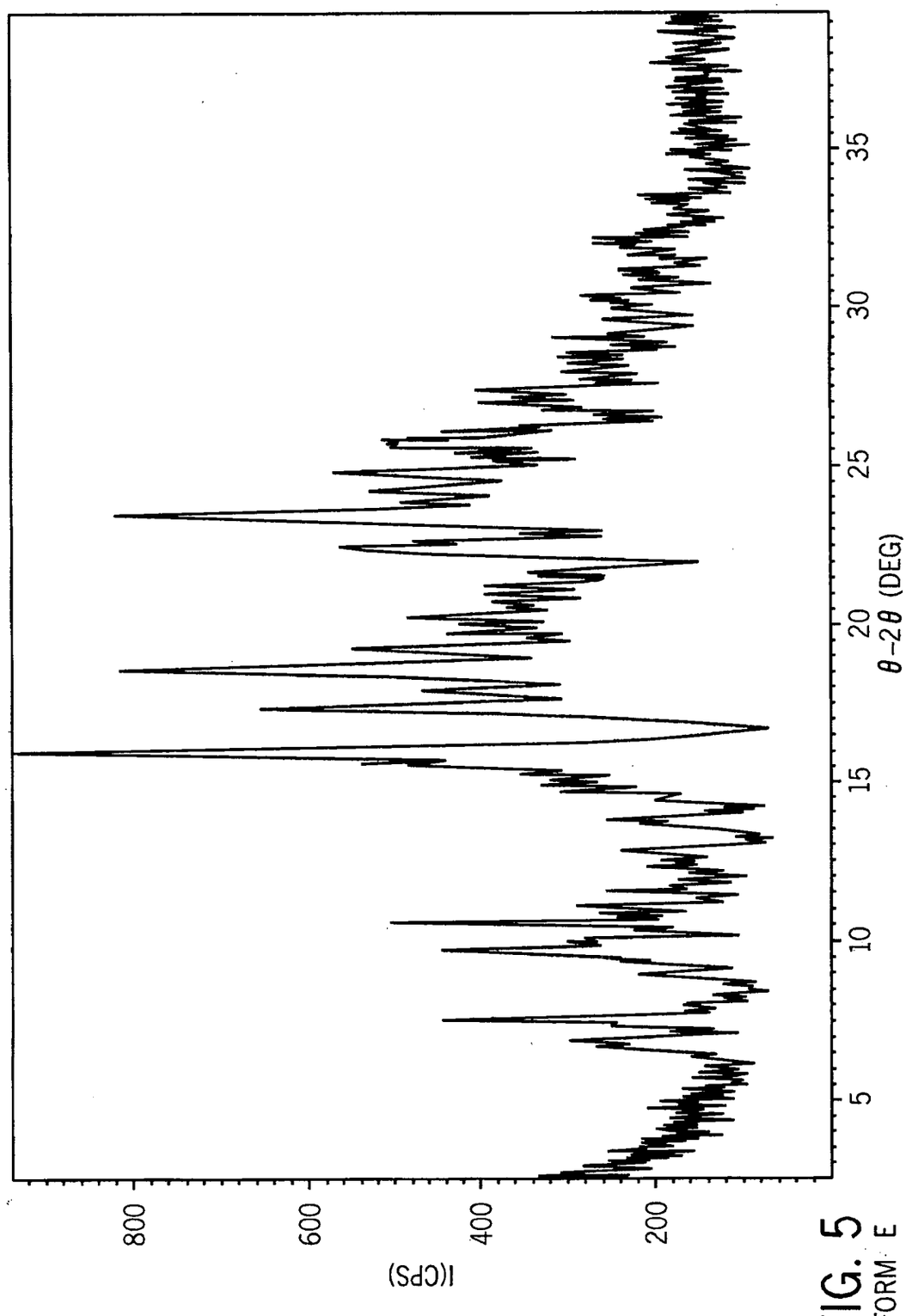


FIG. 5
FORM E

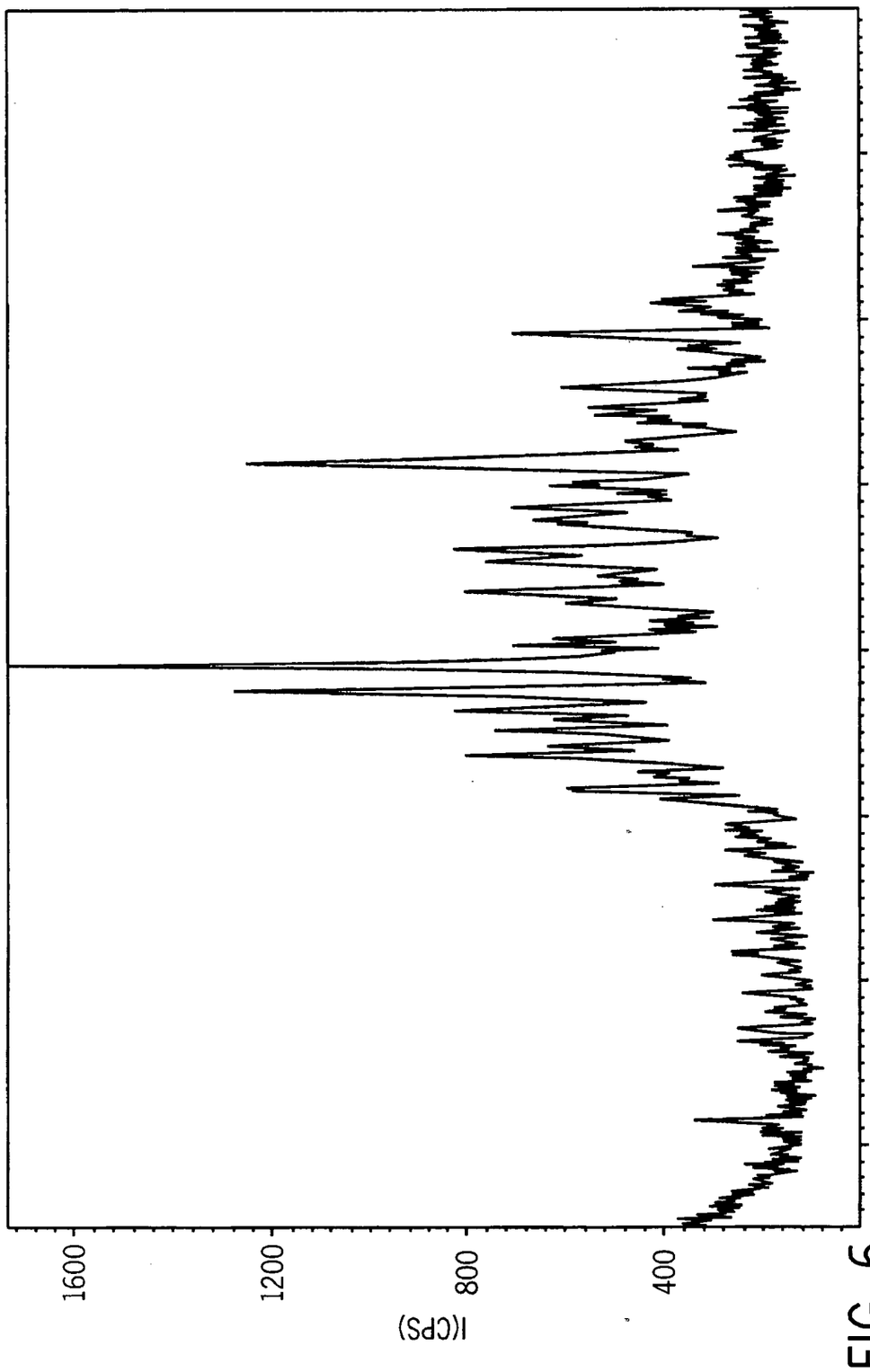


FIG. 6
FORM F

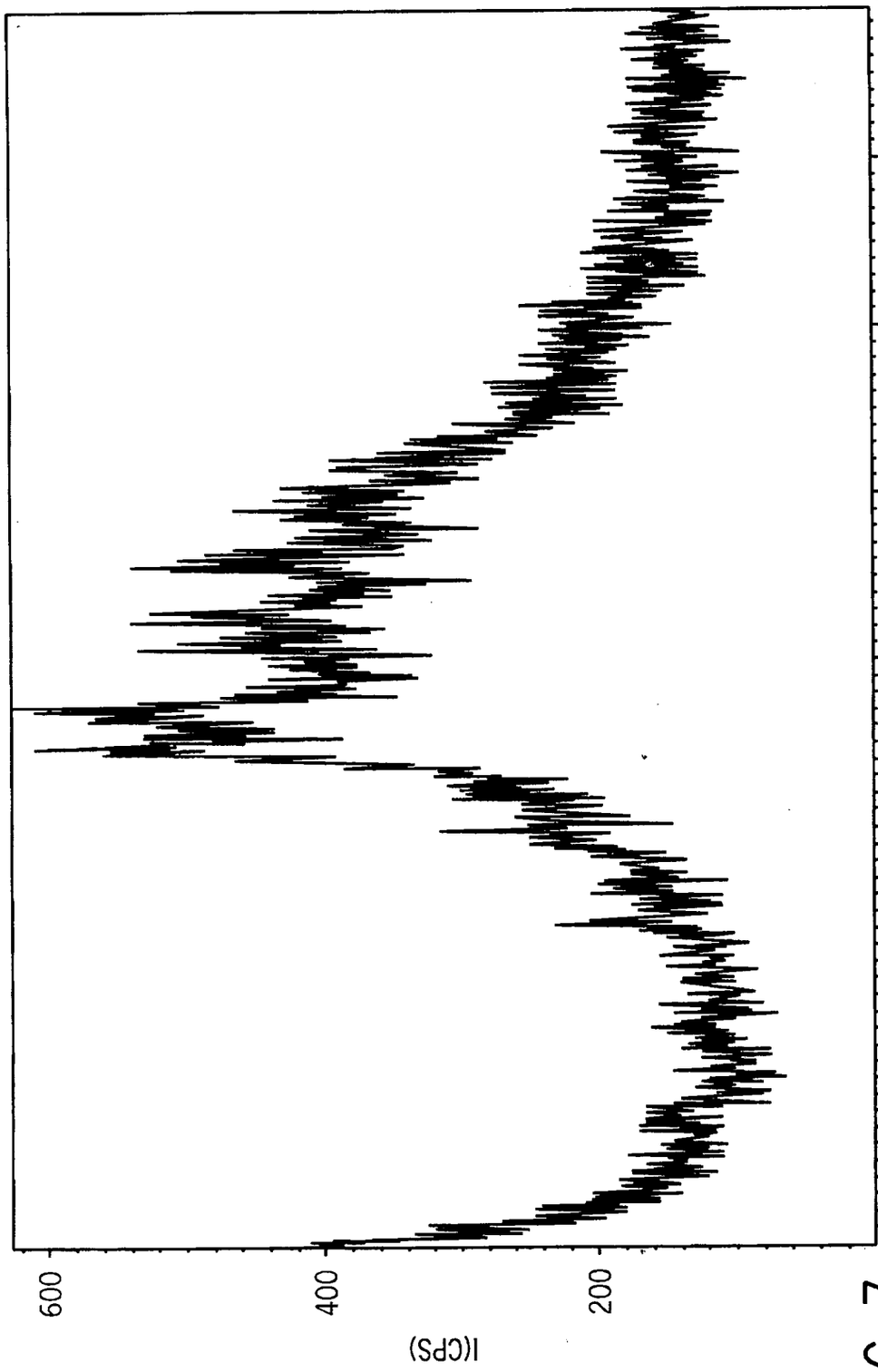


FIG. 7
FORM G

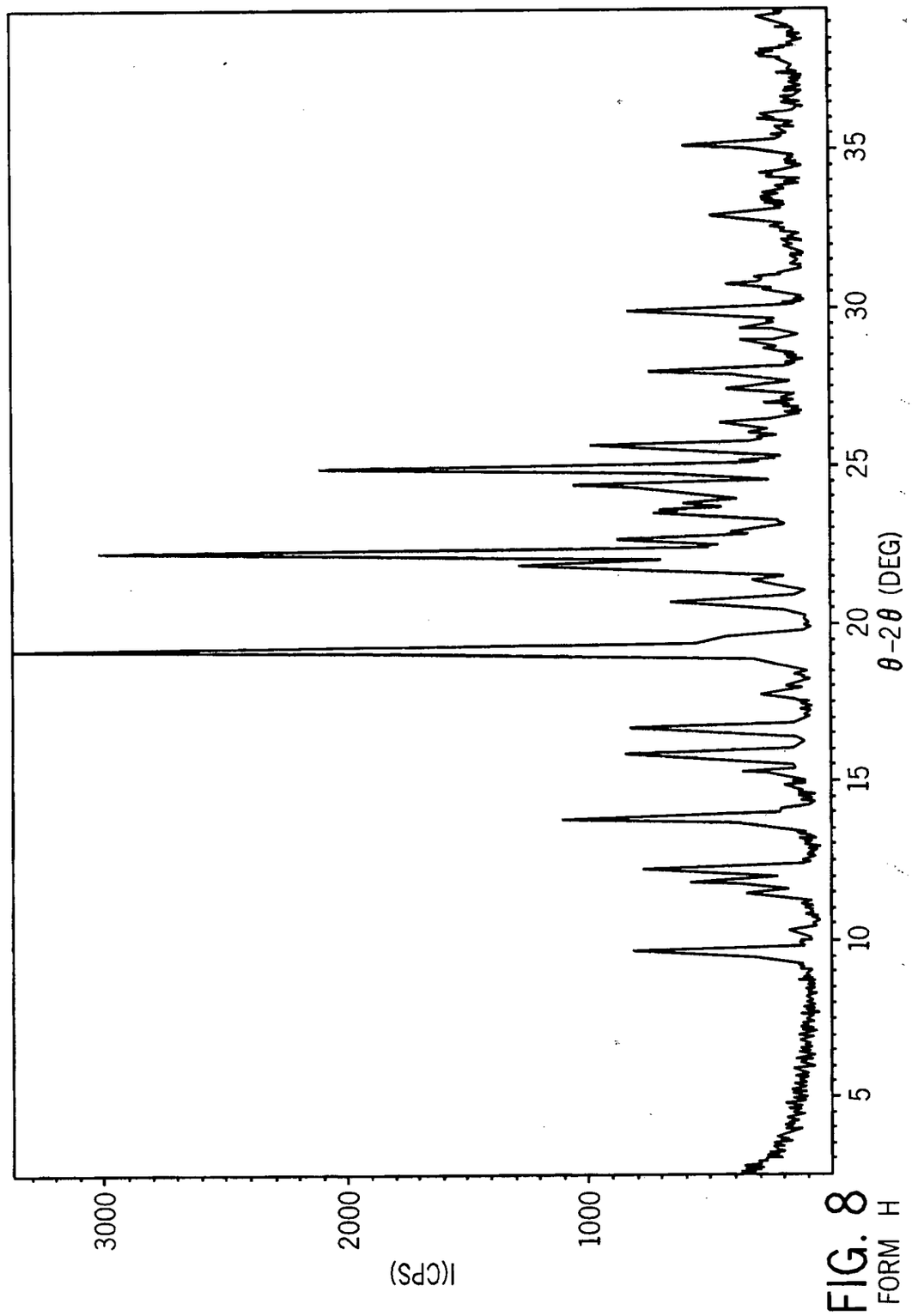


FIG. 8
FORM H

16

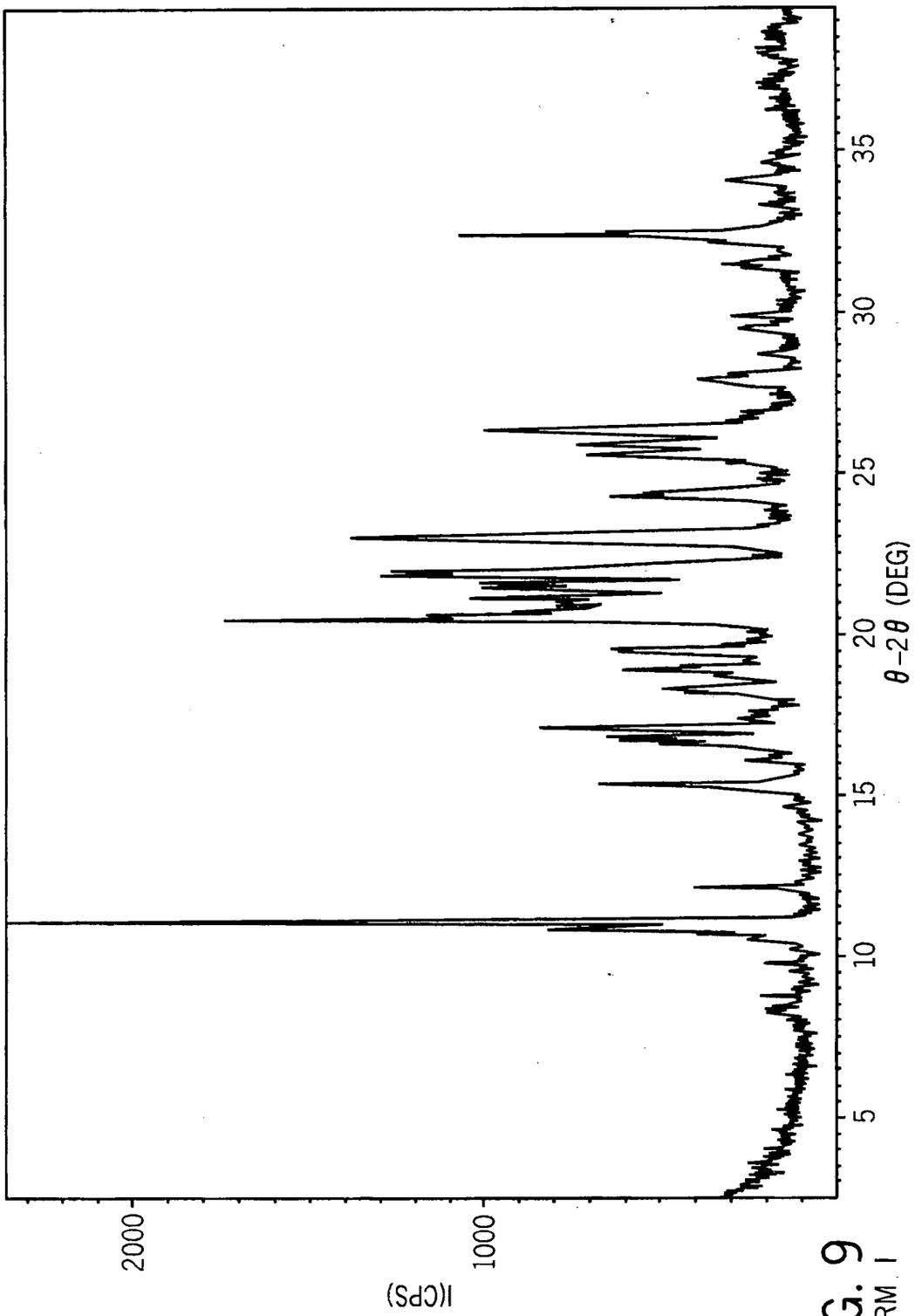


FIG. 9
FORM I

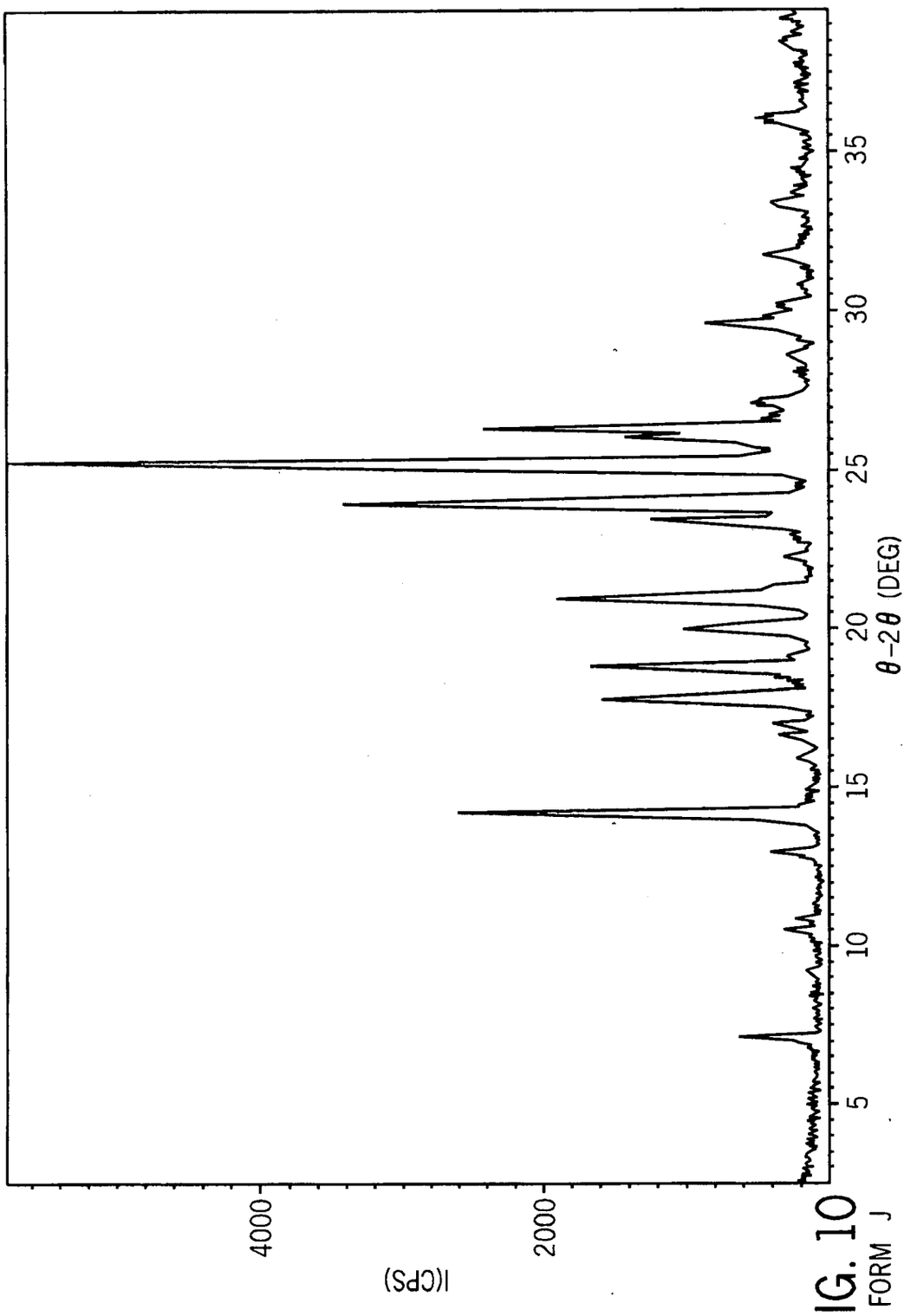


FIG. 10
FORM J

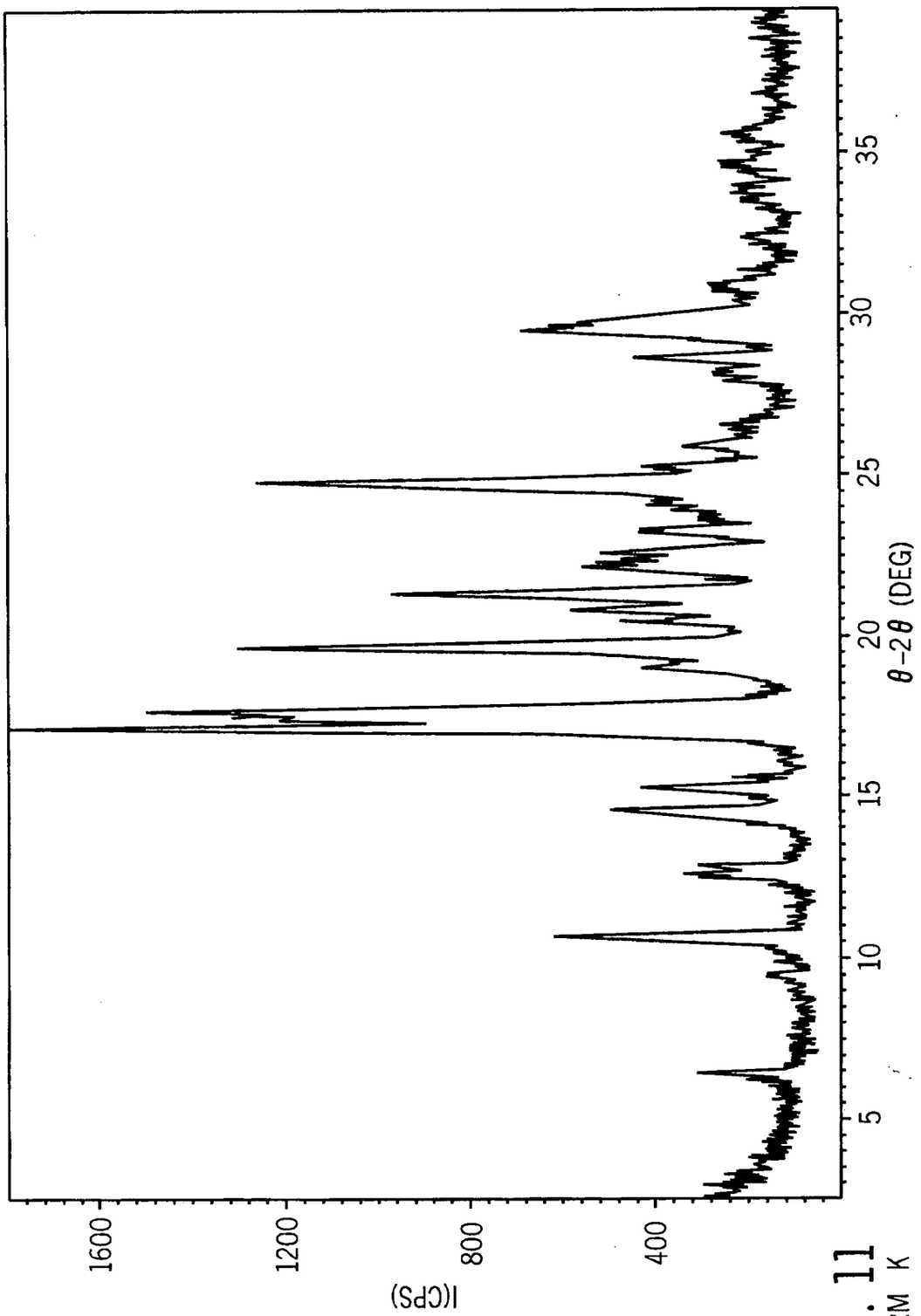


FIG. 11
FORM K

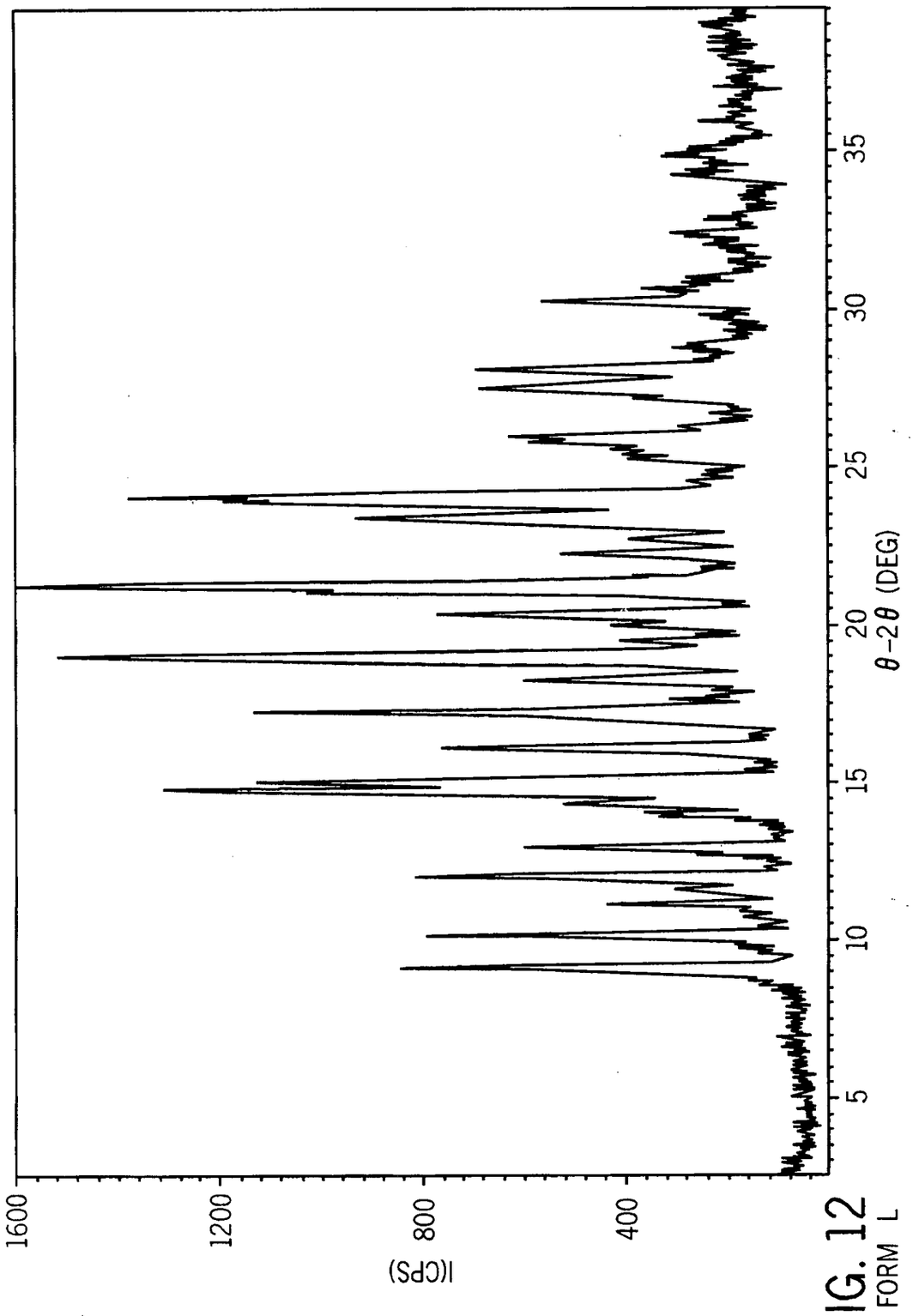


FIG. 12
FORM L

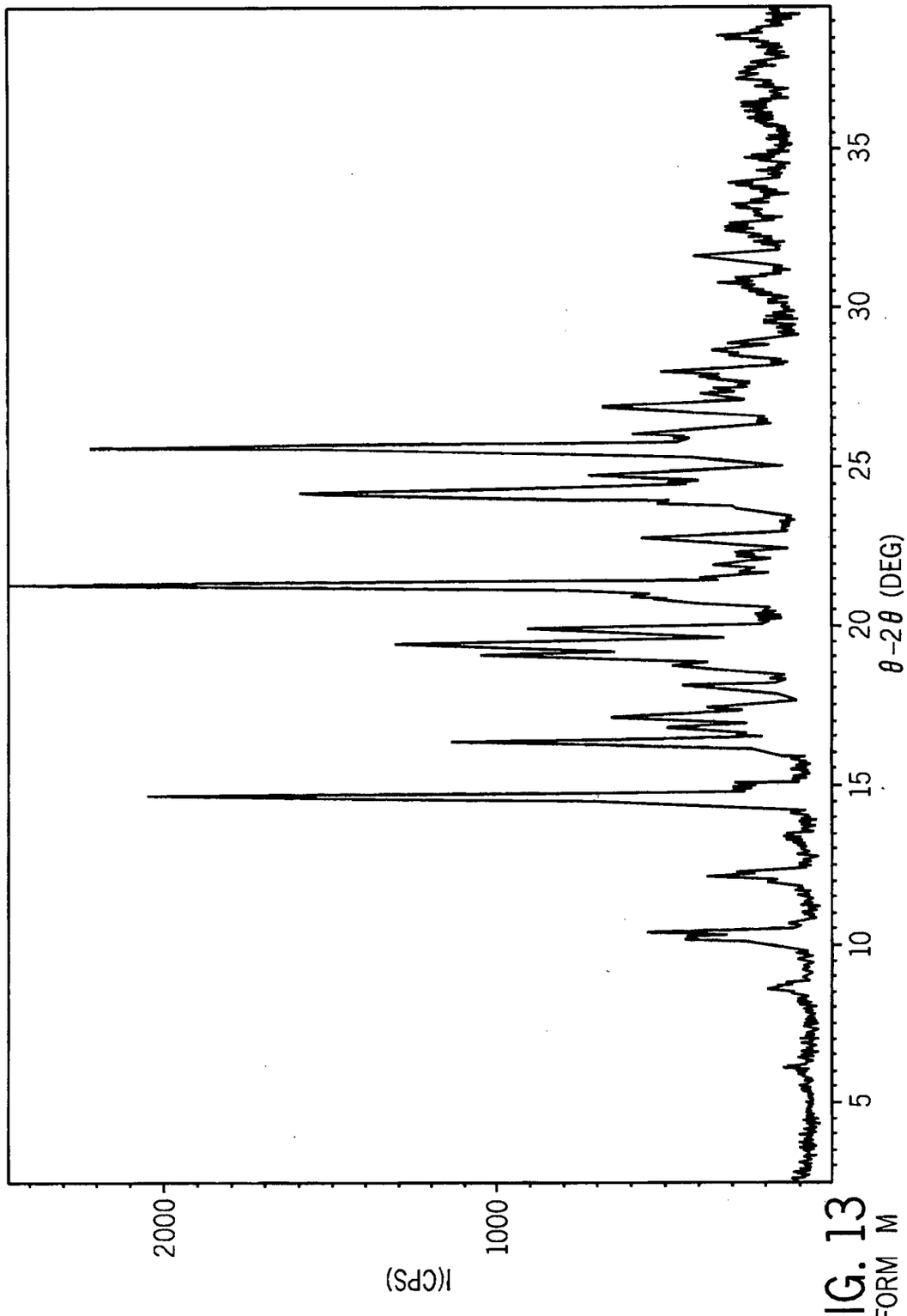


FIG. 13
FORM M

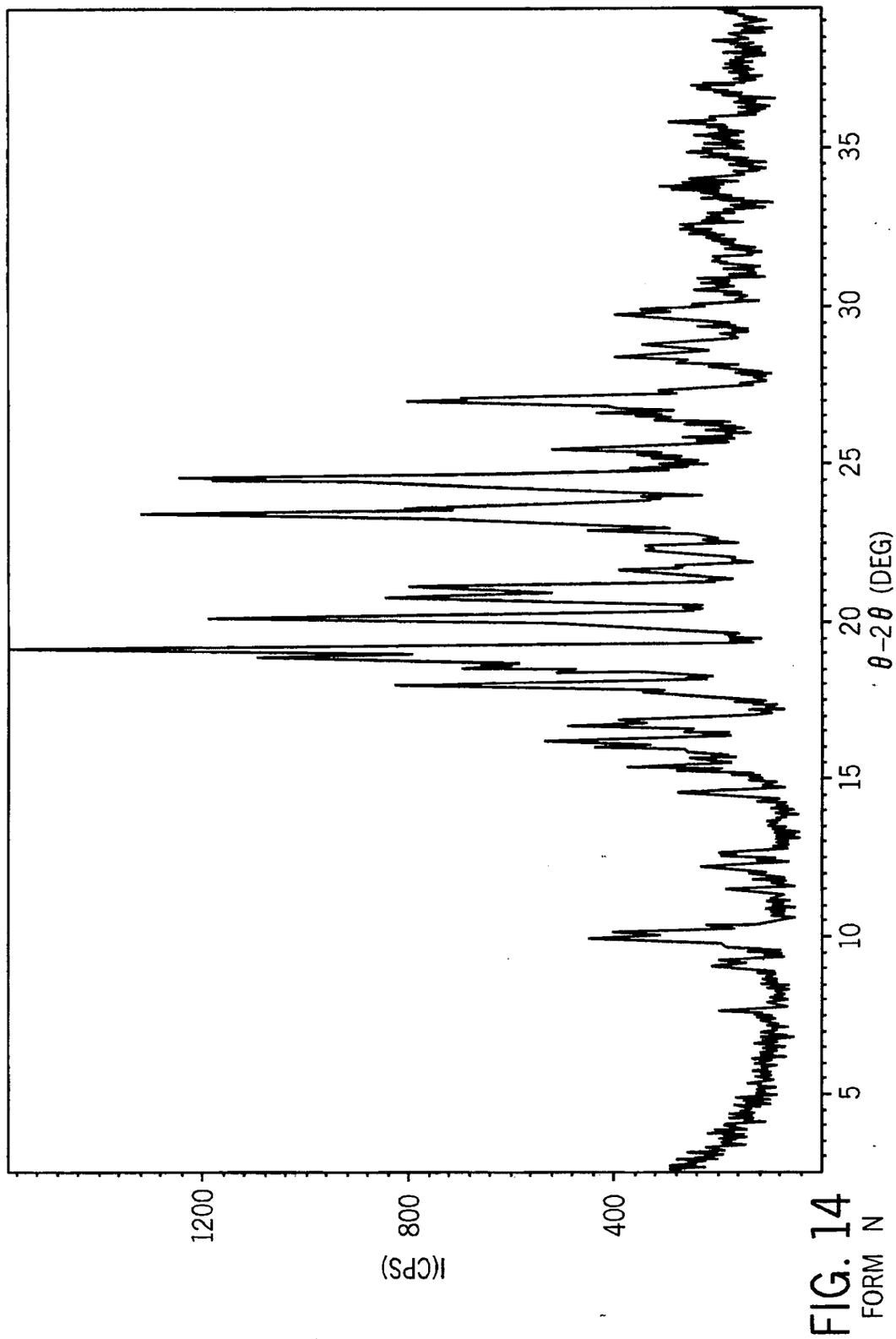


FIG. 14
FORM N

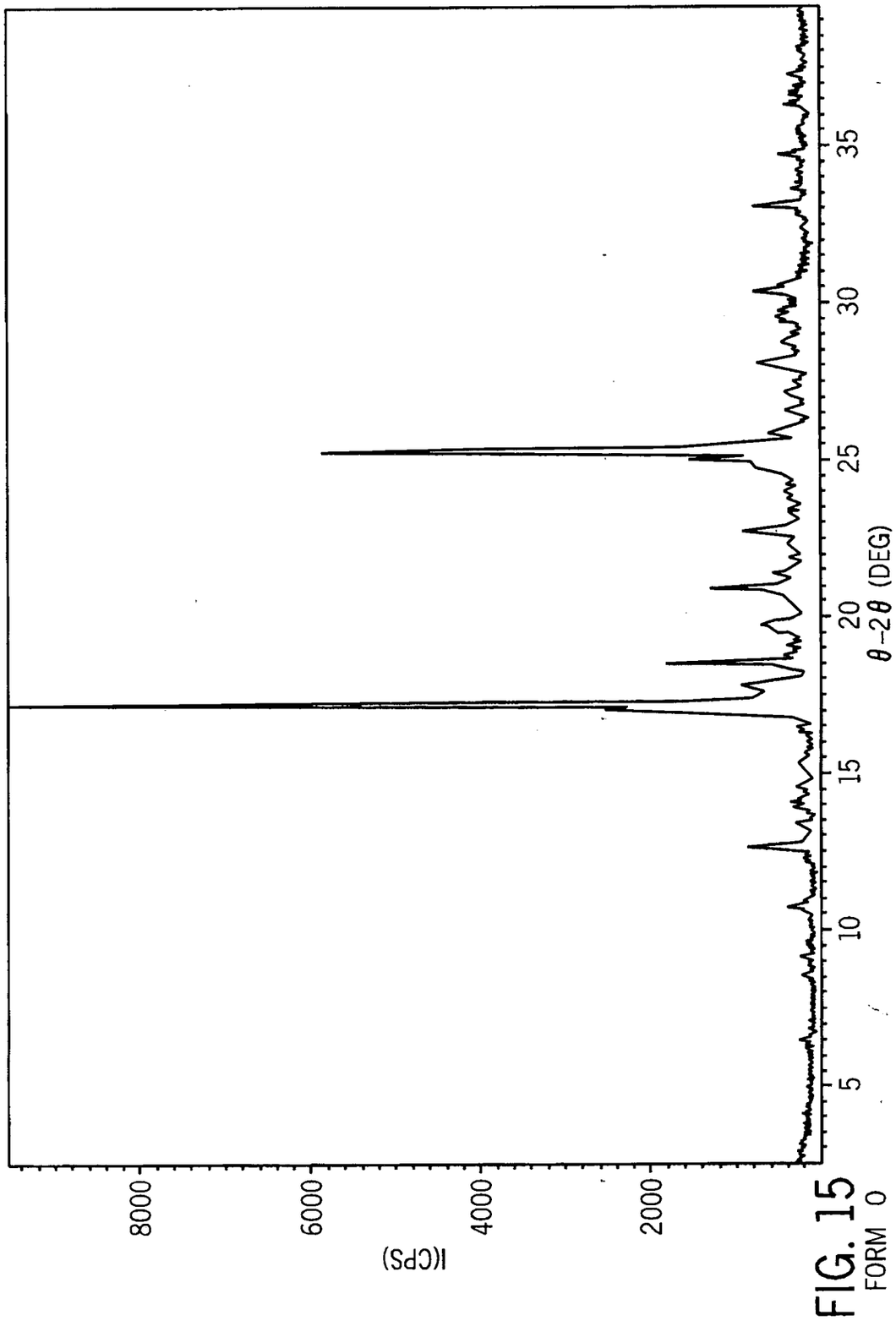


FIG. 15
FORM O

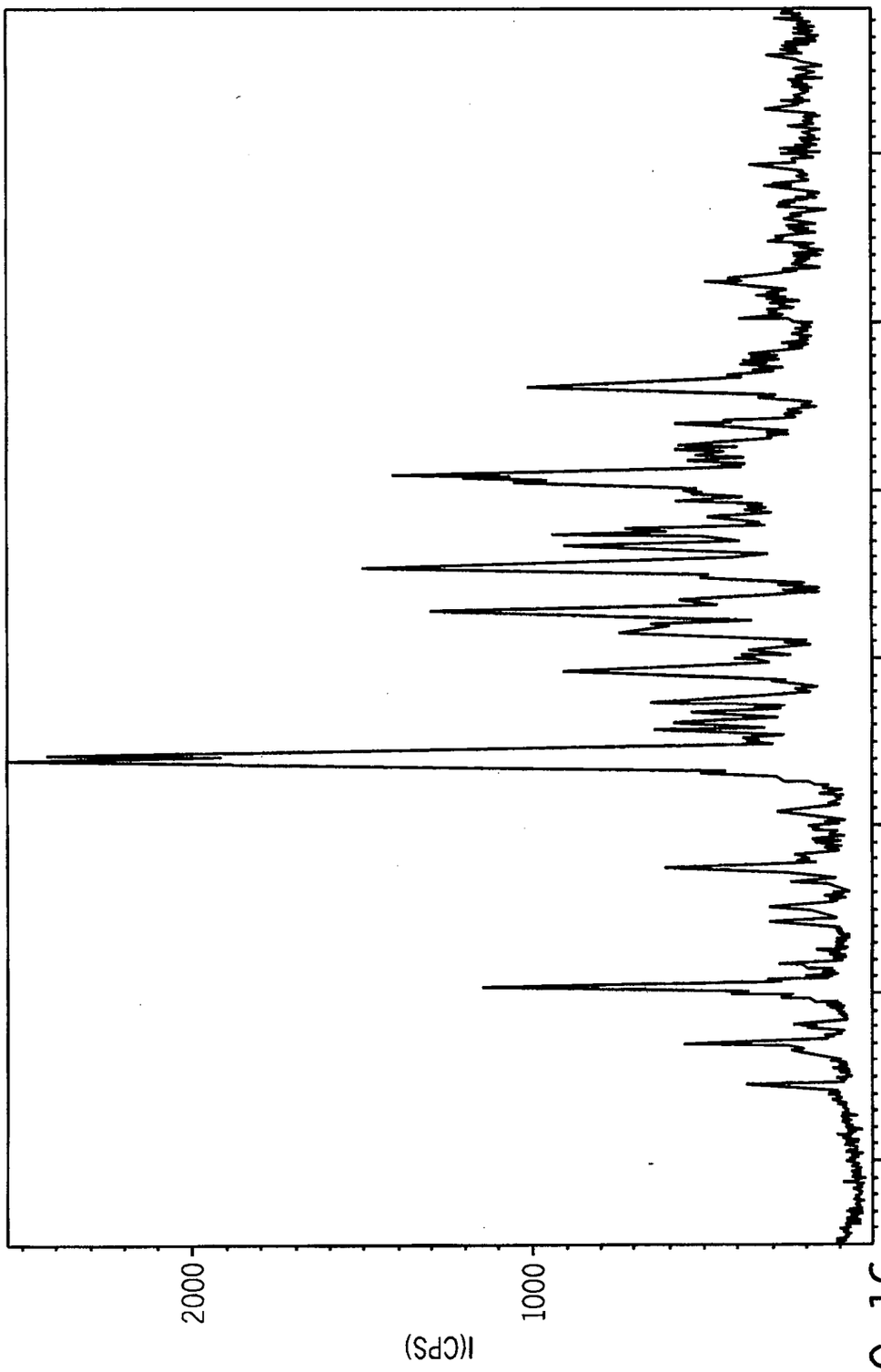


FIG. 16
FORM P

124

FIG. 17
FORM A

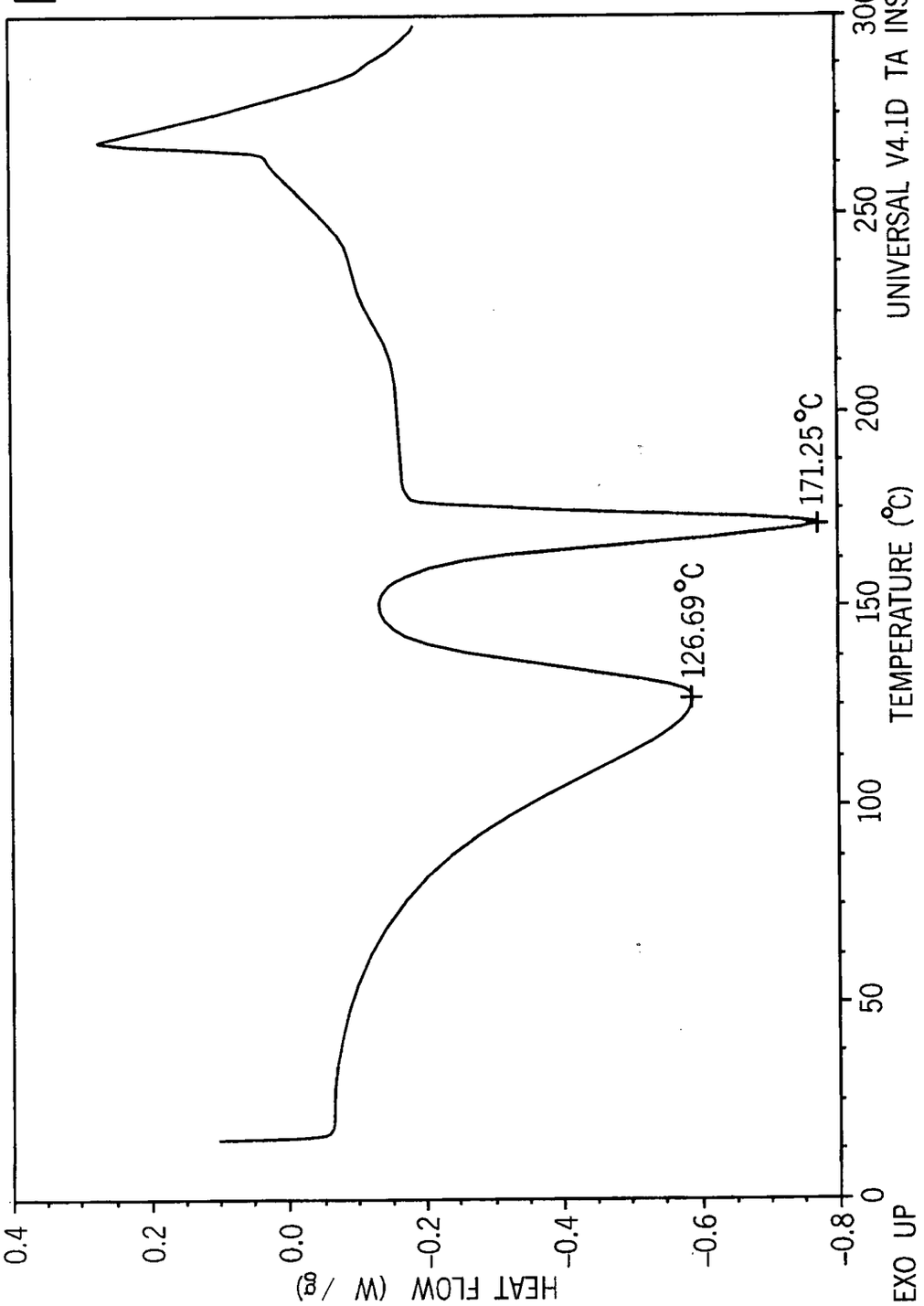


FIG. 18
FORM B

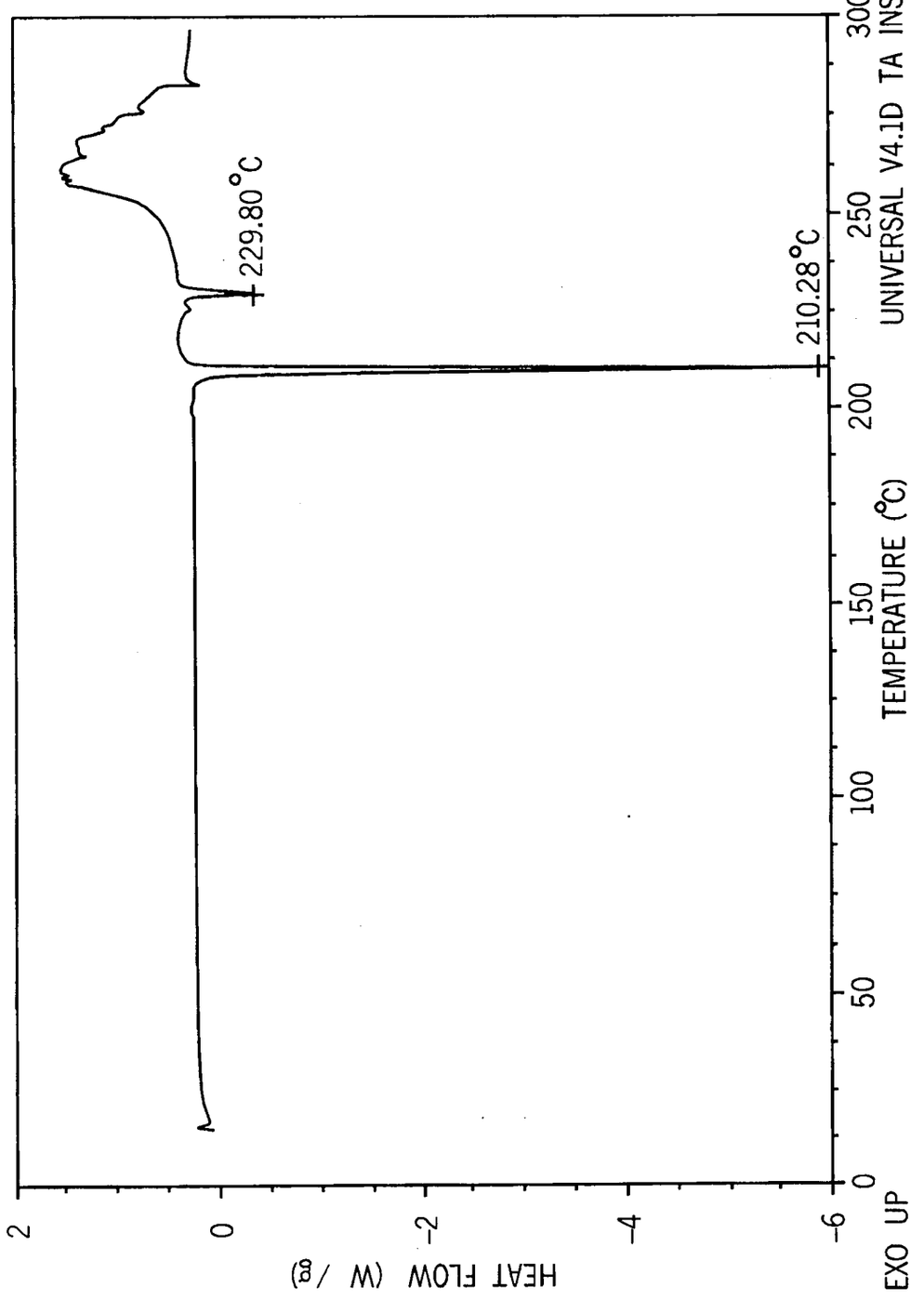

229.80°C
210.28°C
HEAT FLOW (W /g)
2
0
-2
-4
-6
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 19
FORM C

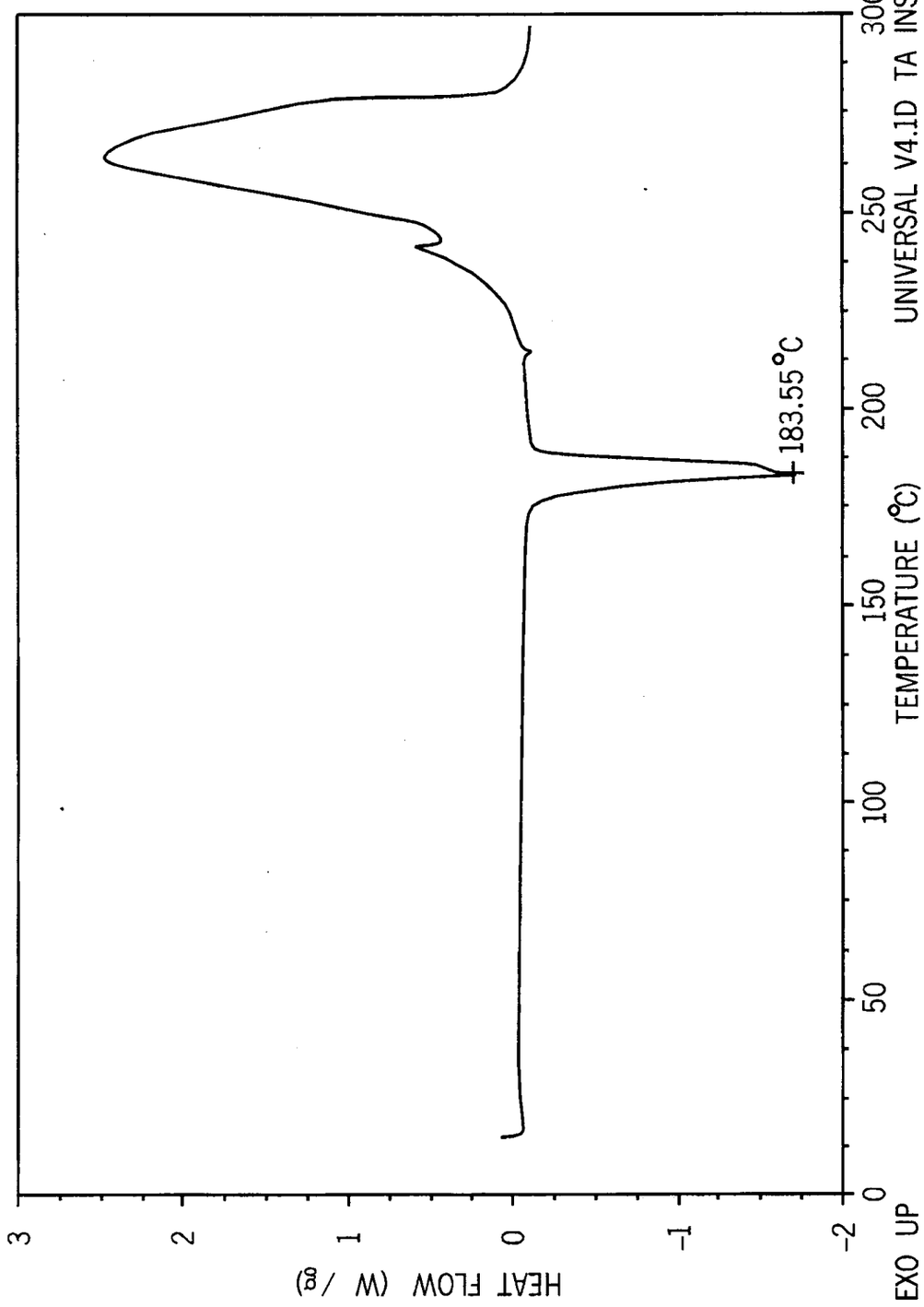

183.55°C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 20
FORM D

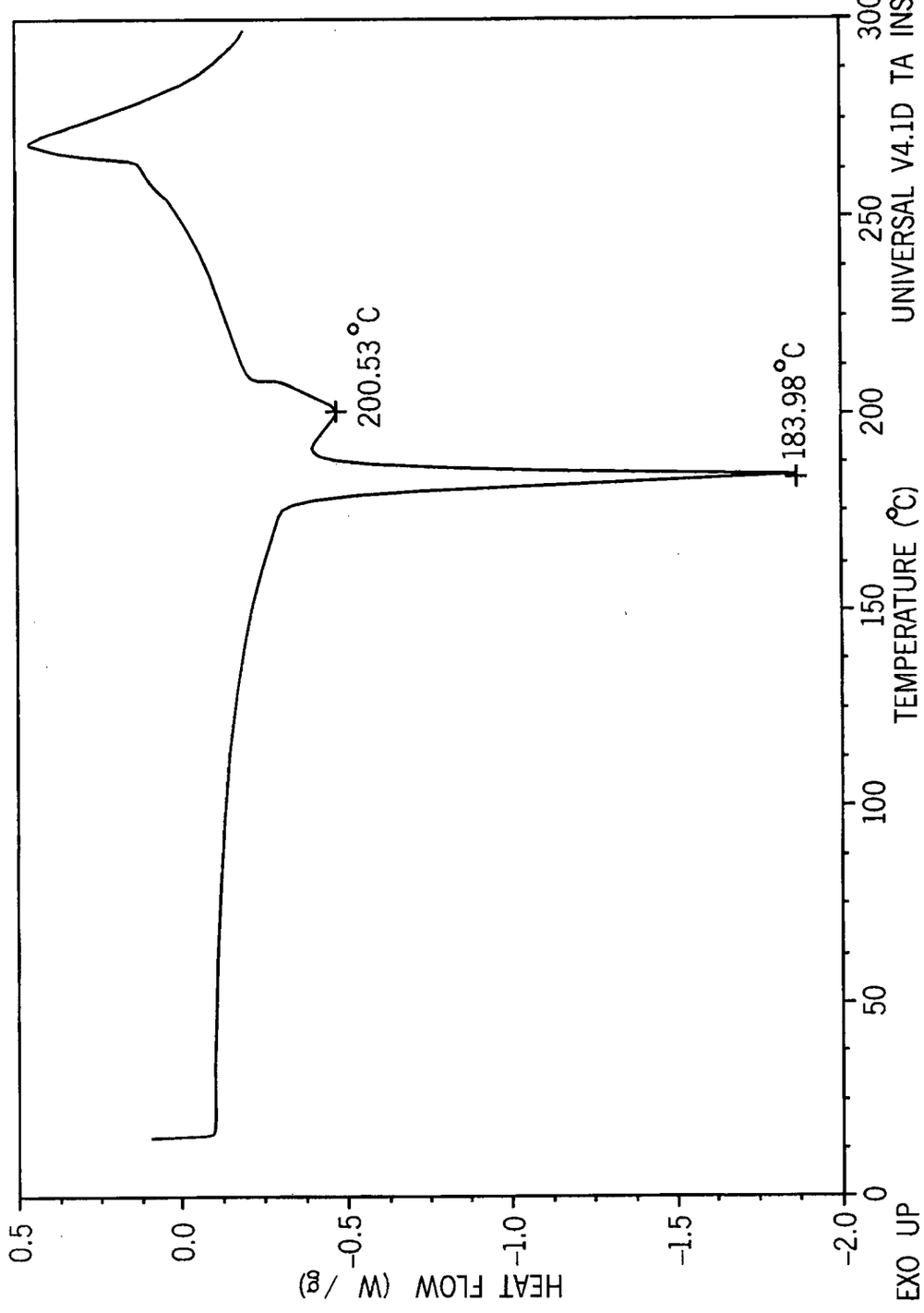

200.53 °C
183.98 °C
HEAT FLOW (W /g)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 21
FORM E

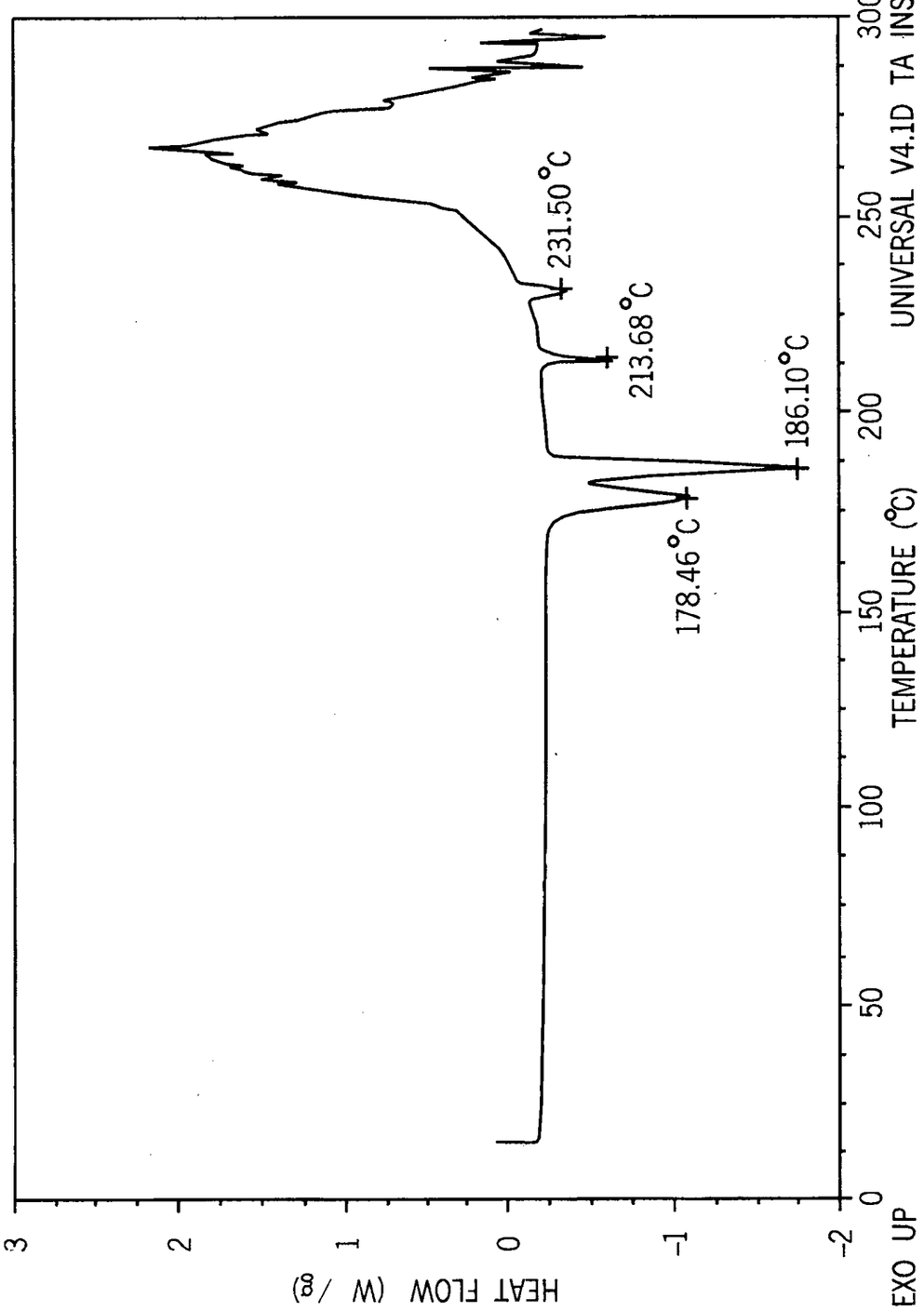

231.50°C
213.68°C
186.10°C
178.46°C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 22
FORM F

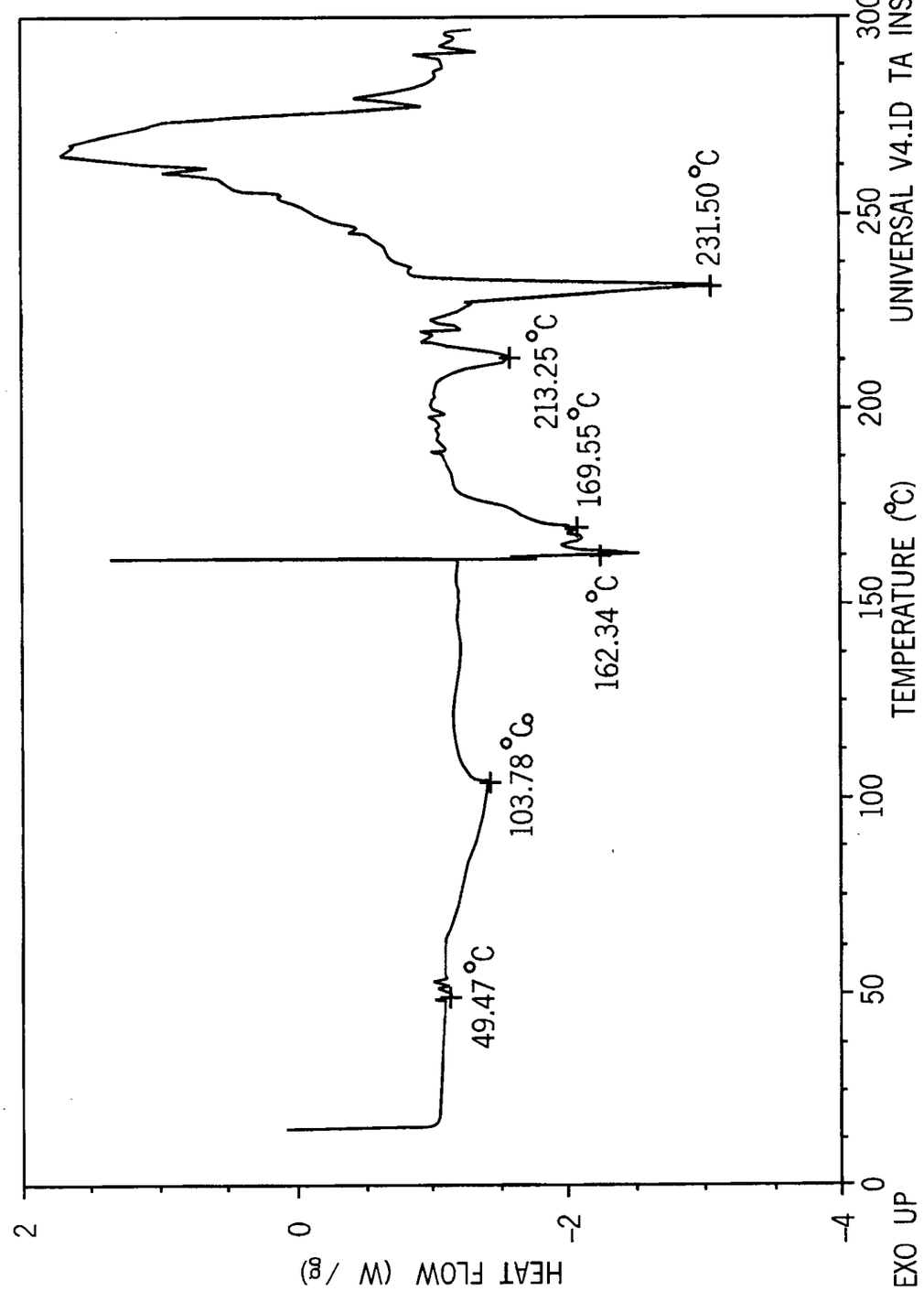

HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
2
0
-2
-4
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
49.47 °C
103.78 °C
162.34 °C
169.55 °C
213.25 °C
231.50 °C

FIG. 23
FORM G

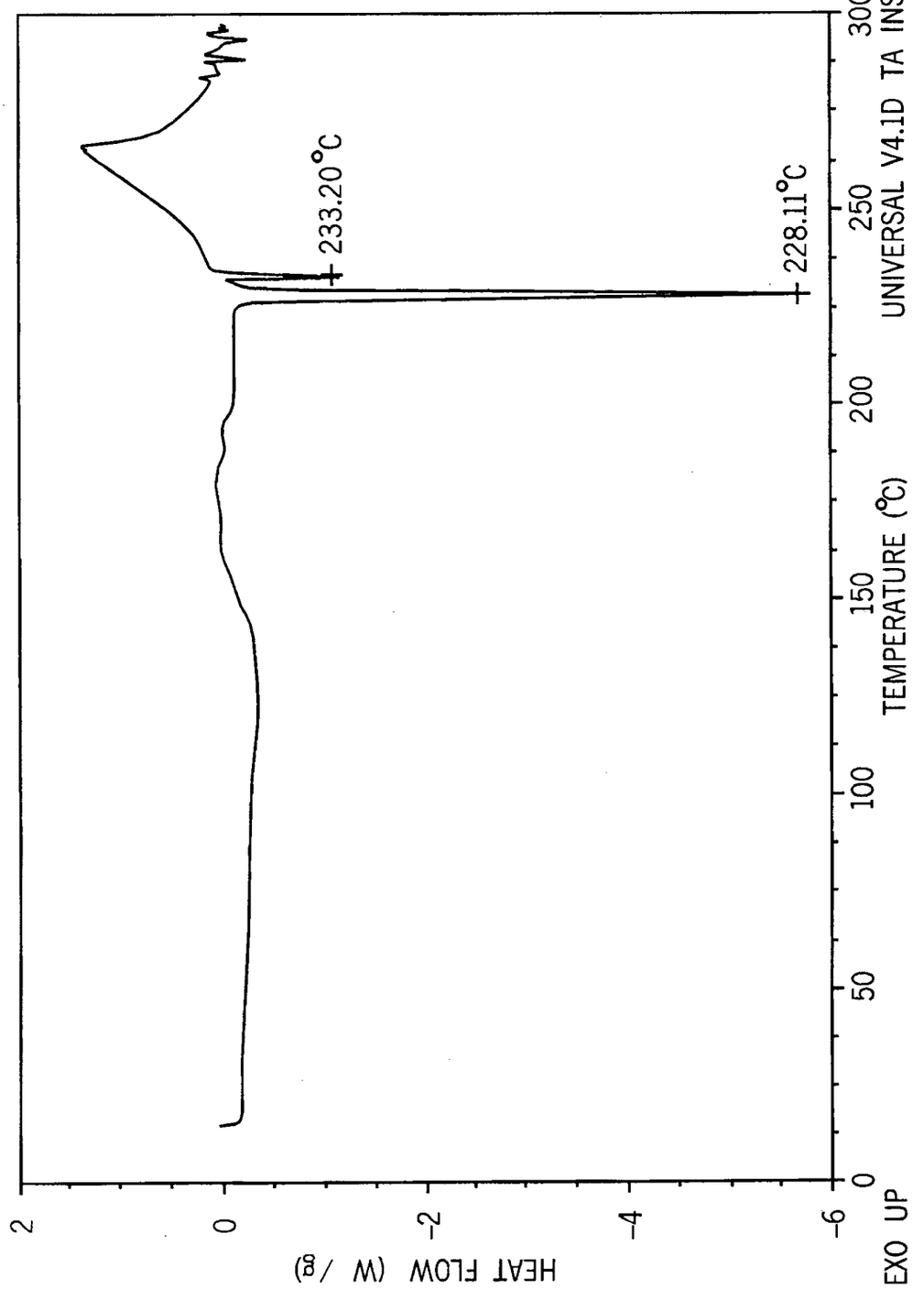

233.20°C
228.11°C
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
TEMPERATURE (°C)
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 24
FORM H

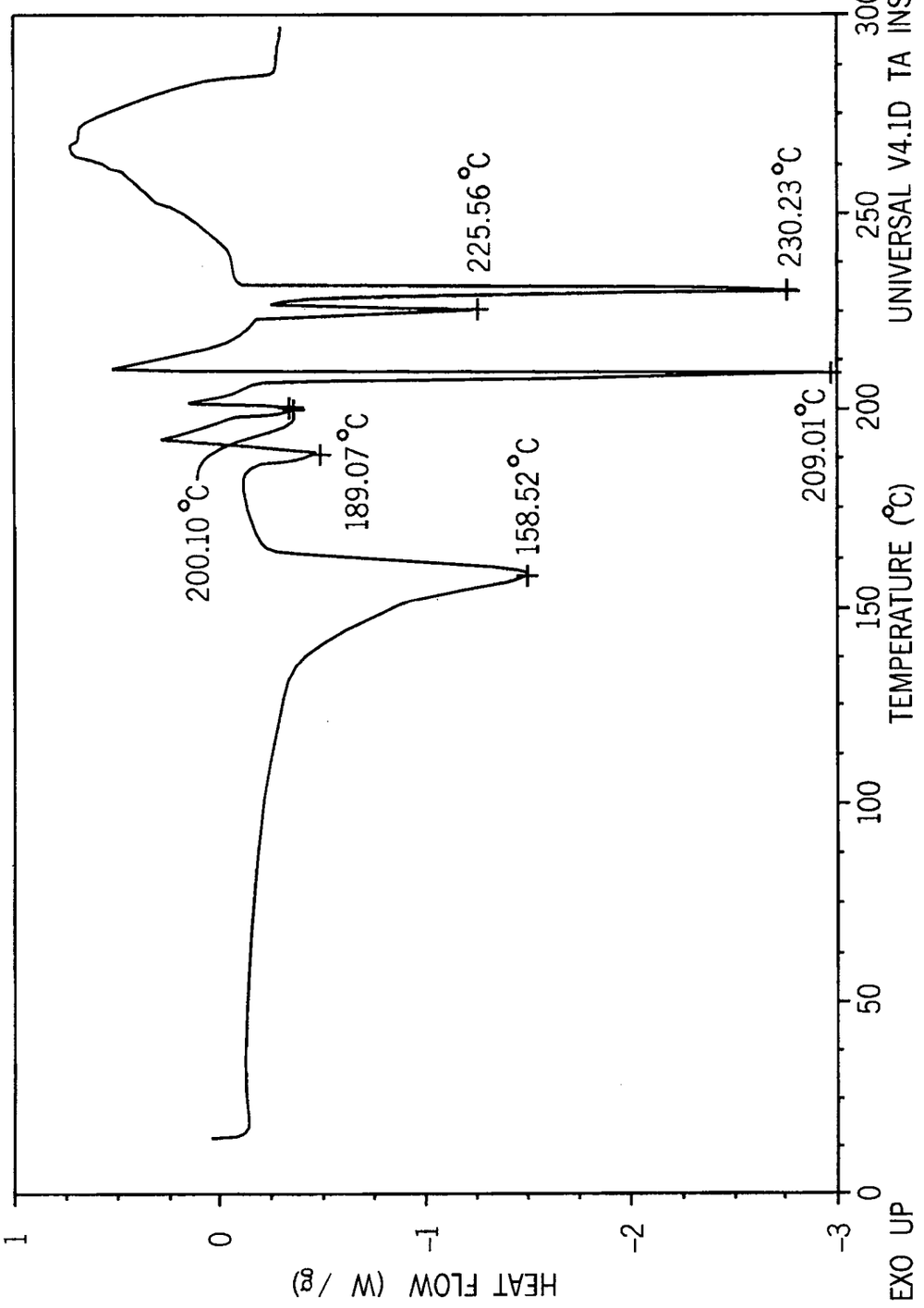

225.56 °C
230.23 °C
200.10 °C
189.07 °C
158.52 °C
209.01 °C
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
TEMPERATURE (°C)
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
1
0
-1
-2
-3
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 25
FORM I

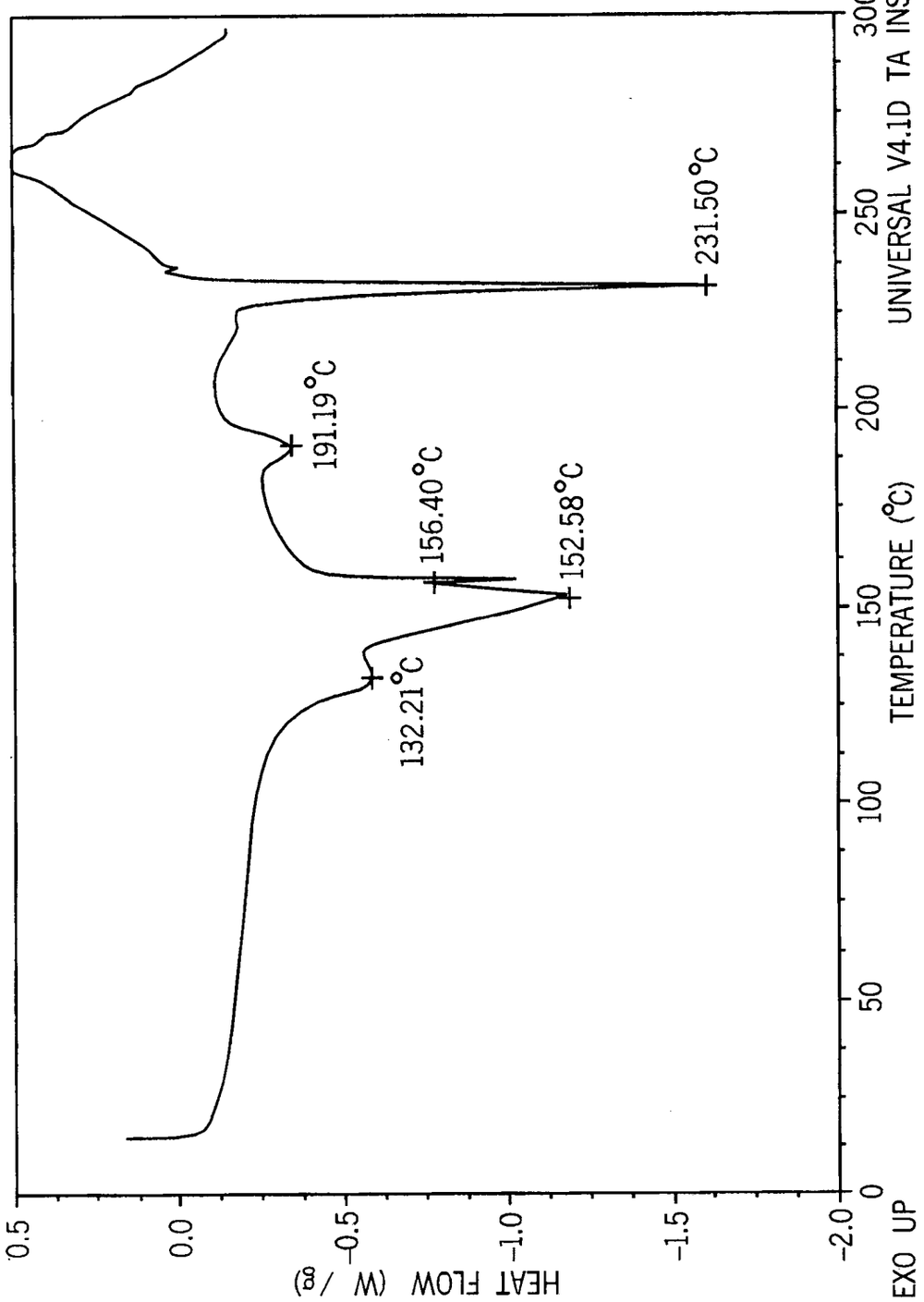

231.50°C
191.19°C
156.40°C
152.58°C
132.21°C
HEAT FLOW (W /g)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 26
FORM J

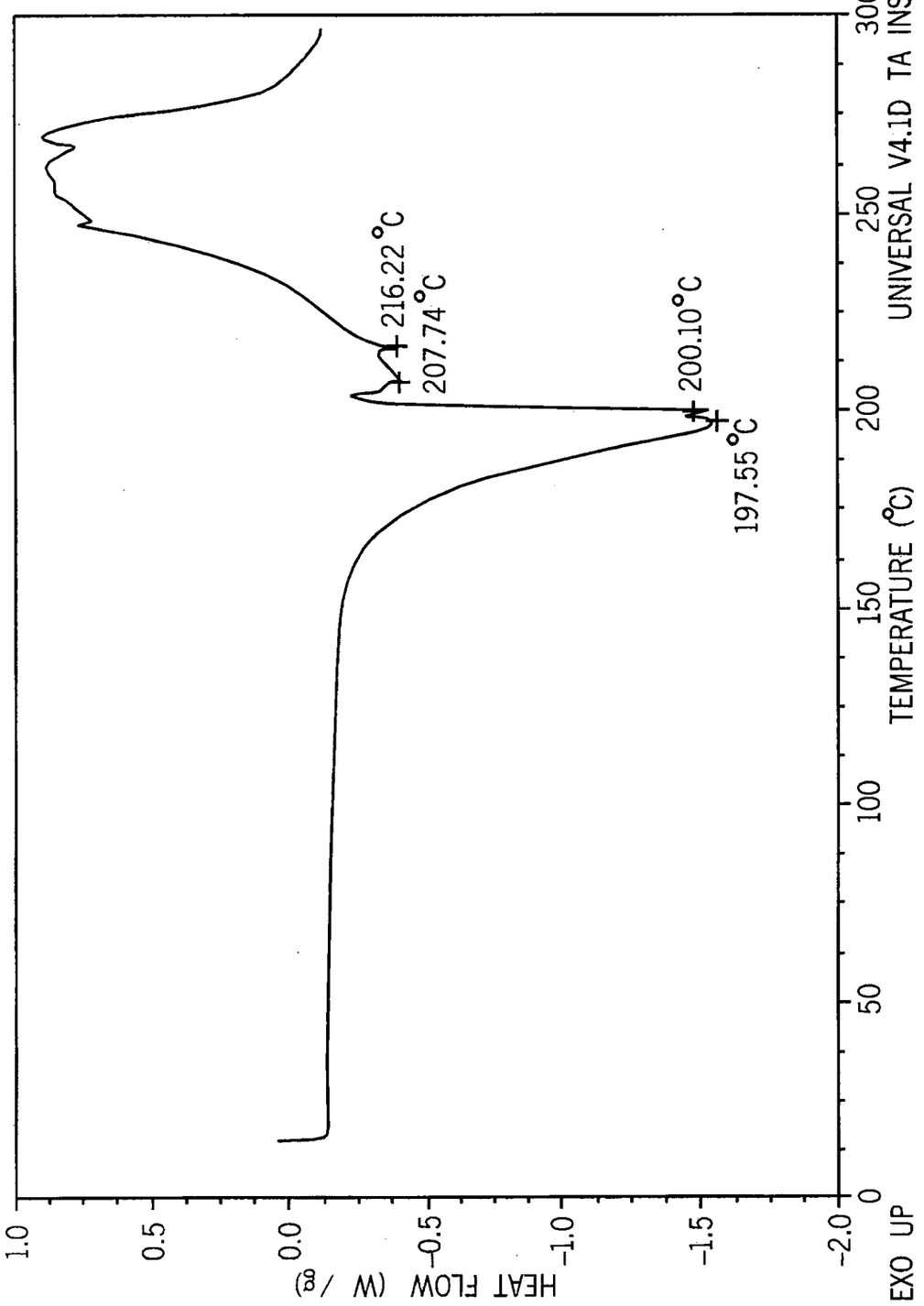

216.22 °C
207.74 °C
200.10 °C
197.55 °C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 27
FORM K

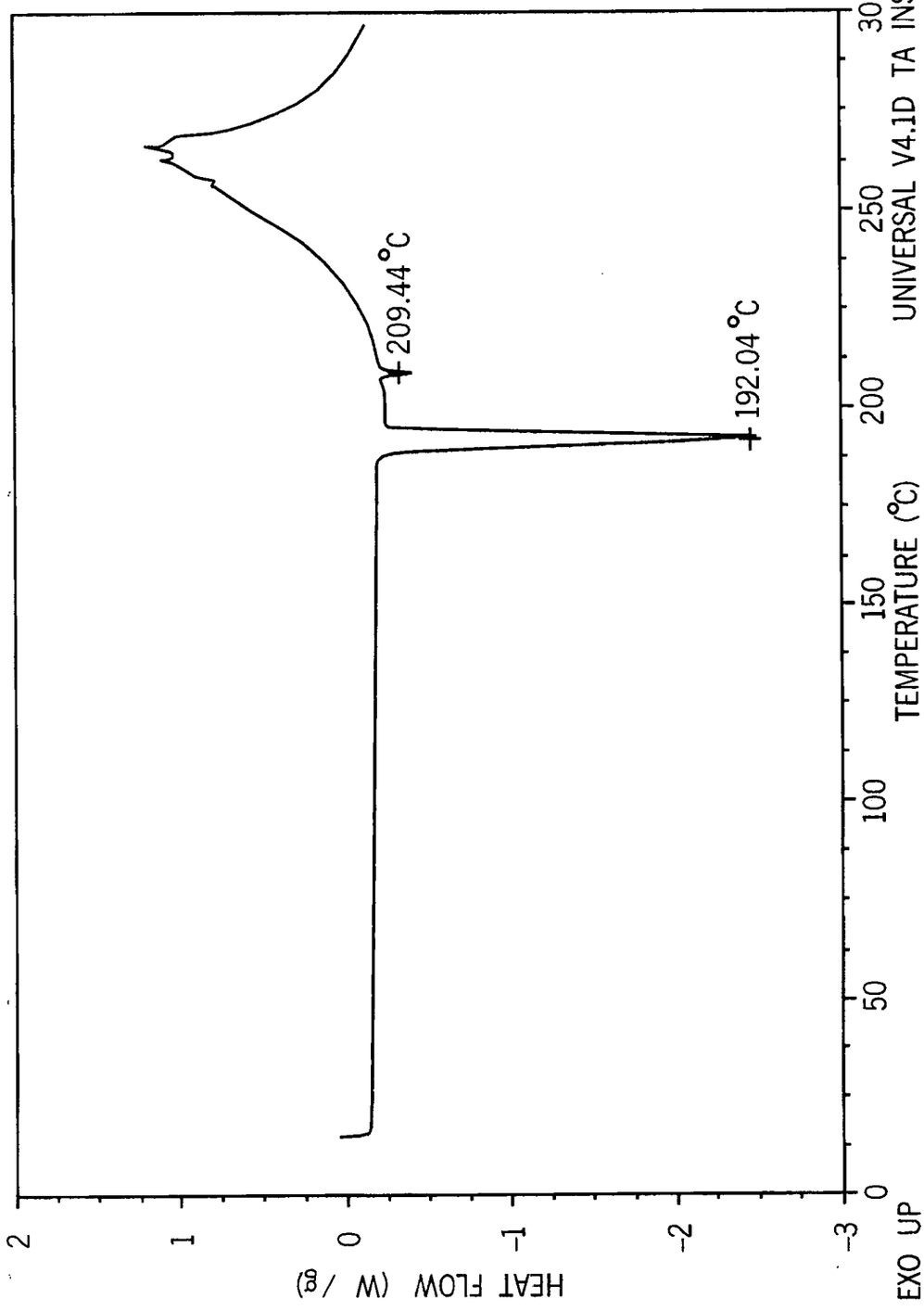

209.44°C
192.04°C
HEAT FLOW (W /g)
2
1
0
-1
-2
-3
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 28
FORM L

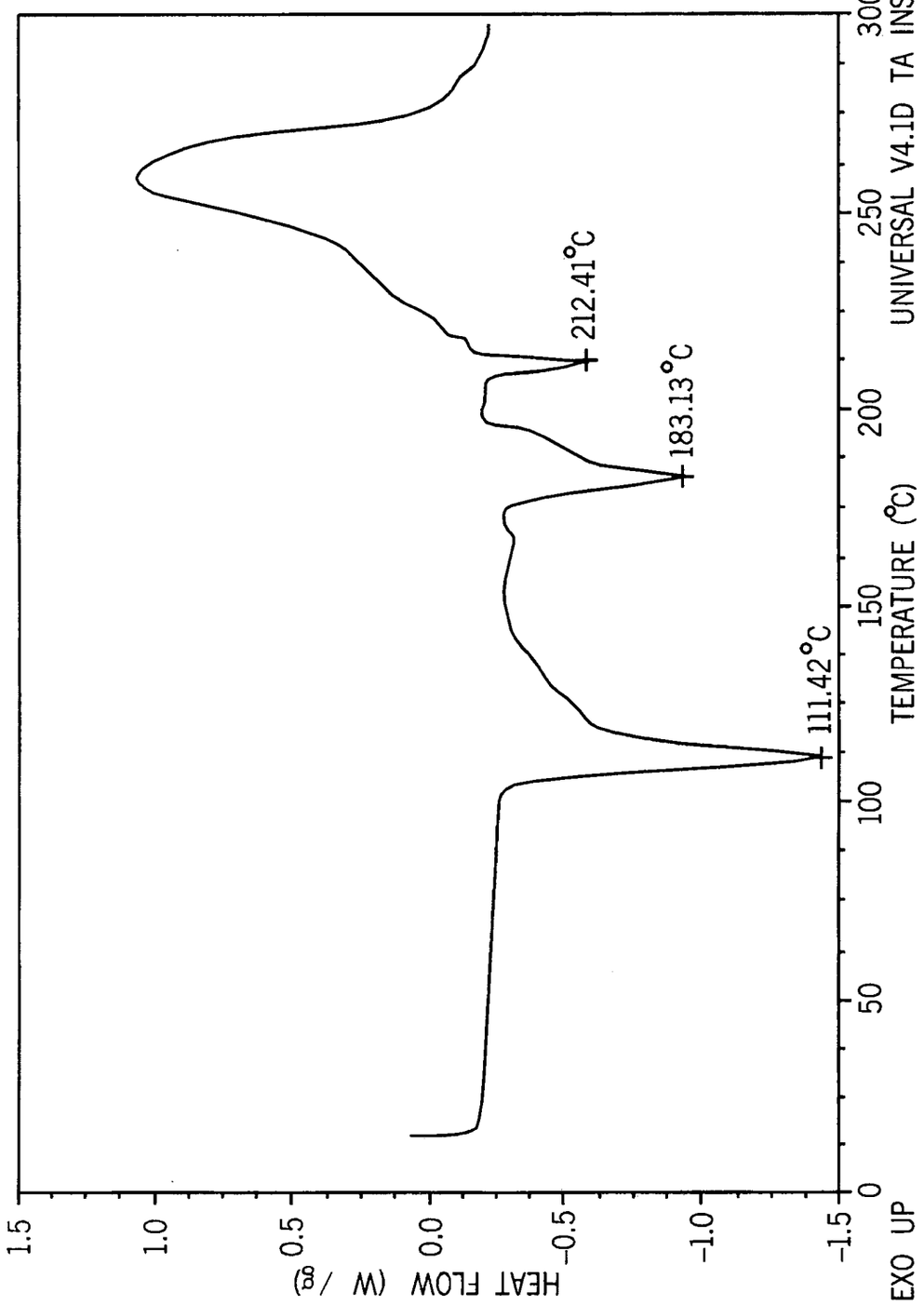

212.41°C
183.13°C
111.42°C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 29
FORM M

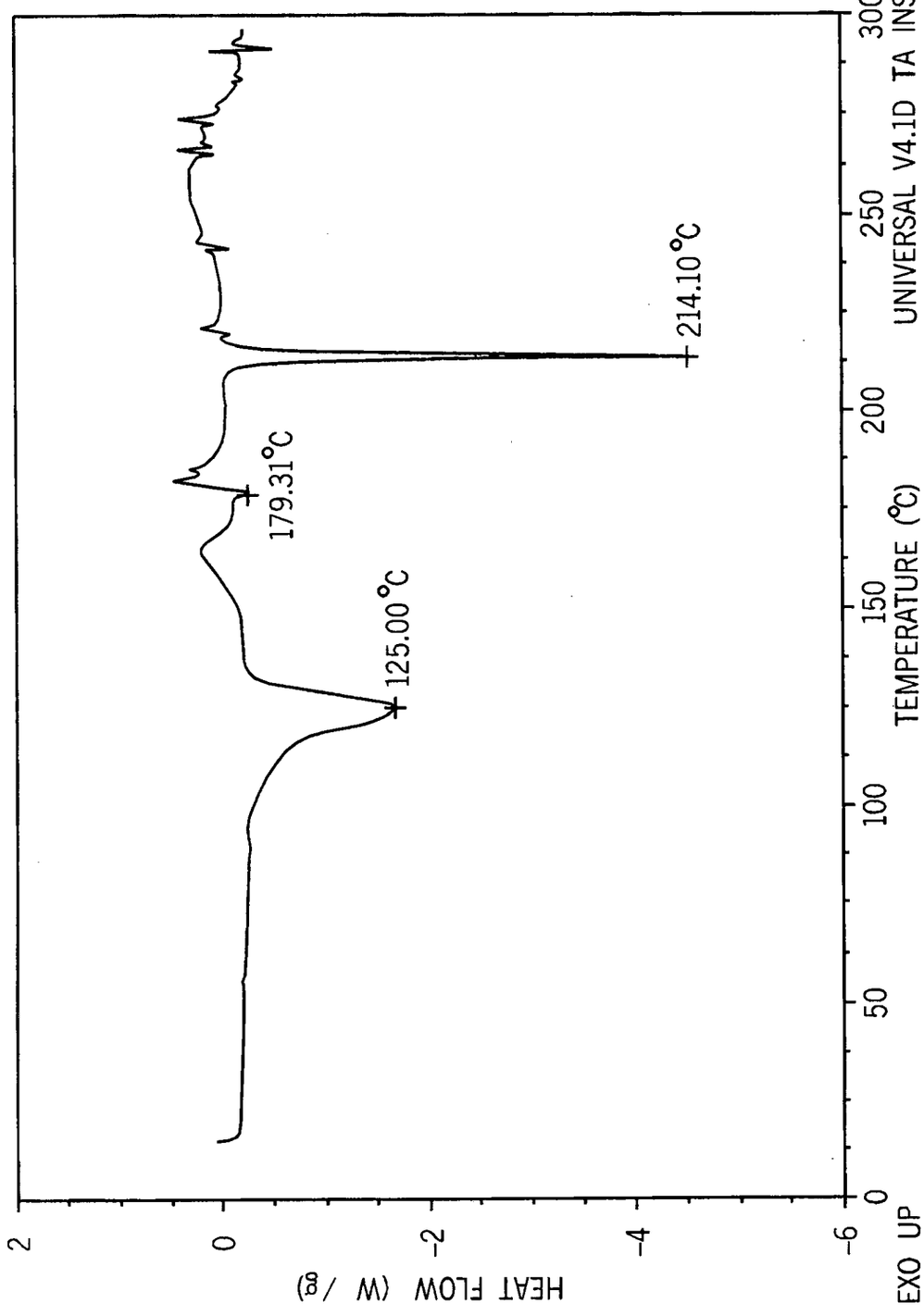

179.31°C
125.00°C
214.10°C
HEAT FLOW (W /g)
2
0
-2
-4
-6
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 30
FORM N

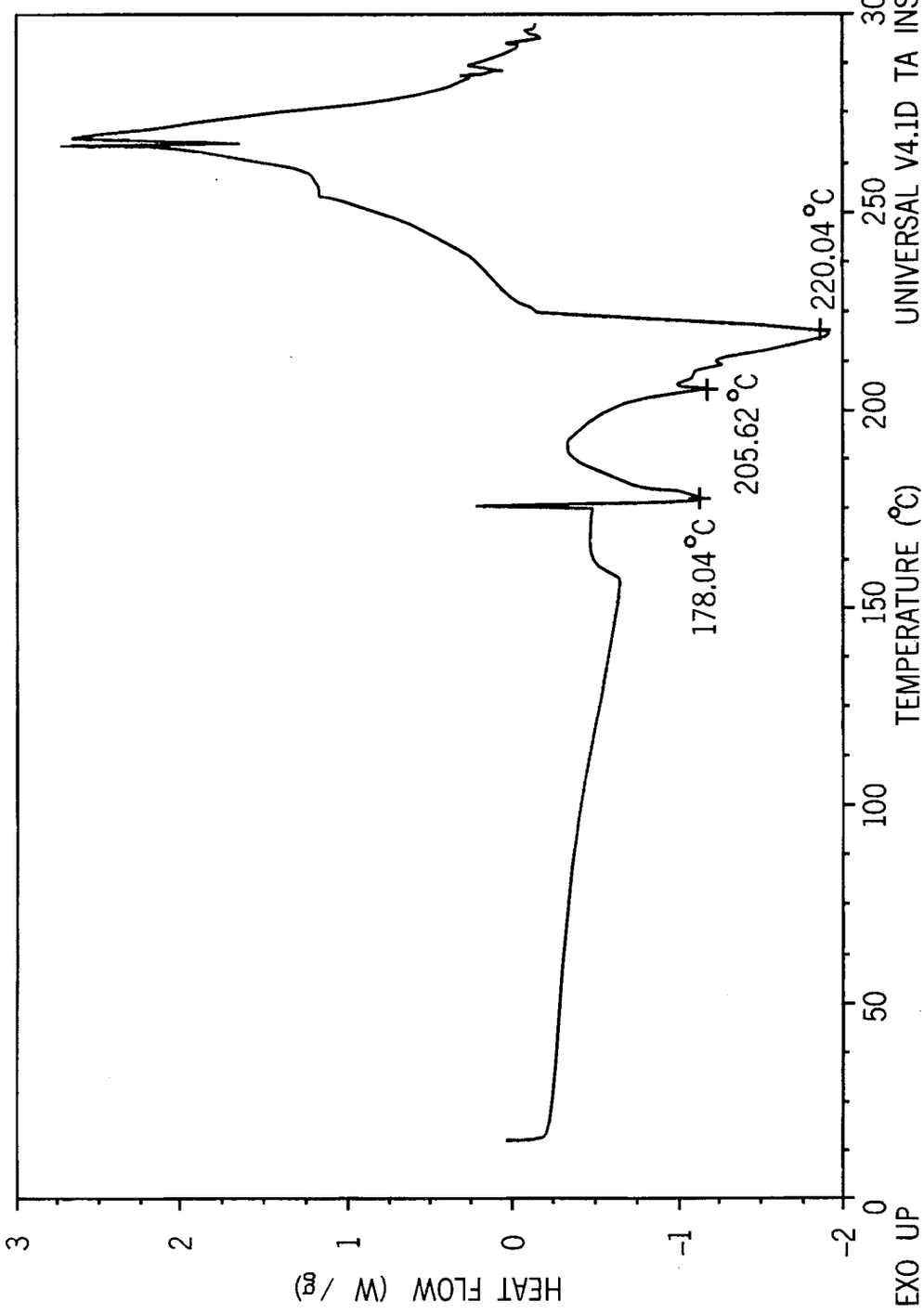

220.04°C
205.62°C
178.04°C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 31
FORM O

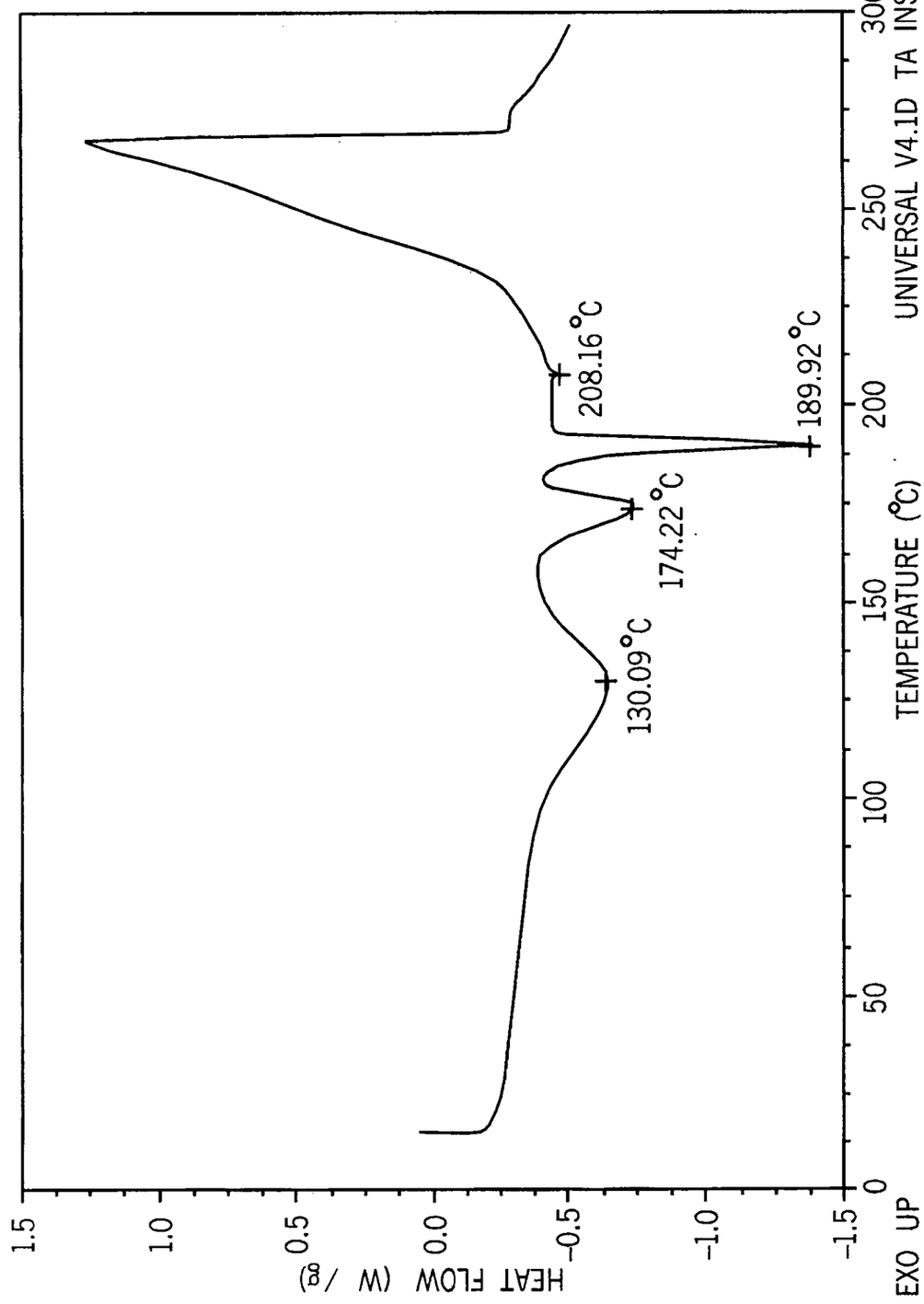

208.16 °C
189.92 °C
174.22 °C
130.09 °C
HEAT FLOW (W /g)
TEMPERATURE (°C)
EXO UP
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 32
FORM P

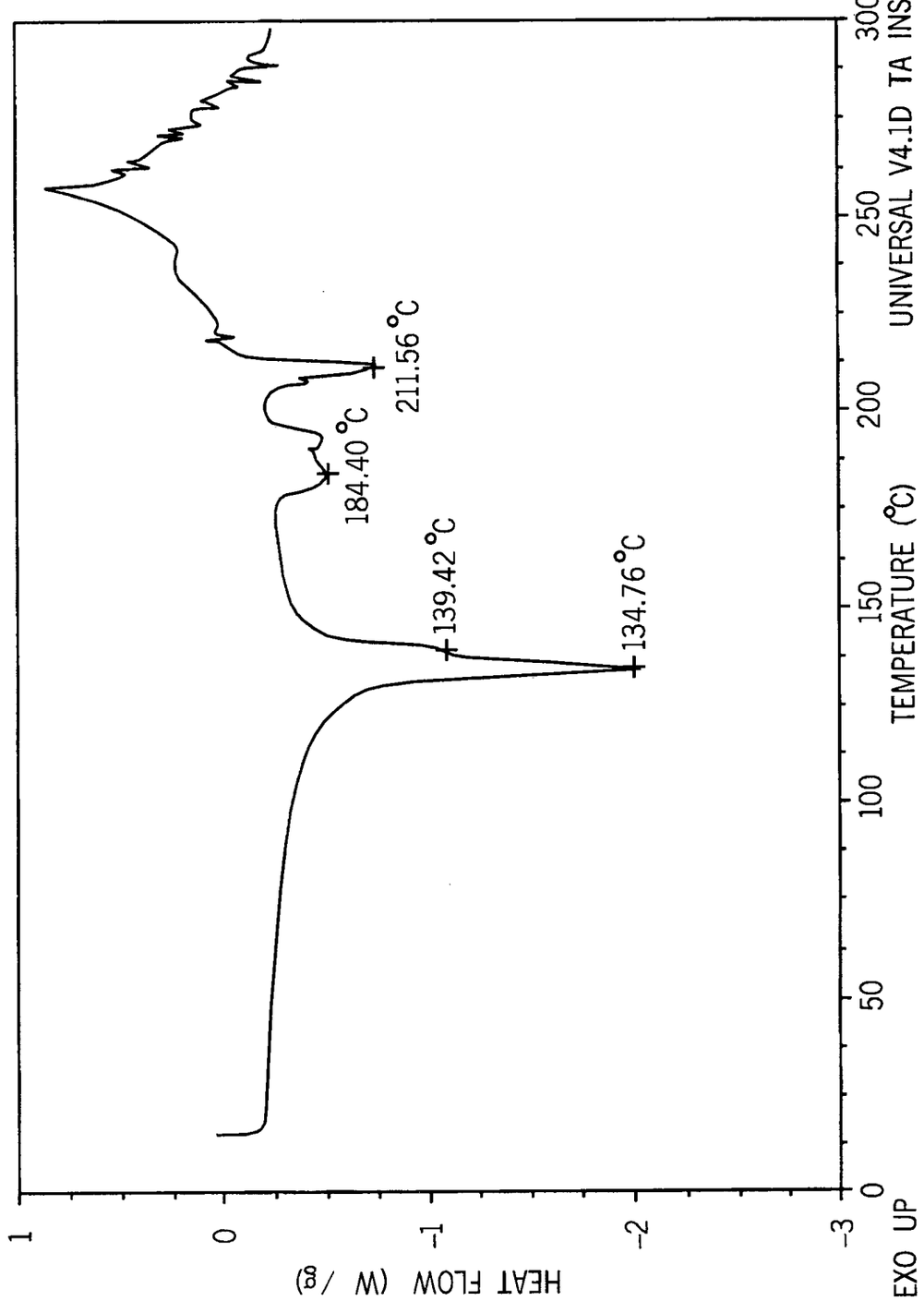

211.56 °C
184.40 °C
139.42 °C
134.76 °C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 33
FORM A

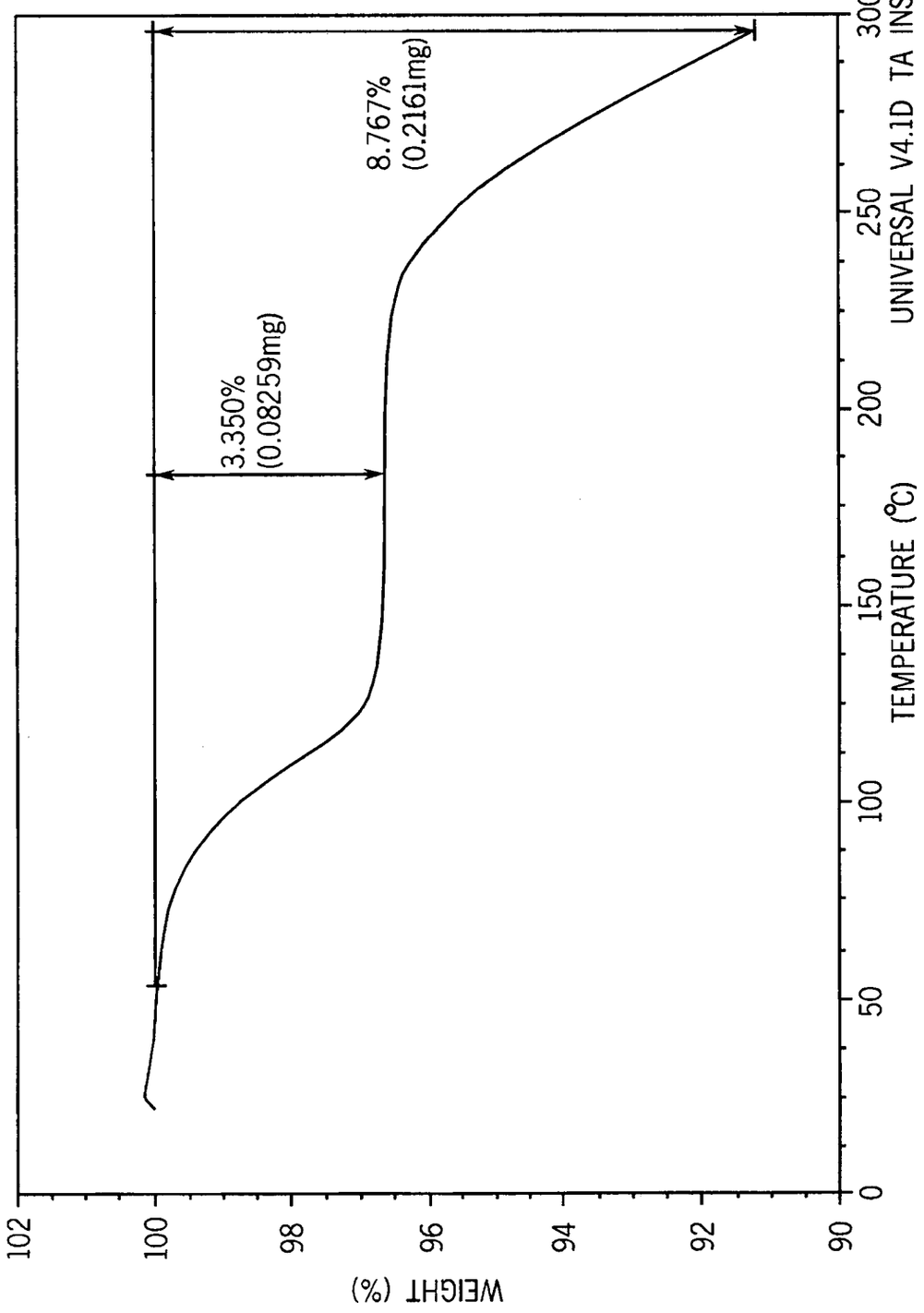

8.767%
(0.2161mg)
3.350%
(0.08259mg)
WEIGHT (%)
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 34
FORM B

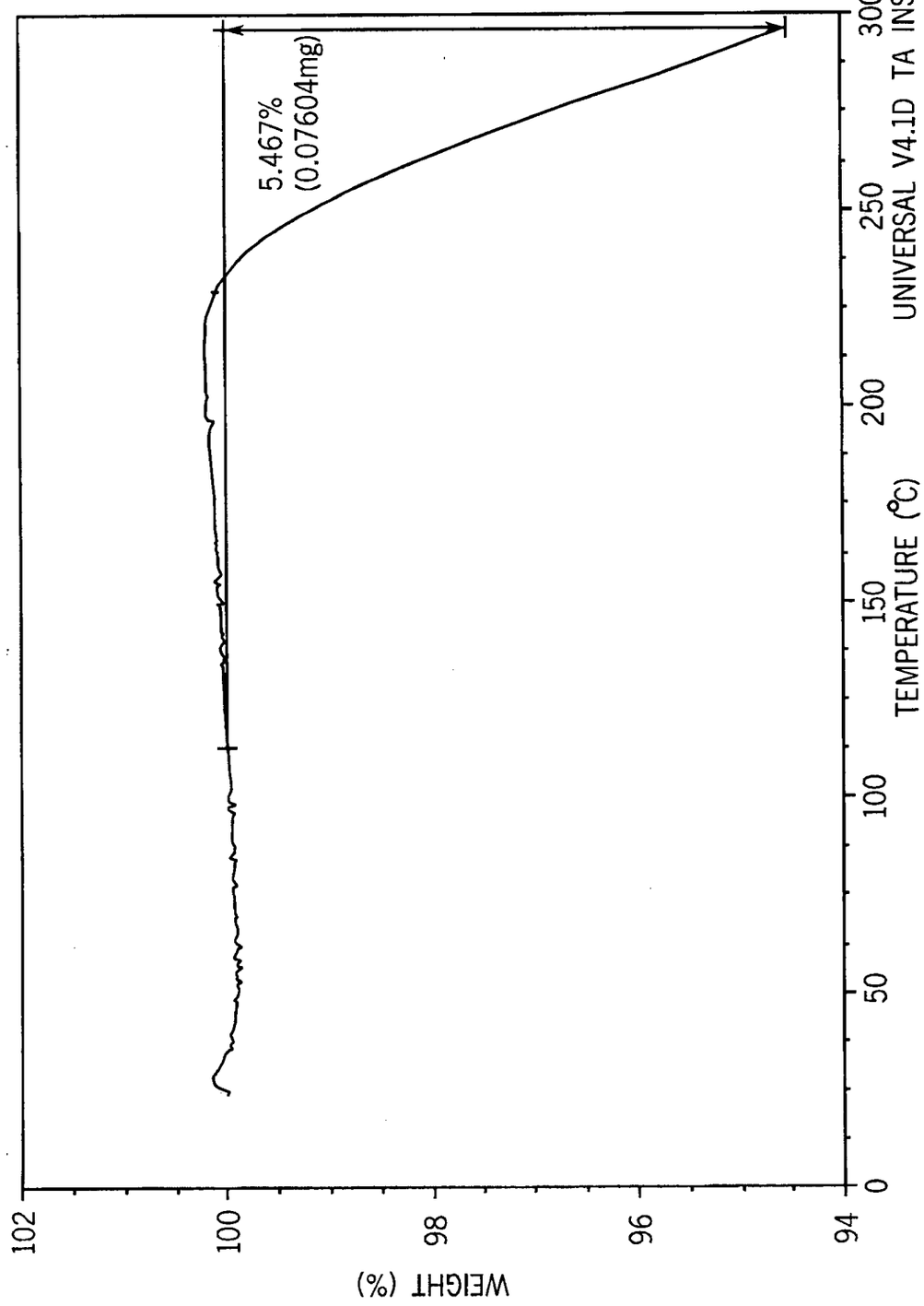

5.467%
(0.07604mg)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 35
FORM C

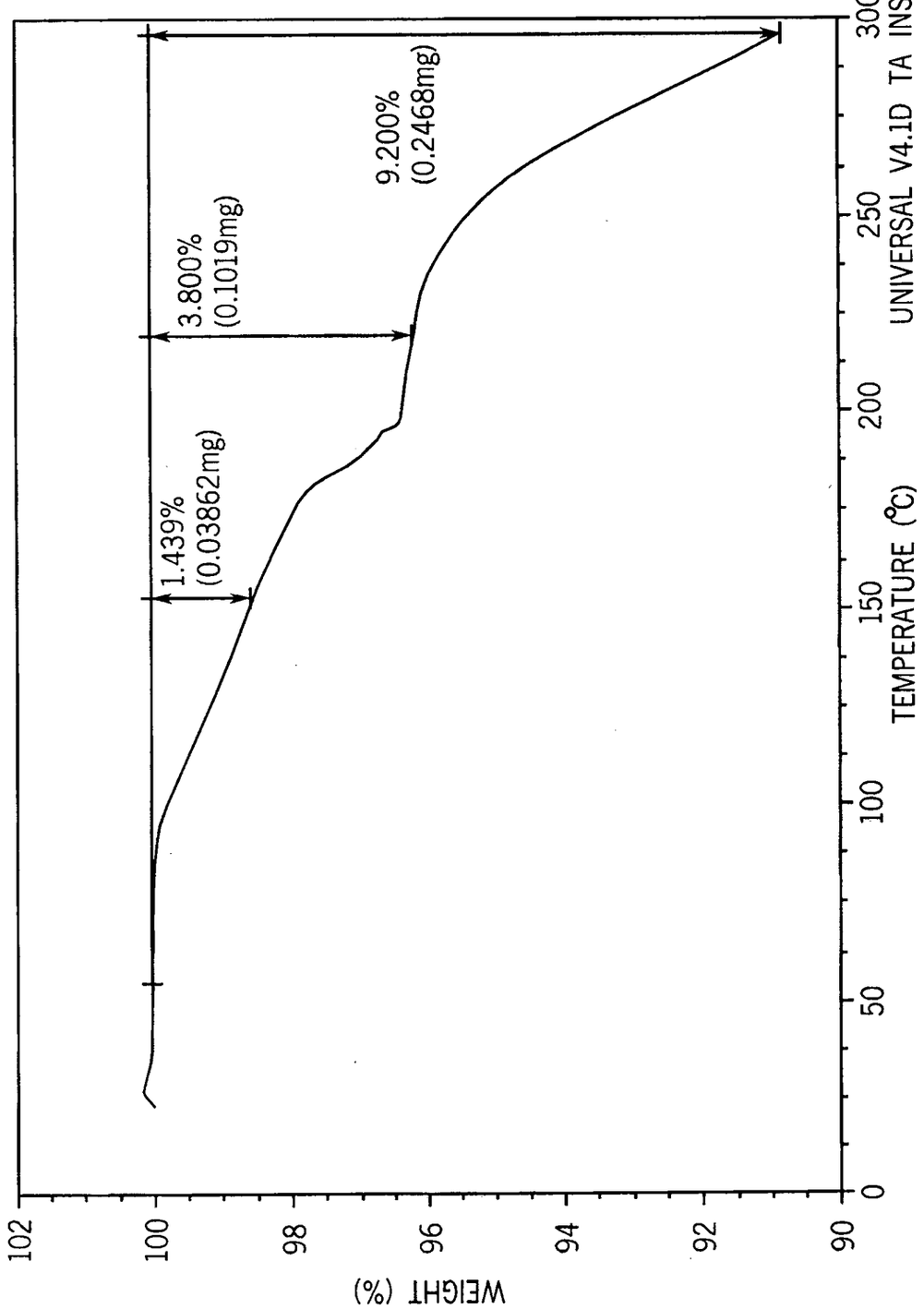

1.439%
(0.03862mg)
3.800%
(0.1019mg)
9.200%
(0.2468mg)
WEIGHT (%)
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 36
FORM D

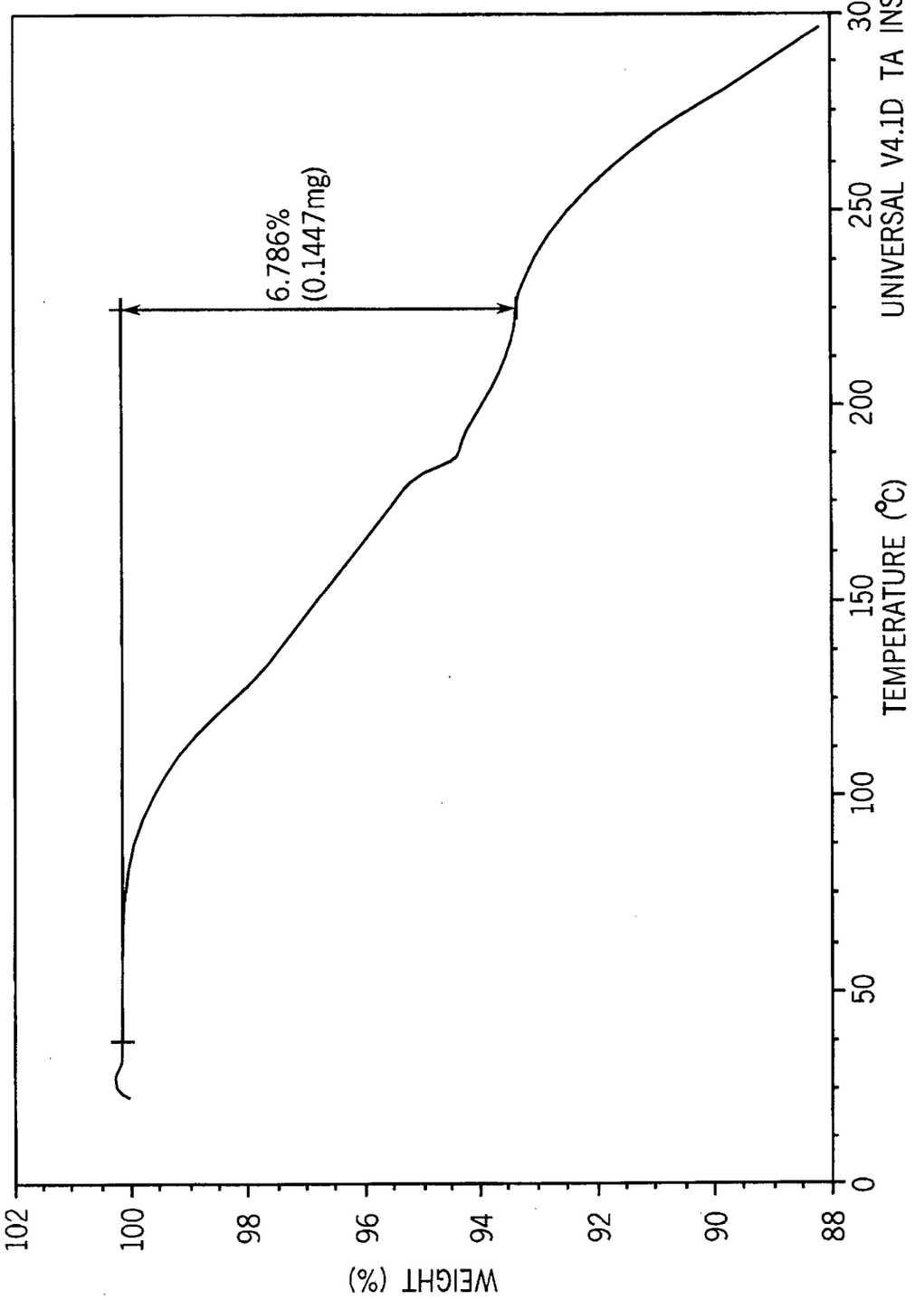

6.786%
(0.1447mg)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
92
90
88
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 37
FORM E

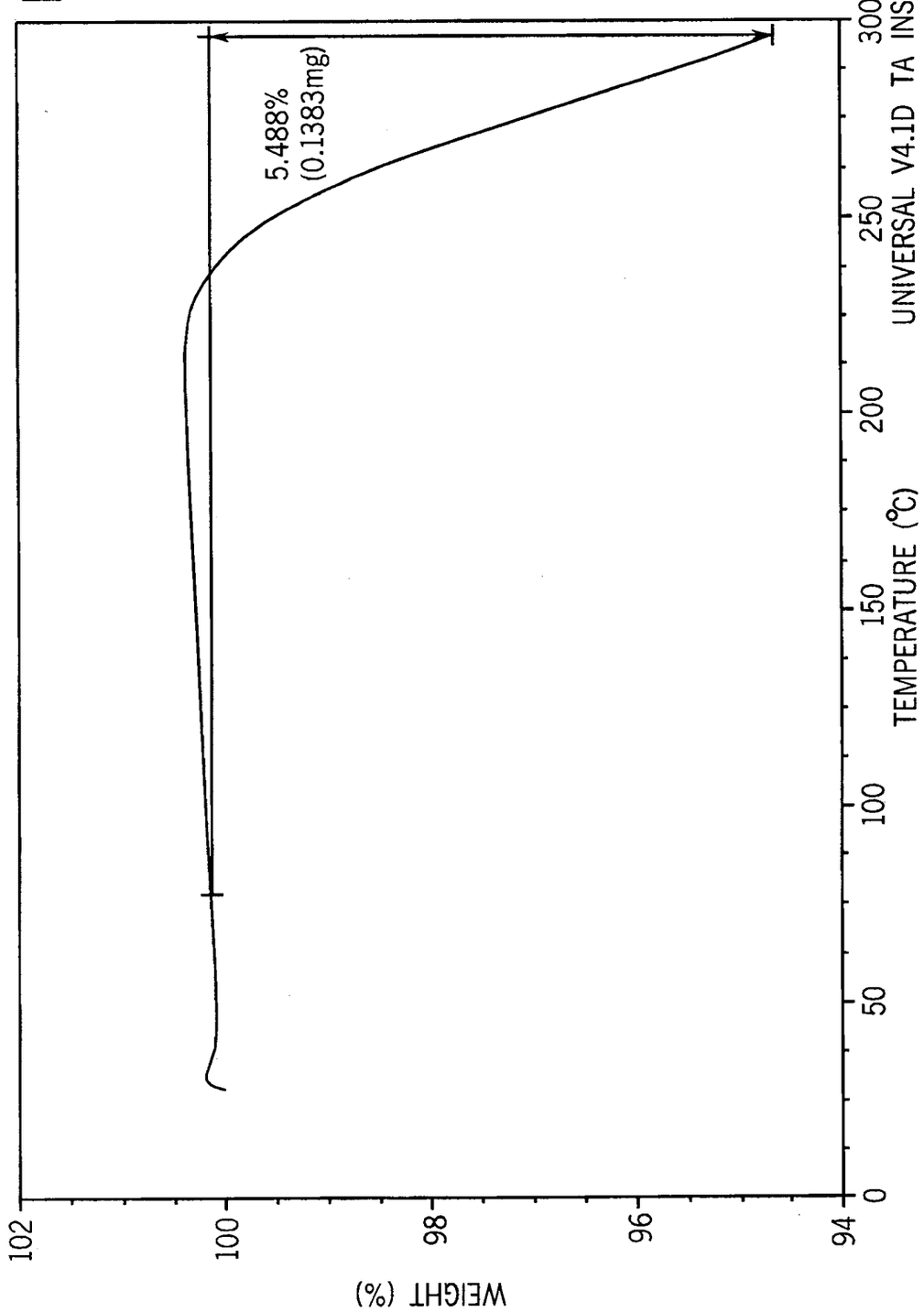

5.488%
(0.1383mg)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 38
FORM F

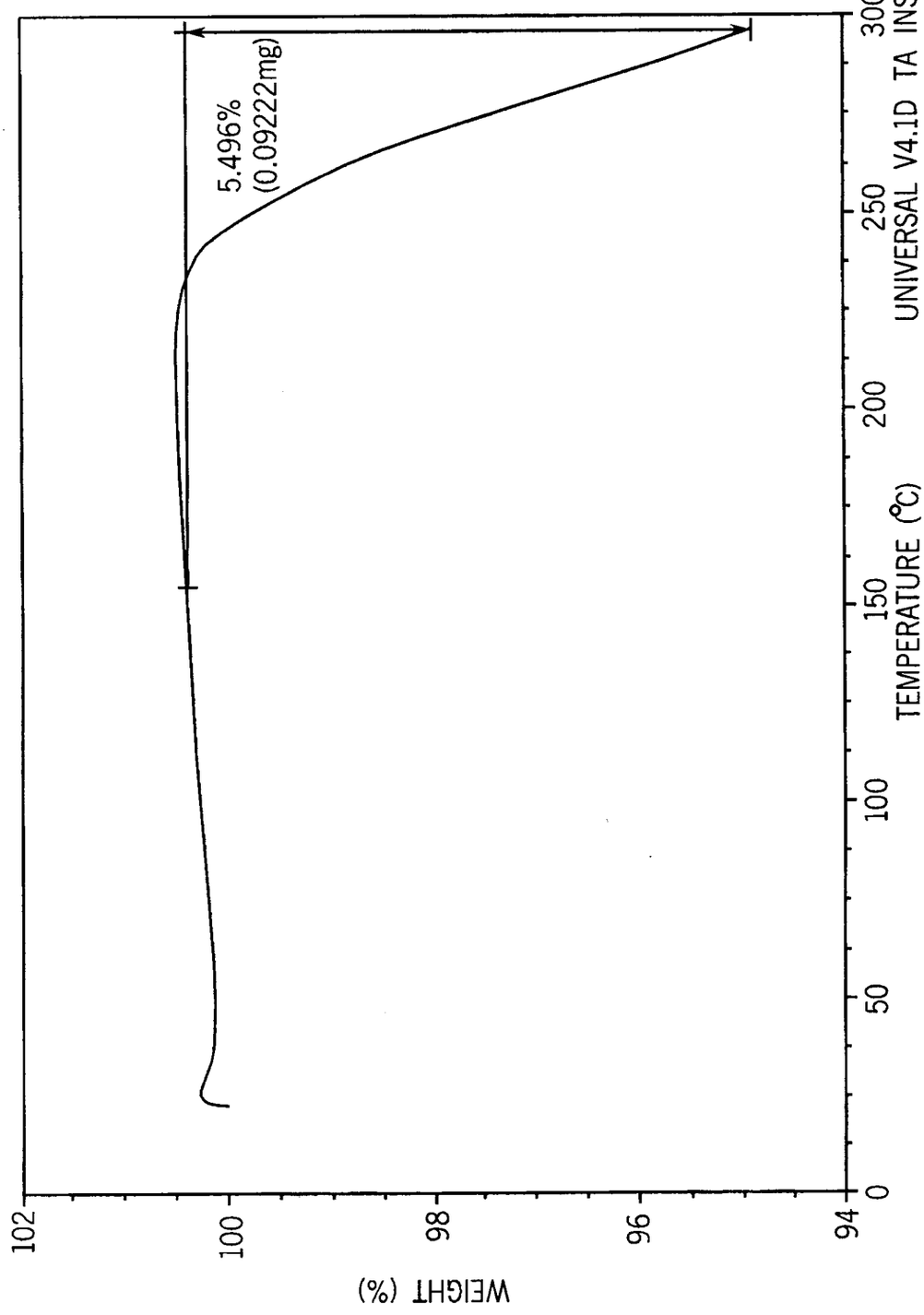

5.496%
(0.09222mg)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 39
FORM G

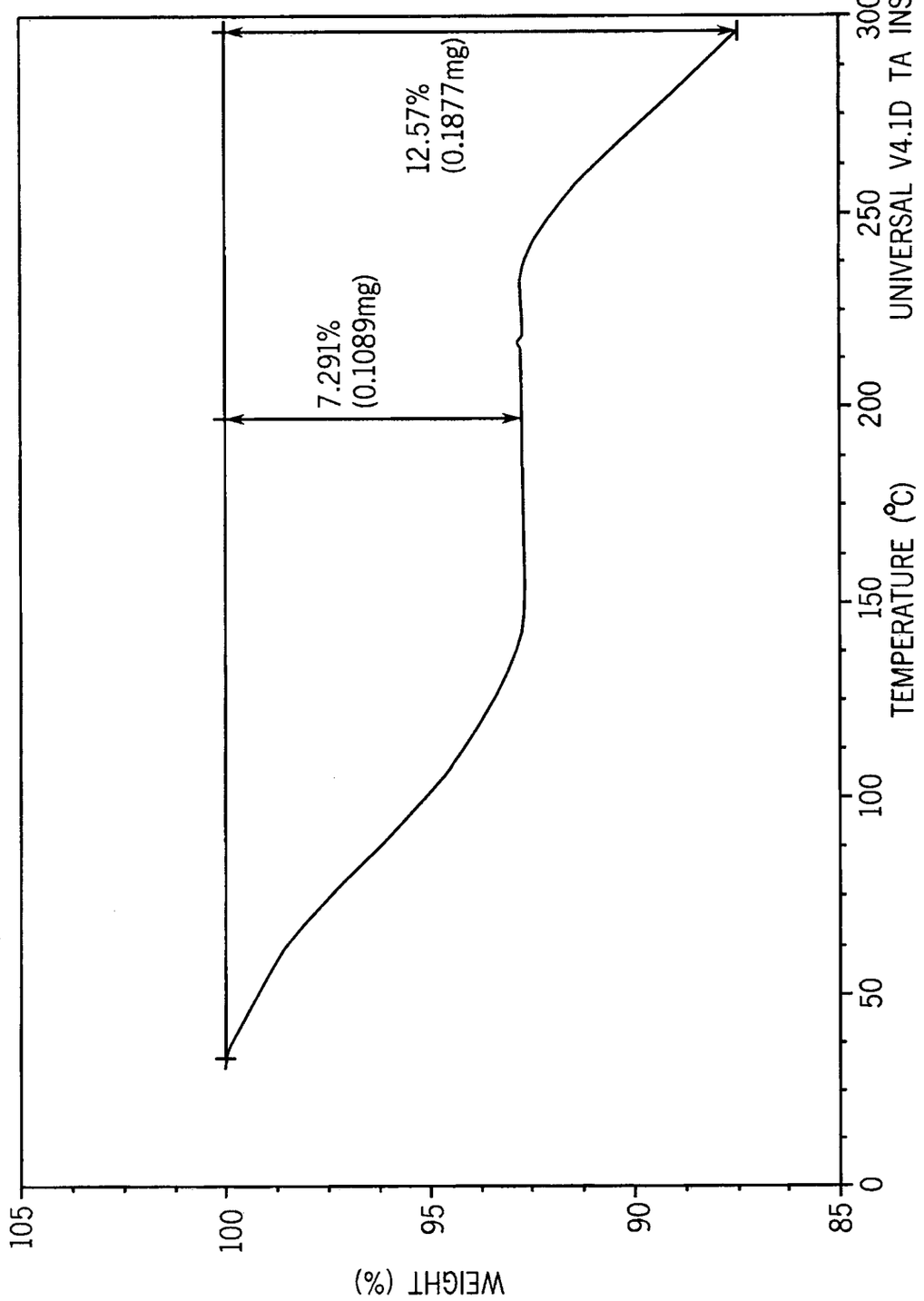

105
100
95
90
85
WEIGHT (%)
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
7.291%
(0.1089mg)
12.57%
(0.1877mg)

FIG. 40
FORM H

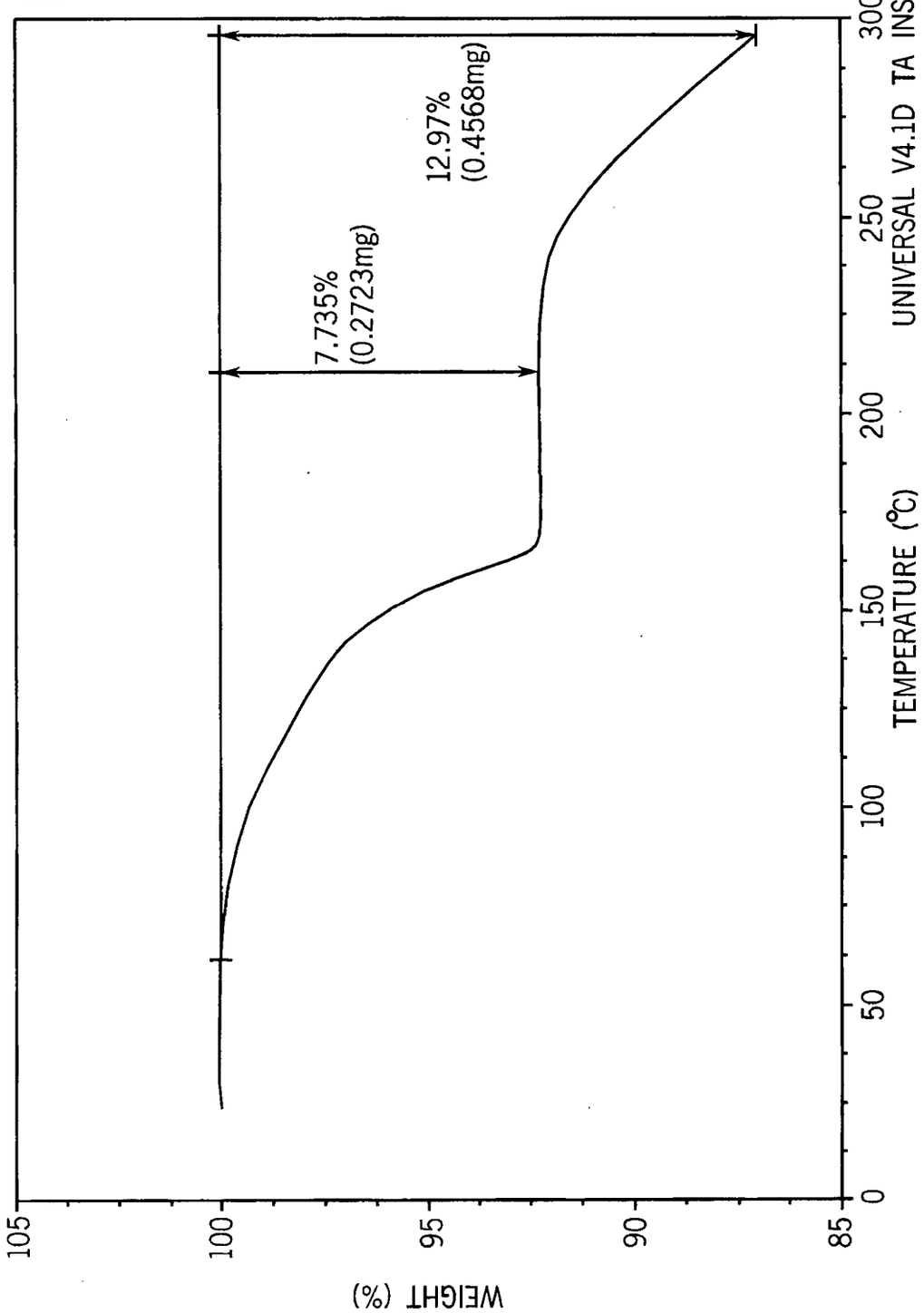

12.97%
(0.4568mg)
7.735%
(0.2723mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 41
FORM I

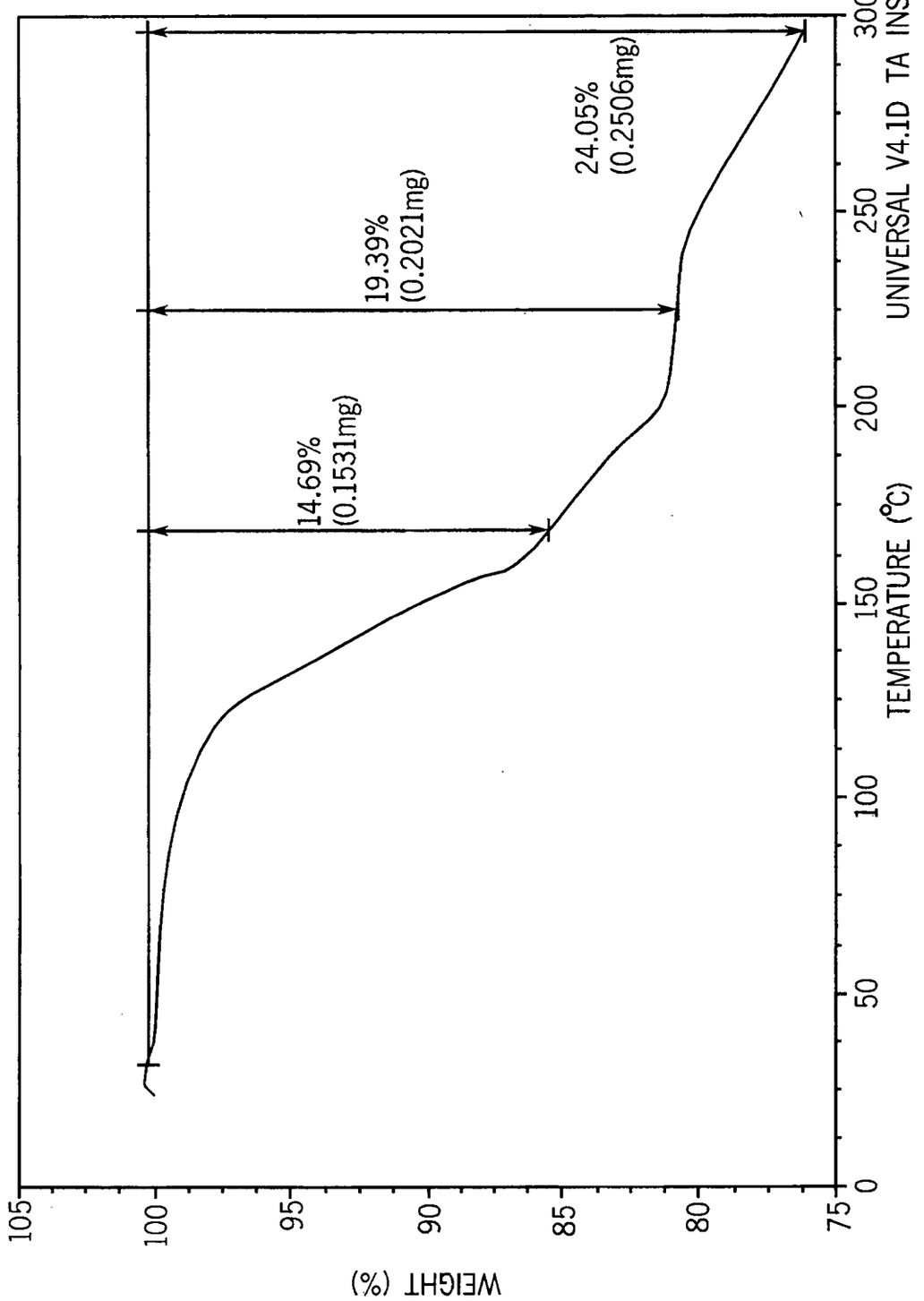
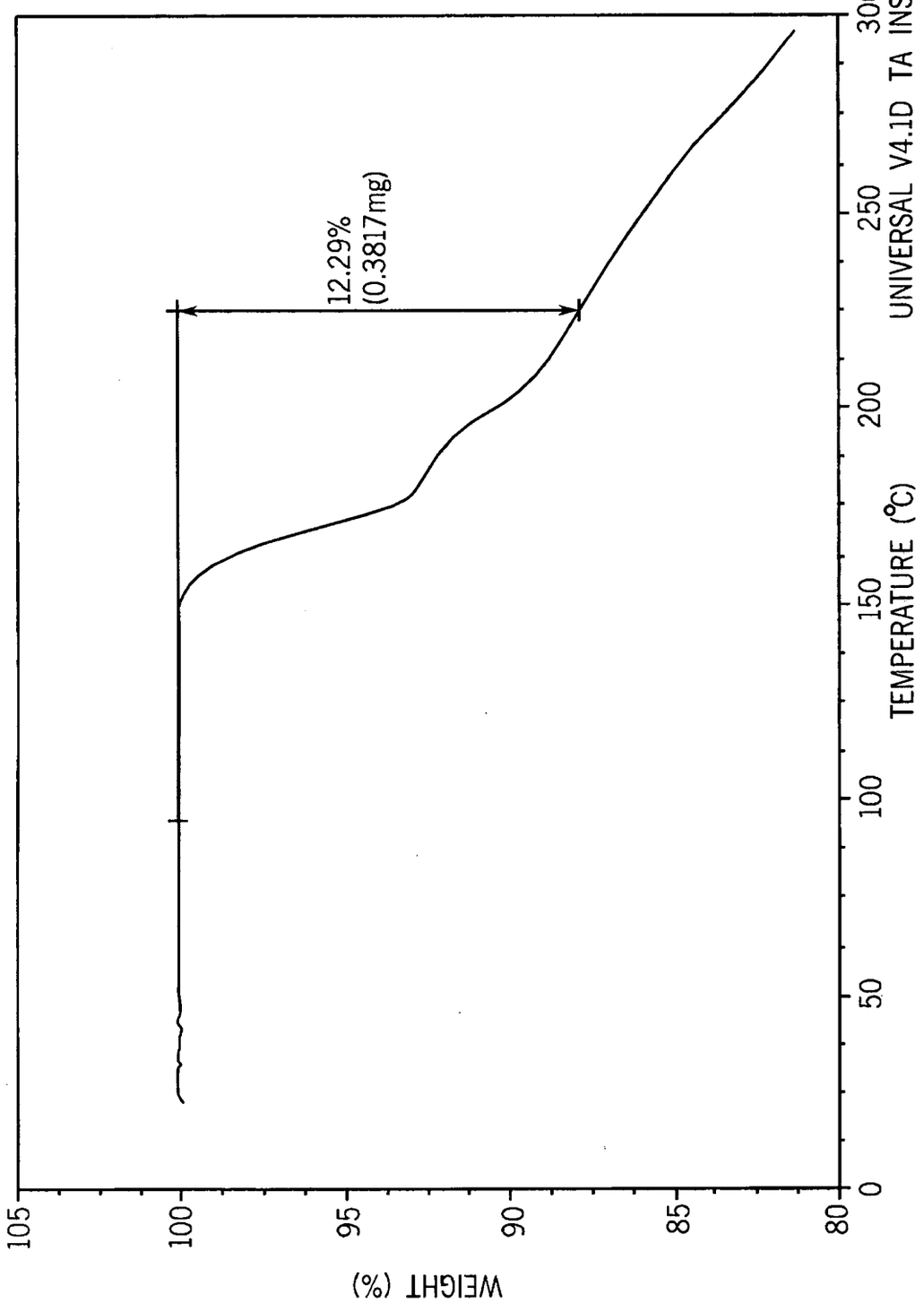

14.69%
(0.1531mg)
19.39%
(0.2021mg)
24.05%
(0.2506mg)
WEIGHT (%)
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 42
FORM J


12.29%
(0.3817mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

150

FIG. 43
FORM K

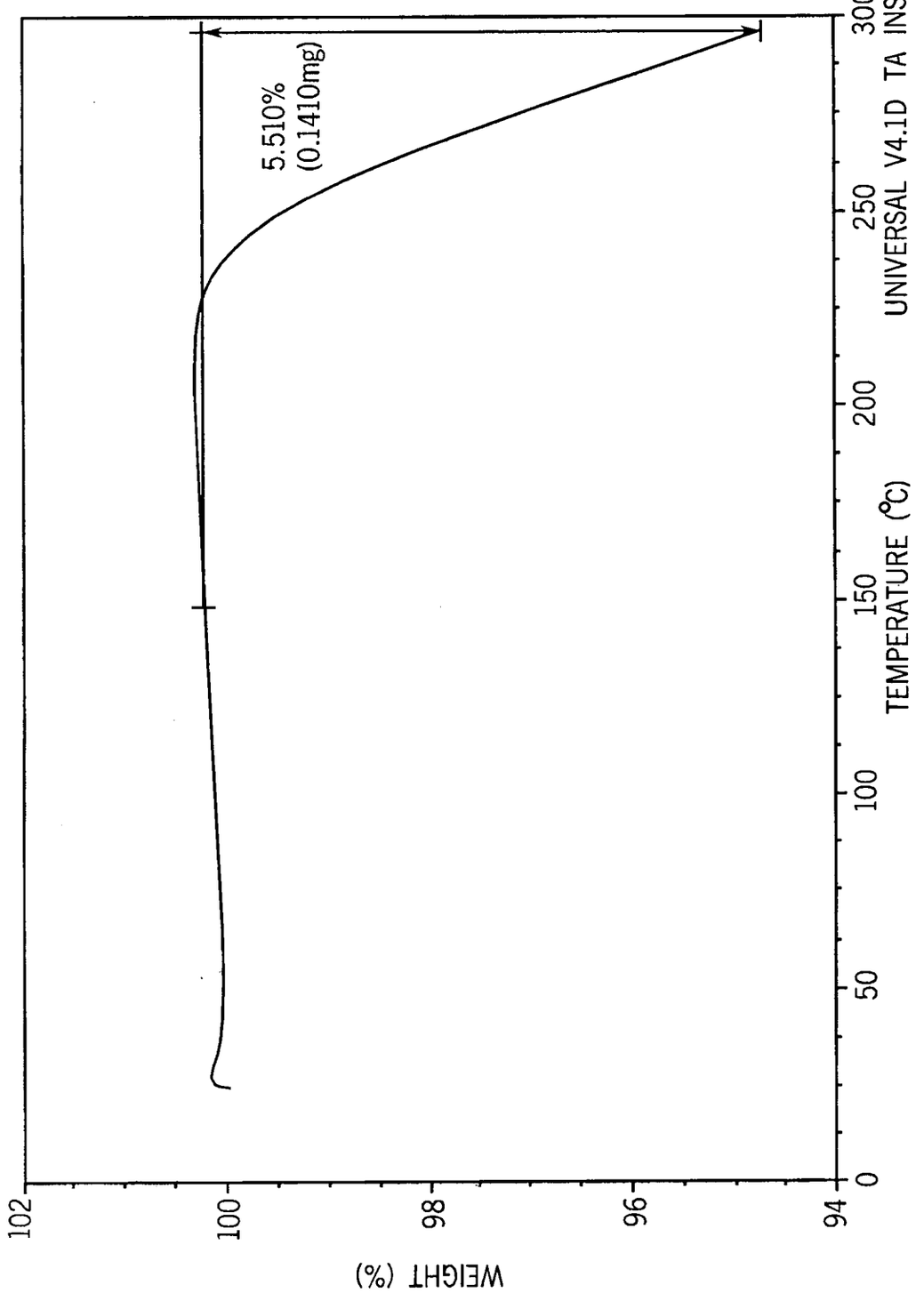


FIG. 44
FORM L

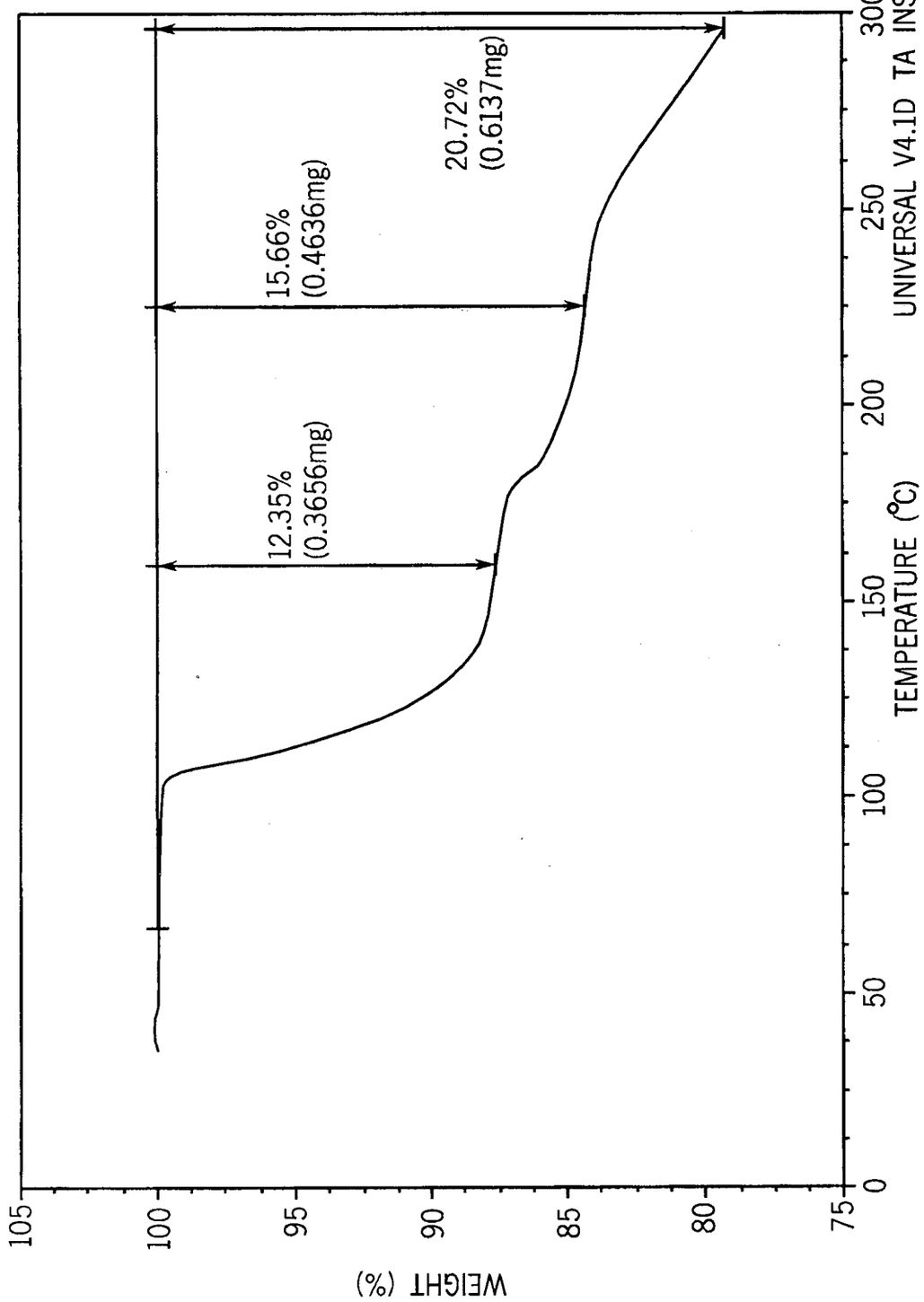
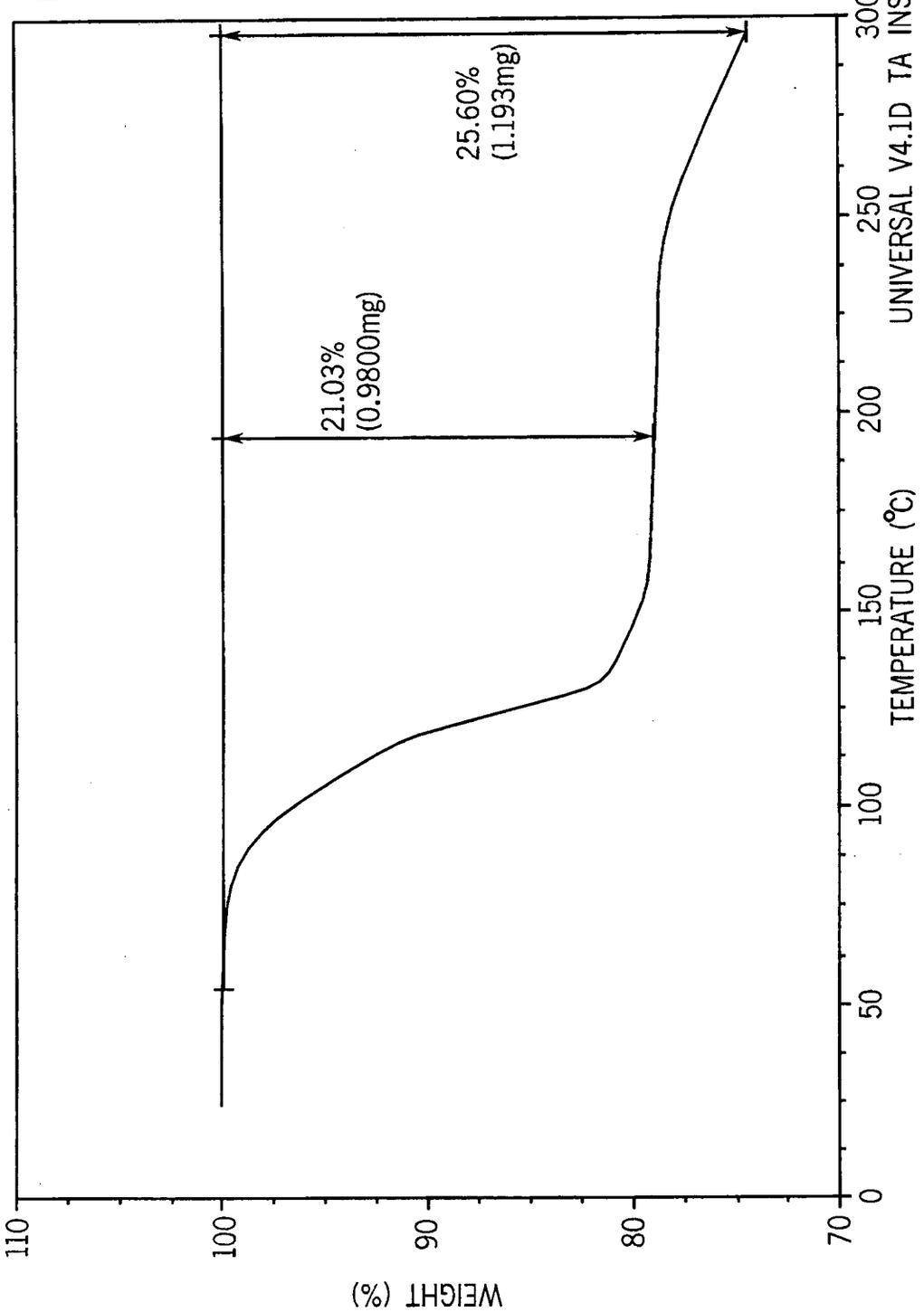

WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
12.35%
(0.3656mg)
15.66%
(0.4636mg)
20.72%
(0.6137mg)

FIG. 45
FORM M


25.60%
(1.193mg)
21.03%
(0.9800mg)
WEIGHT (%)
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

153

FIG. 46
FORM N

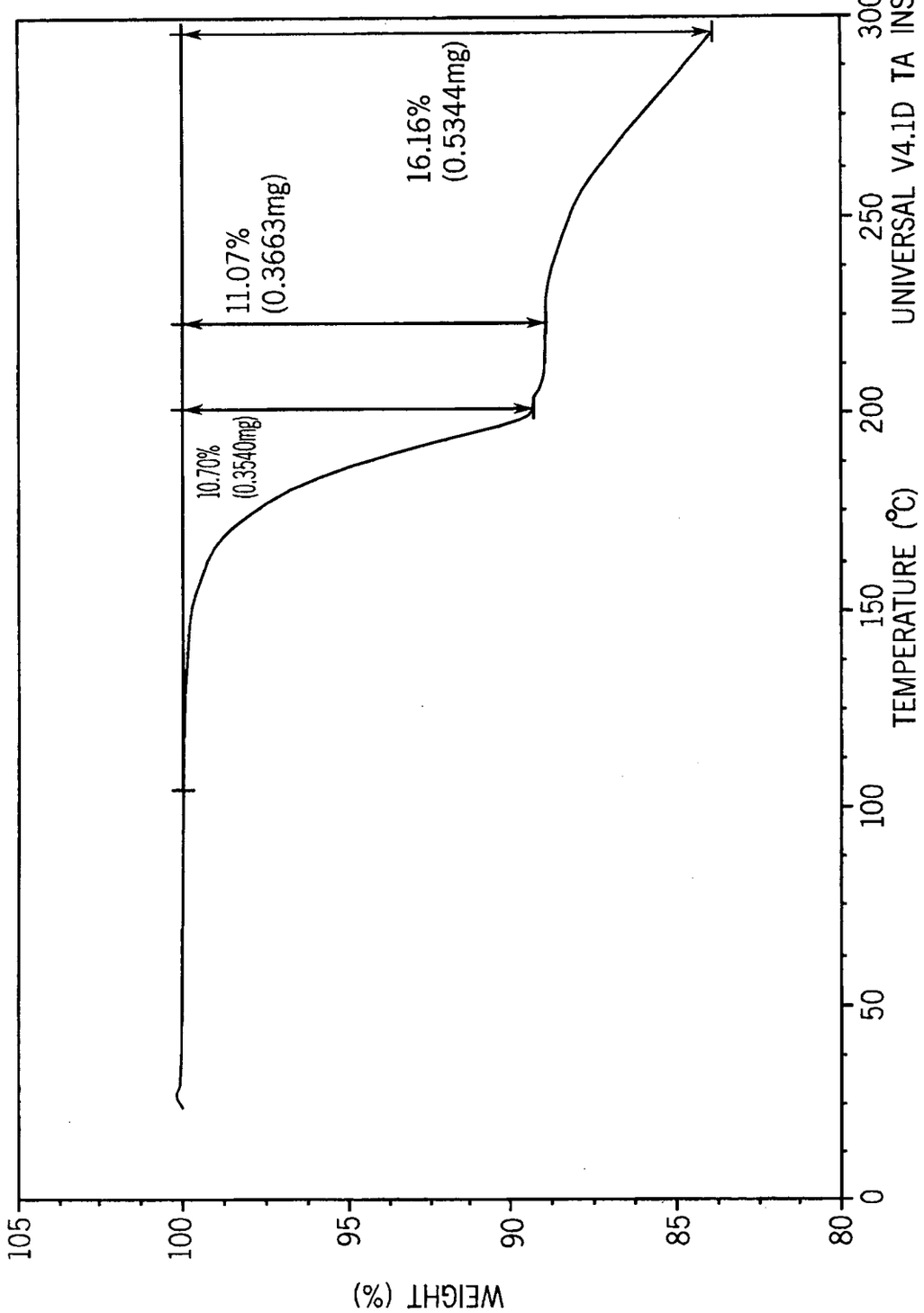


FIG. 47
FORM O

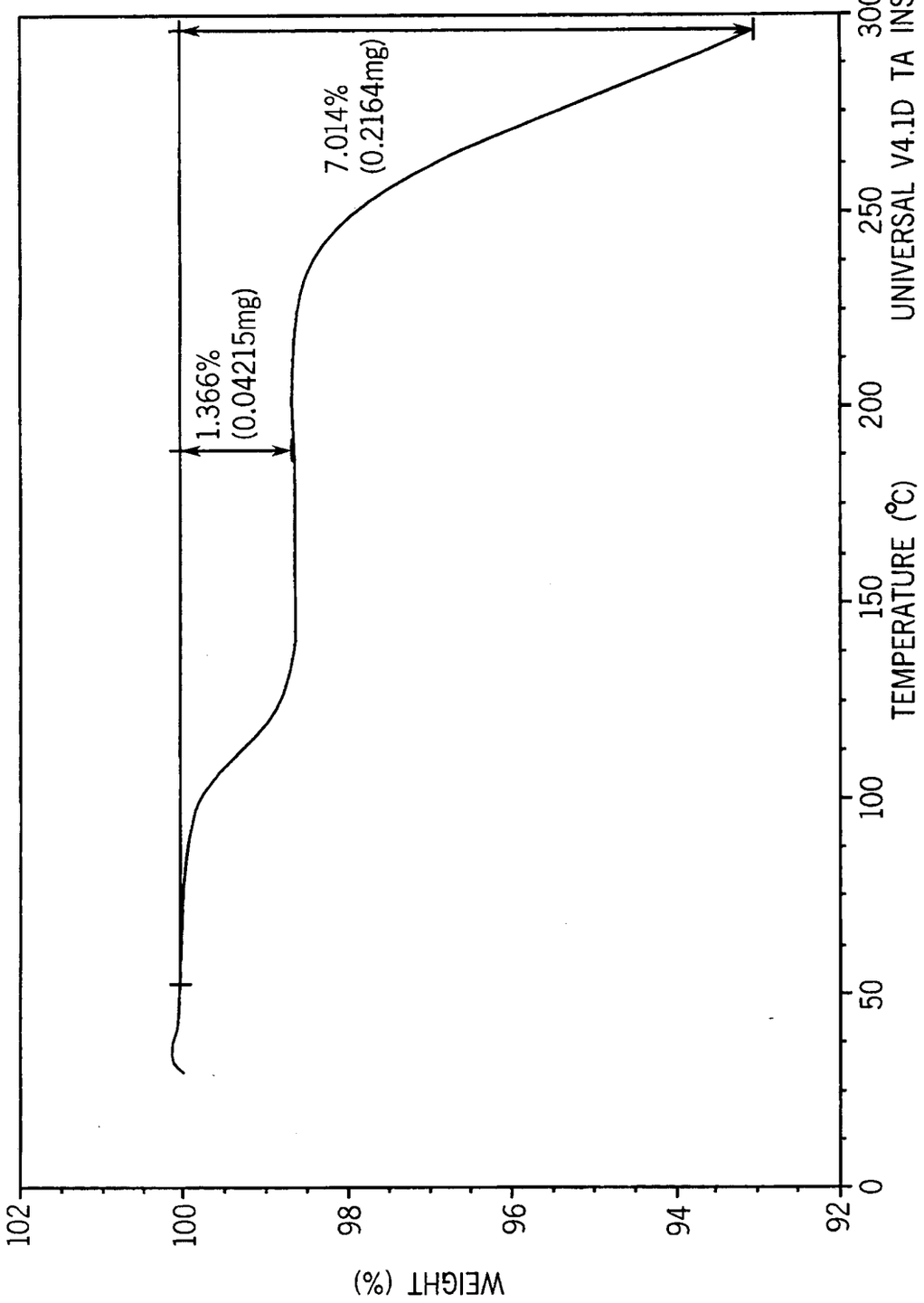
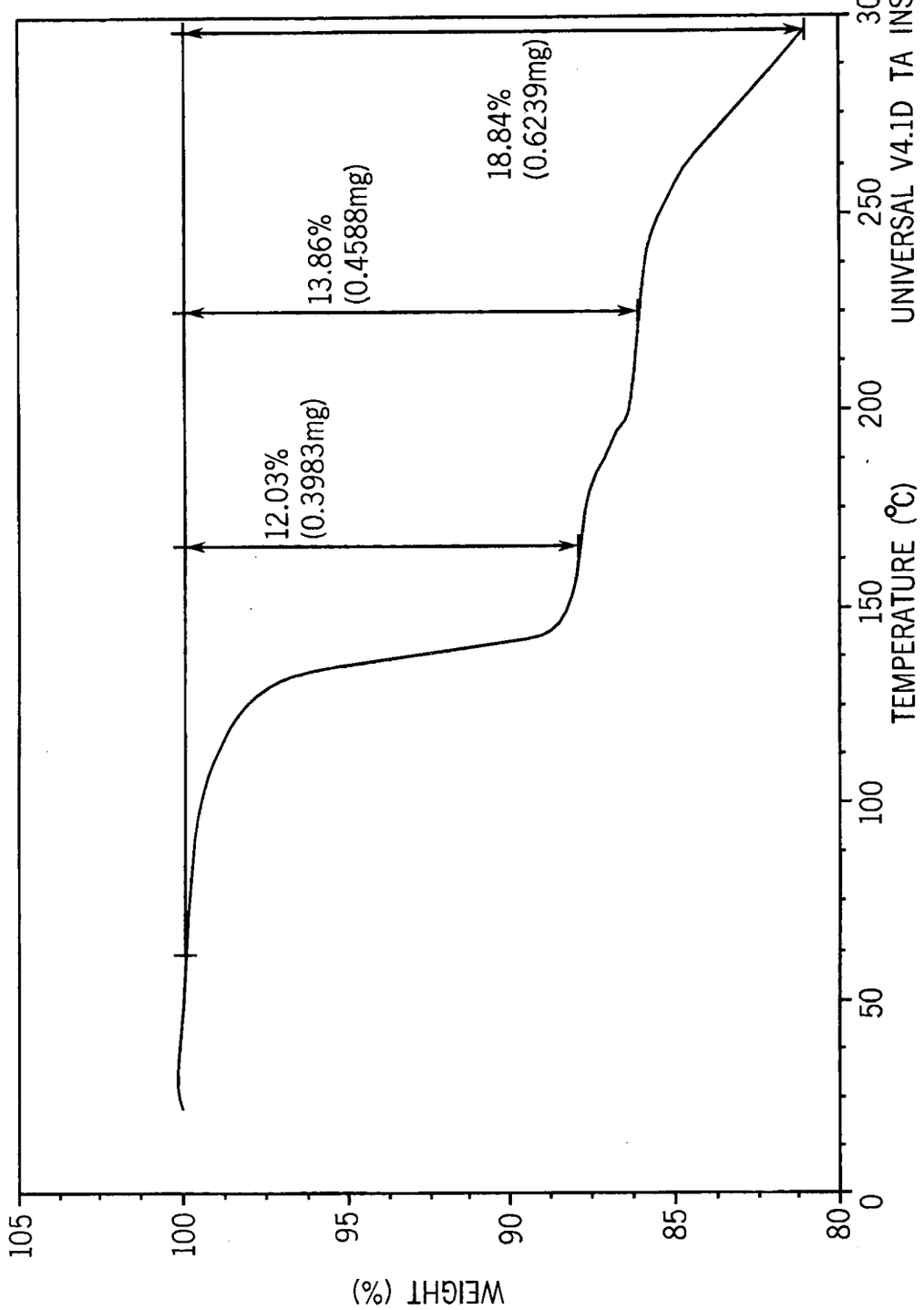

1.366%
(0.04215mg)
7.014%
(0.2164mg)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
92
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 48
FORM P


12.03%
(0.3983mg)
13.86%
(0.4588mg)
18.84%
(0.6239mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE CINASA RAF

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a las formas sólidas del inhibidor de cinasa Raf de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, así como a composiciones de las mismas, y a la utilización de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las cinasas que se sabe que están asociadas con tumorigénesis incluyen las cinasas de serina/treonina Raf y las cinasas de tirosina receptoras (RTKs).

Las cinasas de serina/treonina Raf son componentes esenciales del módulo de señalización de Ras/Cinasa de Proteína Activada por Mitógeno (MAPK), que controla un complejo programa de transcripción en respuesta a estímulos celulares externos. Los genes Raf codifican para cinasas de proteína específicas de serina-treonina altamente conservadas que se sabe que se enlazan con el oncogén ras. Son parte de una senda de transducción de señales que se cree que consiste en las cinasas de tirosina receptoras, p21 ras, las cinasas de proteína Raf, las cinasas Mek1 (activador ERK ó MAPKK), y las cinasas ERK (MAPK), que finalmente fosforilan los factores de transcripción. En esta senda, las cinasas Raf son activadas por Ras, y fosforilan y activan dos isoformas de la Cinasa de Cinasa de Proteína Activada por Mitógeno (denominadas como

Mek1 y Mek2), que son cinasas de treonina/tirosina de especificidad doble. Ambas isoformas Mek activan las Cinasas Activadas por Mitógeno 1 y 2 (MAPK, también denominadas como las Cinasas Reguladas por Ligando Extracelular 1 y 2, o Erk1 y Erk2). Las MAPKs fosforilan muchos sustratos, incluyendo los factores de transcripción, y al hacerlo de esta manera, establecen su programa de transcripción. La participación de la cinasa Raf en la senda Ras/MAPK tiene influencia sobre, y regula, muchas funciones celulares, tales como la proliferación, diferenciación, sobrevivencia, transformación oncogénica, y apoptosis.

Se ha demostrado tanto el papel esencial como la posición de Raf en muchas sendas de señalización a partir de estudios que utilizan mutantes de Raf mal regulados e inhibidores dominantes en células de mamífero, así como de los estudios que emplean técnicas bioquímicas y genéticas para modelar organismos. En muchos casos, la activación de Raf por parte de los receptores que estimulan la fosforilación de tirosina celular, depende de la actividad de Ras, indicando que Ras funciona corriente arriba de Raf. Después de la activación, entonces Raf-1 fosforila y activa Mek1, dando como resultado la propagación de la señal hasta los efectores corriente abajo, tales como MAPK (cinasa de proteína activada por mitógeno; Crews y colaboradores, 1993, *Cell* 74:215). Se considera que las cinasas de serina/treonina Raf son los efectos de Ras primarios involucrados en la proliferación de las células animales (Avruch y colaboradores, 1994, *Trends Biochem. Sci.* 19:279).

La cinasa Raf tiene tres isoformas distintas, Raf-1 (c-Raf), A-Raf, y B-Raf, distinguidas por su capacidad para interactuar con Ras, para activar la senda de la cinasa MAPK, la distribución de tejido, y la localización subcelular (Marias y colaboradores, *Biochem. J.* 351:289-305, 2000; Weber y colaboradores, *Oncogene* 19:169-176, 2000; Pritchard y colaboradores, *Mol. Cell. Biol.* 15:6430-6442, 1995). Se puede ver una mutación activadora de uno de los genes Ras en aproximadamente el 20 por ciento de todos los tumores, y se activa la senda Ras/Raf/MEK/ERK en aproximadamente el 30 por ciento de todos los tumores (Bos y colaboradores, *Cancer Res.* 49:4682-4689, 1989; Hoshino y colaboradores, *Oncogene* 18:813-822, 1999). Los estudios recientes han demostrado que la mutación B-Raf en los nevos de la piel es un paso crítico en el inicio de la neoplasia melanocítica (Pollock y colaboradores, *Nature Genetics* 25:1-2, 2002). Adicionalmente, la mayoría de los estudios recientes han dado a conocer que la mutación activadora en el dominio de cinasa de B-Raf se presenta en aproximadamente el 66 por ciento de los melanomas, el 12 por ciento de carcinoma de colon, y el 14 por ciento de cáncer de hígado (Davies y colaboradores, *Nature* 417:949-954, 2002; Yuen y colaboradores, *Cancer Research* 62:6451-6455, 2002; Brose y colaboradores, *Cancer Research* 62:6997-7000, 2002).

El melanoma, que continúa representando una necesidad médica insatisfecha significativa, es una compleja enfermedad multigénica con un mal pronóstico, en especial en el estado metastásico avanzado. Recientemente se han descubierto

mutaciones somáticas activadoras en el proto-oncogén de B-Raf en una variedad de malignidades, y más frecuentemente en el melanoma. Aproximadamente el 70 por ciento del melanoma expresa una forma mutada y activada de B-Raf (V600E), haciéndolo un objetivo excelente para el desarrollo de fármacos. Adicionalmente, otro 10 a 15 por ciento de los melanomas expresan N-Ras mutante, demostrando además la importancia de la senda de MAPK en el crecimiento y la sobrevivencia de las células de melanoma.

Los inhibidores de la senda Ras/Raf/MEK/ERK al nivel de las cinasas Raf, pueden ser potencialmente efectivos como agentes terapéuticos contra tumores con cinasas de tirosina receptoras sobre-expresadas o mutadas, cinasas de tirosina intracelulares activadas, tumores con Grb2 aberrantemente expresada (una proteína adaptadora que permite estimular Ras mediante el factor de intercambio Sos), así como tumores que alojan mutaciones activadoras de Raf misma. En los primeros estudios clínicos, los inhibidores de la cinasa Raf-1 que también inhiben B-Raf han mostrado una promesa como agentes terapéuticos en la terapia de cáncer (Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8:2243-2248, 2002; Sebastien y colaboradores, *Current Pharmaceutical Design* 8:2249-2253, 2002).

La alteración de la expresión de Raf en las líneas celulares a través de la aplicación de tecnología de ARN anti-sentido, ha demostrado suprimir la tumorigenicidad tanto mediada por Ras como por Raf (Kolch y colaboradores, *Nature* 349:416-428, 1991; Monia y

colaboradores, *Nature Medicine* 2(6):668-675, 1996). También se ha demostrado que la administración de anticuerpos desactivadores contra la cinasa Raf, o la co-expresión de la cinasa Raf negativa dominante o de la MEK negativa dominante, el sustrato de la cinasa Raf, conduce a la reversión de las células transformadas hasta el fenotipo de crecimiento normal (véase Daum y colaboradores, *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19:474-80; Fridman y colaboradores, *J Biol. Chem.* 1994, 269:30105-8).

Se ha descrito que varios inhibidores de cinasa Raf exhiben eficacia en la inhibición de la proliferación de células tumorales en ensayos *in vitro* y/o *in vivo* (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,391,636; 6,358,932; 6,037,136; 5,717,100; 6,458,813; 6,204,467; y 6,268,391). Otras patentes y solicitudes de patente sugieren el uso de los inhibidores de cinasa Raf para el tratamiento de leucemia (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,268,391, y 6,204,467, y las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicadas Números 20020137774; 20020082192; 20010016194; y 20010006975), o para el tratamiento de cáncer de mama (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,358,932; 5,717,100; 6,458,813; 6,268,391; y 6,204,467, y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicada Número 20010014679).

La angiogénesis también tiene un papel importante en el crecimiento de las células de cáncer. Se sabe que una vez que un

nido de células de cáncer alcanza cierto tamaño, de aproximadamente 1 a 2 milímetros de diámetro, las células de cáncer deben desarrollar un suministro de sangre con el objeto de que el tumor crezca más grande, debido a que la difusión no será suficiente para suministrar a las células de cáncer suficiente oxígeno y nutrientes. Por consiguiente, se espera que la inhibición de la angiogénesis inhiba el crecimiento de las células de cáncer.

Las cinasas de tirosina receptoras (RTKs) son polipéptidos transmembrana que regulan el crecimiento y diferenciación celular en desarrollo, la remodelación, y la regeneración de los tejidos adultos (Mustonen, T. y colaboradores, *J Cell Biology* 129:895-898, 1995; van der Geer, P. y colaboradores, *Ann Rev. Cell Biol.* 10:251-337, 1994). Se sabe que los ligandos de polipéptido, conocidos como factores de crecimiento o citoquinas, activan las RTKs. Las cinasas de tirosina receptoras de señalización involucran enlace de ligando y un cambio en la conformación en el dominio externo del receptor, dando como resultado 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 colaboradores, *Cell* 61:203-212, 1990). El enlace del ligando con la cinasa de tirosina receptora da como resultado una trans-fosforilación del receptor en los residuos de tirosina específicos, y la subsiguiente activación de los dominios catalíticos para la fosforilación de los sustratos

citoplásmicos (*Id*).

Dos subfamilias de cinasas de tirosina receptoras son específicas para el endotelio vascular. Éstas incluyen la sub-familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y la sub-familia del receptor Tie. Las cinasas de tirosina receptoras Clase V incluyen VEGFR1 (FLT-1), VEGFR2 (KDR (humana), Flk-1 (de ratón)), y VEGFR3 (FLT-4) (Shibuya, M. y colaboradores, *Oncogene* 5:519-525, 1990; Terman, B. y colaboradores, *Oncogene* 6:1677-1683, 1991; Aprelikova, O. y colaboradores, *Cancer Res.* 52:746-748, 1992). Se ha descrito que los miembros de la sub-familia del factor de crecimiento endotelial vascular son capaces de inducir una permeabilidad vascular y proliferación celular endotelial, y además se identifican como un inductor mayor de angiogénesis y vasculogénesis (Ferrara, N. y colaboradores, *Endocrinol. Rev.* 18:4-25, 1997).

Se sabe que el factor de crecimiento endotelial vascular se enlaza específicamente con las cinasas de tirosina receptoras, incluyendo FLT-1 y Flk-1 (DeVries, C. y colaboradores, *Science* 255:989-991, 1992; Quinn, T. y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:7533-1537, 1993). El factor de crecimiento endotelial vascular estimula la migración y proliferación de las células endoteliales, e induce la angiogénesis tanto *in vitro* como *in vivo* (Connolly, D. y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 264:20017-20024, 1989; Connolly, D. y colaboradores, *J. Clin. Invest.* 84:1470-1478, 1989; Ferrara, N. y colaboradores, *Endocrinol. Rev.* 18:4-25, 1997; Leung, D. y

colaboradores, *Science* 246:1306-1309, 1989; Plouet, J. y colaboradores, *EMBO J.* 5:3801-3806, 1989).

Los estudios en diferentes sistemas celulares endoteliales cultivados han establecido que VEGFR2 media la mayoría de los efectos corriente abajo del factor de crecimiento endotelial vascular en la angiogénesis (Wey S. y colaboradores, *Clinical Advances in Hematology and Oncology,* 2:37-45, 2004). Se cree que la proliferación de células endoteliales mediada por VEGFR2 involucra la activación de la senda Ras/Raf/Mek/Erk (Veikkola T. y colaboradores, *Cancer Res.* 60:203-212, 2000).Se ha observado la expresión de VEGFR2 en melanoma, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, y cáncer de ovario (véase Wey y colaboradores, *supra*). Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales neutralizantes para VEGFR2 (KDR) son eficaces para bloquear la angiogénesis tumoral Kim y colaboradores, *Nature* 362:841, 1993; Rockwell y colaboradores, *Mol. Cell Differ.* 3:315, 1995). Debido a que se sabe que la angiogénesis es crítica para el crecimiento del cáncer, y que es controlada por VEGF y VEGF-RTK, se han emprendido esfuerzos sustanciales para desarrollar compuestos que inhiban o retarden la angiogénesis, y que inhiban VEGF-RTK.

La cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) es otro tipo de cinasa de tirosina receptora. Se ha demostrado la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas en un número de diferentes tumores sólidos, desde

glioblastomas y osteosarcoma hasta carcinomas de próstata. En estos diferentes tipos de tumor, el papel biológico de la señalización del factor de crecimiento derivado de plaquetas puede variar desde la estimulación autócrina del crecimiento de las células de cáncer, hasta las interacciones parácrinas más sutiles que involucran al estroma adyacente y a la angiogénesis. El factor de crecimiento derivado de plaquetas interactúa con los receptores de cinasas de tirosina PDGFRα y PDGFRβ. Por consiguiente, se espera que la inhibición de la actividad de la cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas con pequeñas moléculas, interfiera con el crecimiento tumoral y la angiogénesis.

Las cinasas receptoras del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFRs) representan otro tipo de cinasas de tirosina receptoras. Los factores de crecimiento de fibroblastos son una familia de crecimiento de polipéptido involucrados en una variedad de actividades, incluyendo mitogénesis, angiogénesis, y sanado de heridas. Comprenden una familia de receptores de cinasa de tirosina relacionados pero individualmente distintos, que contienen un dominio extracelular con dos o tres dominios de tipo inmunoglobulina (Ig), un dominio transmembrana, y un dominio de cinasa de tirosina citoplásmica. Los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos que se han identificado incluyen FGFR1 (Ruta, M. y colaboradores, *Oncogene* 3:9-15, 1988); FGFR2 (Dionne, C. y colaboradores, *Cytogenet. Cell Genet.* 60:34-36, 1992); FGFR3 (Keegan, K. y colaboradores, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 88:1095-1099, 1991); y FGFR4

(Partanen, J y colaboradores, *EMBO J.* 10:1347-1354, 1991).

Se ha iluminado el papel de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos, en particular FGFR3, en el cáncer. La mala regulación de los oncogenes mediante la translocalización hasta el *locus* de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) sobre 14q32, es un evento seminal en la patogénesis de los tumores de células-B. En el mieloma múltiple, las translocalizaciones hasta el *locus* IgH en el 20 al 60 por ciento de los casos. Para la mayoría de las translocalizaciones, se desconoce el cromosoma asociado; para las otras, se ha identificado un arreglo diverso de asociados cromosómicos, con 11q13, el único cromosoma que está frecuentemente involucrado. Bergsagel y colaboradores identificaron fragmentos de recombinación de cambio ilegítimos (definidos como que contienen secuencias a partir de solamente una región de cambio) como marcadores potenciales de los eventos de translocalización en las regiones de cambio de IgH en 15 de 21 líneas celulares de mieloma, incluyendo 7 de 8 líneas cariotipificadas que no tenían translocalización 14q32 detectable. Estos puntos de rompimiento de translocalización involucraron 6 *loci* cromosómicos: 4pl6.3; 6; 8q24.13; 11q13.3; 16q23.1; y 21q22.1 (Bergsagel y colaboradores, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 93:13931-13936, 1996). Chesi y colaboradores (*Nature Genet.* 16:260-264 1997) encontraron la translocalización cariotípicamente silenciosa t(4;14)(p16.3;q32.3) en 5 líneas celulares de mieloma y en cuando menos 3 de 10 tumores primarios asociados con mieloma múltiple, por exhibir una mayor

expresión y activación de mutaciones de FGFR3. Los puntos de rompimiento del cromosoma-4 se arracimaron en una región de 70 kb centromérica para FGFR3, que se pensó que era el oncogén mal regulado. Dos líneas y un tumor primario con esta translocalización expresaron selectivamente un alelo de FGFR3 que contenía mutaciones activadoras identificadas previamente en el enanismo tanatofórico: tys373 a cys, lys650 a glu, y lys650 a met. Para K650E, se ha probado la activación constitutiva de FGFR3 en ausencia de ligando mediante los experimentos de transfección. Chesi y colaboradores (1977) propusieron que, después de la translocalización t(4;14), la mutación somática durante el progreso del tumor con frecuencia genera una proteína FGFR3 que es activa en ausencia del ligando.

Rasmussen, T. y colaboradores citaron una frecuencia del 3 al 24 por ciento para la translocalización t(4;14) en el mieloma múltiple (Rasmussen, T. y colaboradores, *Br. J. Haematol.* 117:626-628, 2002). La translocalización se observó a una frecuencia significativamente más baja en los pacientes con gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), sugiriendo un papel en la transición desde MGUS hasta el mieloma múltiple. La translocalización t(4;14) afecta a dos oncogenes potenciales: FGFR3 y el dominio de establecimiento de mieloma múltiple (MMSET). Rasmussen y colaboradores (2002) investigaron la frecuencia de la mala regulación de FGFR3 y su valor de pronóstico en el mieloma múltiple. En 16 de 110 (14.5 por ciento) muestras de médula ósea de

mieloma múltiple, encontraron la expresión mal regulada de FGFR3.

En adición, se ha presentado evidencia adicional que indica un papel oncogénico para FGFR3 en los carcinomas (Cappellen, D. y colaboradores (Letter) *Nature Genet.* 23:18-20, 1999). Cappellen y colaboradores encontraron la expresión de un FGFR3 constitutivamente activado en una gran proporción de dos cánceres epiteliales comunes, de vejiga y de cérvix. FGFR3 pareció ser el oncogén más frecuentemente mutado en el cáncer de vejiga, mutándose en más del 30 por ciento de los casos. FGFR3 parece mediar las señales opuestas, actuando como un regulador negativo del crecimiento en hueso, y como un oncogén en varios tipos de tumores. Todas las mutaciones somáticas en mal sentido de FGFR3 identificadas en estos cánceres fueron idénticas a las mutaciones activadoras germinales que causan la displasia tanafórica (los autores observaron que, en dos mutaciones, se presentó esta equivalencia debido a que la isoforma FGFR3b expresada en las células epiteliales contiene dos aminoácidos más que la isoforma FGFR3c expresada en hueso). De las alteraciones de FGFR3 en los tumores epiteliales, la mutación S249C fue la más común, afectando a 5 de 9 cánceres de vejiga, y a 3 de 3 cánceres cervicales.

También se ha presentado evidencia que indica que FGFR3 activado se dirige para la degradación lisosomal mediante la ubiquitinación mediada por c-Cbl, y que las mutaciones activadoras encontradas en los pacientes con acondroplasia y condrodisplasias relacionadas, alteran este proceso, conduciendo al reciclo de los

receptores activados y a la amplificación de las señales de FGFR3 (Cho y colaboradores, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 101:609-614, 2004). Cho y colaboradores sugirieron que este mecanismo contribuye a la patogénesis molecular de la acondroplasia, y representa un objetivo potencial para la intervención terapéutica. El defecto de dirección lisosomal es aditivo a otros mecanismos propuestos para explicar la patogénesis de la acondroplasia.

Otros resultados indican que FGFR2 y FGFR3 son factores significativos en la tumorigénesis (Jang J. H. y colaboradores, "Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers" *Cancer Res.* 61(9):354 1-3, 2001). Debido a su papel en el mieloma múltiple, en el cáncer de vejiga, y en la tumorigénesis, el desarrollo de inhibidores de cinasas receptoras del factor de crecimiento de fibroblastos, en particular inhibidores de FGFR2 y FGFR3, tendrá un papel importante en el tratamiento de cánceres.

c-Kit es otra cinasa de tirosina receptora que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y normalmente se expresa en las células hematopoiéticas progenitoras, mastocitos, y germinales. La expresión de c-Kit se ha implicado en un número de cánceres, incluyendo leucemia de mastocitos, tumores de células germinales, carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mielógena aguda (AML), eritroleucemia, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de ovario, carcinoma de mama (Heinrieh, M. C. y

colaboradores; *J. Clin. Onc.* 20, 6 1692-1703, 2002 (artículo de revisión); Smolich, B. D. y colaboradores, *Blood,* 97, 5; 1413-1421).

La sobre-expresión de CSF-1R, el receptor para el factor estimulante de colonias-1 (CSF-1), se ha implicado en un número de carcinomas humanos, incluyendo carcinomas de mama, ovario, endometrio, pulmón, riñón, páncreas, y próstata (Sapi, E., *Exp. Biol. Med.* 229:1-11, 2004). CSF-1R es un receptor de cinasa de tirosina que, cuando se activa mediante su ligando CSF-1, desencadena las sendas de transducción de señales que controlan la proliferación y diferenciación celular. CSF-1R se expresa en la glándula mamaria durante el embarazo y la lactancia. Se ha correlacionado una expresión anormal de CSF-1R con el 58 por ciento de todos los cánceres de mama, y con el 85 por ciento del carcinoma de mama invasivo (véase Sapi, *supra*).

Debido a que se buscan consistentemente mejores formulaciones de fármacos que muestren, por ejemplo, una mejor biodisponibilidad y/o una mejor estabilidad, existe una necesidad continua de formas sólidas nuevas o más puras de las moléculas de fármaco existentes que inhiben la proliferación de capilares, inhiben el crecimiento de tumores, tratan el cáncer, modulan el paro del ciclo celular, y similares. Las formas sólidas de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, descritas en la presente, se dirigen hacia este fin.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona las formas sólidas A a P de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina como se caracterizan mediante, por ejemplo, los datos de XRPD, DSC, y TGA proporcionados en la presente.

La presente invención proporciona además procesos para la preparación de las formas sólidas descritas en la presente, y los productos resultantes de los procesos.

La presente invención proporciona además composiciones, tales como composiciones farmacéuticas, que comprenden una forma sólida descrita en la presente, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de cáncer en un sujeto humano o animal, los cuales comprenden administrar al sujeto humano o animal, una forma sólida de la invención, o una composición farmacéutica que la comprenda.

La presente invención proporciona además métodos para inhibir cuando menos una cinasa de serina/treonina en la senda de señalización de MAPK en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por una cinasa de serina/treonina en la senda de señalización de MAPK en un sujeto, los cuales comprenden: administrar al sujeto una forma sólida de la invención o una composición farmacéutica de la misma.

La presente invención proporciona además un método para

inhibir una cinasa de tirosina receptora en un sujeto o para el tratamiento de una condición biológica mediada por la cinasa de tirosina receptora en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una forma sólida de la invención, o una composición farmacéutica de la misma.

La presente invención proporciona además una forma sólida de la presente para utilizarse en terapia, tal como de acuerdo con cualquiera o más de los métodos terapéuticos descritos en la presente.

La presente invención proporciona además una forma sólida de la presente para utilizarse en la preparación de un medicamento para utilizarse en terapia, tal como de acuerdo con cualquiera o más de los métodos terapéuticos descritos en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma A.

La Figura 2 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma B.

La Figura 3 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma C.

La Figura 4 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma D.

La Figura 5 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma E.

La Figura 6 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-

X consistente con la Forma F.

La Figura 7 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma G.

La Figura 8 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma H.

La Figura 9 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma I.

La Figura 10 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma J.

La Figura 11 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma K.

La Figura 12 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma L.

La Figura 13 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma M.

La Figura 14 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma N.

La Figura 15 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma O.

La Figura 16 ilustra un espectro de difracción en polvo de rayos-X consistente con la Forma P.

La Figura 17 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma A.

La Figura 18 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma B.

La Figura 19 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma C.

La Figura 20 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma D.

La Figura 21 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma E.

La Figura 22 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma F.

La Figura 23 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma G.

La Figura 24 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma H.

La Figura 25 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma I.

La Figura 26 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma J.

La Figura 27 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma K.

La Figura 28 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma L.

La Figura 29 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma M.

La Figura 30 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma N.

La Figura 31 ilustra un termograma de calorimetría de

exploración diferencial consistente con la Forma O.

La Figura 32 ilustra un termograma de calorimetría de exploración diferencial consistente con la Forma P.

La Figura 33 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma A.

La Figura 34 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma B.

La Figura 35 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma C.

La Figura 36 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma D.

La Figura 37 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma E.

La Figura 38 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma F.

La Figura 39 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma G.

La Figura 40 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma H.

La Figura 41 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma I.

La Figura 42 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma J.

La Figura 43 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma K.

La Figura 44 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma L.

La Figura 45 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma M.

La Figura 46 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma N.

La Figura 47 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma O.

La Figura 48 ilustra un termograma del análisis termogravimétrico consistente con la Forma P.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, entre otras cosas, formas sólidas (las Formas A a P) del inhibidor de cinasa Raf de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (véase el Ejemplo 17 para una preparación general de este compuesto). Cada una de las formas sólidas se pueden identificar mediante uno o más métodos analíticos en estado sólido, tales como difracción en polvo de rayos-X (XRPD), opcionalmente en combinación con análisis térmico mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC) y/o análisis termogravimétrico (TGA).

Como se utiliza en la presente, el término "forma sólida" pretende incluir cualquier modalidad en fase sólida del compuesto de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, incluyendo las

formas sólidas tanto amorfa como cristalina. El término "forma sólida" significa además que abarca las formas sólidas tanto anhidras como no solvatadas, así como diferentes formas hidratadas y solvatadas.

Cada una de las formas sólidas descritas en la presente se caracteriza mediante un patrón de difracción en polvo de rayos-X. Los parámetros de recolección de difracción en polvo de rayos-X se proporcionan en el Ejemplo 18. En términos generales, las intensidades relativas de los picos de difracción en polvo de rayos-X pueden variar dependiendo de, entre otras cosas, la técnica de preparación de muestras, la distribución de tamaños de cristal, los diferentes filtros utilizados, el procedimiento de montaje de muestras, y el instrumento particular empleado. Más aún, la variación de instrumentos y otros factores pueden afectar a los valores 2-teta. De conformidad con lo anterior, el término "sustancialmente", en el contexto de la difracción en polvo de rayos-X, pretende abarcar que las asignaciones de picos pueden variar por más o menos aproximadamente 0.2°. Más aún, se pueden observar nuevos picos o los picos existentes pueden desaparecer, dependiendo del tipo de la máquina o las posiciones usadas.

Los patrones de difracción en polvo de rayos-X representativos para cada una de las Formas A a P se proporcionan en las figuras y en las listas correspondientes de picos 2-teta, con las intensidades, como se proporcionan en las Tablas A a P. En algunas modalidades, las formas sólidas se caracterizan por no tener "sustancialmente

ningún pico" sobre una región 2-teta designada. En este contexto, la frase "sustancialmente ningún pico" significa que no hay ningún pico detectable en la región designada que tenga una intensidad de más de aproximadamente el 2 por ciento de la intensidad del pico más fuerte en el patrón entero.

Las formas sólidas descritas en la presente se caracterizan además mediante calorimetría de exploración diferencial y análisis termogravimétrico. Los parámetros para la recopilación de datos térmicos se proporcionan en el Ejemplo 19. El valor térmico de los eventos de calorimetría de exploración diferencial o del análisis termogravimétrico puede variar dependiendo, entre otras cosas, de la distribución de tamaños de partículas, de la presencia de impurezas, del índice de calentamiento, y del tipo de instrumento utilizado. De conformidad con lo anterior, la lectura de temperatura para los termogramas de calorimetría de exploración diferencial y del análisis termogravimétrico puede variar por aproximadamente ±4°C, y por consiguiente, se entiende que una forma sólida que tenga un termograma de calorimetría de exploración diferencial o del análisis termogravimétrico "sustancialmente" como se muestre en una Figura especificada, acomoda esta variación.

Las formas sólidas se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales, incluyendo, por ejemplo, precipitación a partir de una solución que contiene 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina. La precipitación se puede inducir mediante

cualquiera de los métodos de rutina incluyendo reducción de temperatura (enfriamiento), evaporación de solvente, adición de anti-solvente (por ejemplo, directamente, mediante difusión en capas o difusión de vapor), o combinaciones de estas técnicas. De una manera alternativa, las formas sólidas se pueden hacer formando una pasta acuosa de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina sólida en solventes orgánicos o acuosos.

Típicamente, diferentes formas sólidas de la misma sustancia tienen diferentes propiedades a granel en relación con, por ejemplo, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, y similares. Las formas con altos puntos de fusión con frecuencia tienen una buena estabilidad termodinámica, la cual es conveniente para prolongar la vida de anaquel de las formulaciones de fármaco que contienen la forma sólida. Las formas con puntos de fusión más bajos con frecuencia son menos termodinámicamente estables, pero son convenientes porque tienen una mayor solubilidad en agua, que se traduce a una mayor biodisponibilidad del fármaco. Las formas que son débilmente higroscópicas son deseables por su estabilidad al calor y a la humedad, y son resistentes a la degradación durante el almacenamiento largo. Con frecuencia son deseables las formas anhidras, debido a que se pueden elaborar de una manera consistente sin preocuparse por la variación en el peso o en la composición, debida a un contenido variable de solvente o de agua. Por otra parte, las formas hidratadas o solvatadas pueden ser

convenientes porque tienen menos probabilidades de ser higroscópicas, y pueden mostrar una mejor estabilidad a la humedad bajo las condiciones de almacenamiento.

Las 16 formas sólidas de la invención se describen con mayor detalle más adelante.

La Forma Sólida A de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina es una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.0°, aproximadamente 17.0°, aproximadamente 18.4°, y aproximadamente 25.3°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo del pico a aproximadamente 9.0°. En algunas modalidades, el patrón además no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 14.5° a aproximadamente 16.0°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.1°, aproximadamente 14.1°, o aproximadamente 18.7°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 19.5°, aproximadamente 21.8°, aproximadamente 21.0°, aproximadamente 22.7°, aproximadamente 27.0°, o aproximadamente 28.0°. En algunas modalidades, la forma sólida tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 1 (los picos se enlistan en la Tabla A).

En las modalidades adicionales, la Forma A se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende endotermias a aproximadamente 130°C y a aproximadamente 170°C. En todavía otras modalidades, la Forma A se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 17.

Los datos del análisis termogravimétrico para la Forma A evidenciaron un hidrato o solvato. Típicamente, el análisis termogravimétrico reveló una pérdida de masa del 3 al 3.5 por ciento, la cual es consistente con un monohidrato. De conformidad con lo anterior, la presente invención incluye hidratos de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, incluyendo la forma de monohidrato.

La Forma A se puede preparar mediante la precipitación de la forma a partir de una solución que comprenda un solvente orgánico y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina. Los solventes orgánicos adecuados incluyen cualquier solvente orgánico que sea miscible con agua y en donde la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina sea cuando menos ligeramente soluble. Los solventes orgánicos de ejemplo incluyen nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, etc.), alcoholes (metanol, etanol, etc.), ácido acético, cetonas (acetona, metil-etil-cetona, etc.), ésteres (acetato de etilo,

etc.), hidrocarburos halogenados (cloruro de metileno, cloro-benceno, etc.), y mezclas de los mismos. En algunas modalidades, la precipitación se lleva a cabo en la presencia de agua. Por ejemplo, el solvente orgánico puede contener agua o la precipitación se puede llevar a cabo expuesta al aire húmedo.

La Forma A tiene numerosas ventajas que son fácilmente evidentes para el experto. Por ejemplo, la Forma A se puede obtener mediante precipitación a partir de una variedad de condiciones de solventes, indicando que es una forma relativamente estable que posiblemente disfrutaría de una vida de anaquel relativamente larga. Adicionalmente, debido a que la Forma A es un hidrato, no se requeriría en la preparación el uso de solventes rigurosamente secos, los cuales pueden aumentar los costos de producción, y la exposición a la humedad durante el almacenamiento posiblemente no sería tanto una preocupación como para las formas anhidras u otras formas.

La Forma B de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 8.7°, aproximadamente 12.2°, aproximadamente 13.6°, aproximadamente 17. 9°, y aproximadamente 24.5°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo del pico a aproximadamente 8.7°. En algunas modalidades, el patrón además

comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 16.3°, aproximadamente 19.2°, o aproximadamente 20.6°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.8°, aproximadamente 26.0°, aproximadamente 28.2°, o aproximadamente 30.2°. En algunas modalidades, la forma sólida tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 2 (los picos se enlistan en la Tabla B).

En las modalidades adicionales, la Forma B se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 210°C. En todavía otras modalidades, la Forma B se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

El análisis térmico mediante análisis termogravimétrico y calorimetría de exploración diferencial sugiere que la Forma B es en gran parte anhidra y no solvatada. Véase la Figura 34 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la Forma B.

La Forma B se puede preparar mediante cualquiera de numerosos métodos, incluyendo precipitación de la forma sólida a partir de una solución que comprende un solvente orgánico y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina. El solvente orgánico puede incluir, por ejemplo, cetonas (acetona, 2-butanona,

metil-etil-cetona, etc.), ésteres (acetato de etilo, etc.), éteres (dietil-éter, tetrahidrofurano, etc.) y mezclas de los mismos. En algunas modalidades, el solvente orgánico está sustancialmente libre de agua.

Las numerosas ventajas de la Forma B son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, los sólidos anhidros y no solvatados son convenientes porque se pueden formar de una manera reproducible sin preocupación por la variación en el peso o en la composición, debida a un contenido variable de solvente/agua.

La Forma C se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.7°, aproximadamente 7.6°, aproximadamente 9.2°, aproximadamente 9.6°, y aproximadamente 15.3°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 9.8° a aproximadamente 11.0°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 14.6°, aproximadamente 17.6°, aproximadamente 18.8°, aproximadamente 19.4°, o aproximadamente 20.2°. En las modalidades adicionales, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.8°, aproximadamente 21.7°, aproximadamente 23.5°, aproximadamente 24.0°, aproximadamente 26.1°, aproximadamente 27.5°, aproximadamente 29.1°, o aproximadamente 30.5°. En todavía

otras modalidades, el patrón de difracción en polvo de rayos-X es como se muestra sustancialmente en la Figura 3 (los picos se enlistan en la Tabla C).

En las modalidades adicionales, la Forma C se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 183°C. En todavía otras modalidades, la Forma C se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

El análisis térmico mediante calorimetría de exploración diferencial y el análisis termogravimétrico sugirieron que la Forma C está hidratada o solvatada. Basándose en los datos del análisis termogravimétrico (Véase la Figura 35), la muestra perdió aproximadamente el 3.8 por ciento de su masa original en lo que pareció ser tres pasos diferentes.

La Forma C se puede preparar mediante una pluralidad de métodos, incluyendo suspender la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en un solvente de hidrocarburo alifático (alcanos, alquenos, alquinos, etc.) o precipitar la forma sólida a partir de una solución que comprende un solvente de hidrocarburo alifático (hexano, etc.) y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

La Forma D se caracteriza como una forma cristalina que tiene

un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.5°, y a aproximadamente 11.6°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 7.5°, aproximadamente 9.3°, aproximadamente 14.8°, aproximadamente 15.5°, aproximadamente 17.4°. o aproximadamente 18.0°. En las modalidades adicionales, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 18.8°, aproximadamente 19.6°, aproximadamente 20.3°, aproximadamente 22.3°, aproximadamente 23.5°, aproximadamente 24.4°, aproximadamente 25.4°, aproximadamente 26.0°, o aproximadamente 27.7°. En algunas modalidades, el patrón de difracción en polvo de rayos-X es como se muestra sustancialmente en la Figura 4 (los picos se enlistan en la Tabla D).

En las modalidades adicionales, la Forma D se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 184°C. En todavía otras modalidades, la Forma D se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 20.

El análisis térmico mediante análisis termogravimétrico y la calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma D está hidratada o solvatada. Basándose en los datos del análisis termogravimétrico (Véase la Figura 36), la muestra perdió un total de

aproximadamente el 6.79 por ciento de su masa original entre la temperatura ambiente y 225°C.

La Forma D se puede preparar mediante cualquiera de los diferentes métodos que comprenden suspender la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en un solvente de hidrocarburo aromático (tolueno, etc.) o precipitar la forma sólida a partir de una solución que comprende un solvente de hidrocarburo aromático (tolueno, etc.) y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

La Forma E se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7.5°, y a aproximadamente 10.6°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.8°, aproximadamente 9.8°, aproximadamente 10.6°, o aproximadamente 16.0°. En las modalidades adicionales, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 17.4°, aproximadamente 18.6°, aproximadamente 19.3°, aproximadamente 22.5°, aproximadamente 23.5°, aproximadamente 24.8°, o aproximadamente 25.8°. En todavía otras modalidades, la Forma E tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 5 (los picos se enlistan en la Tabla E).

En las modalidades adicionales, la Forma E se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende endotermias a aproximadamente 179°C y a aproximadamente 186°C. En todavía otras modalidades, la Forma E se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

El análisis térmico mediante análisis termogravimétrico y la calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma E es un anhidrato o no está solvatada. Véase la Figura 37 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la Forma E.

La Forma E se puede preparar mediante diferentes métodos. Por ejemplo, la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina se puede disolver en un alcohol, tal como etanol, opcionalmente bajo reflujo, para lograr una solución homogénea. Entonces el alcohol se puede remover mediante, por ejemplo, destilación, que da como resultado una pasta acuosa que se puede tratar con agua y se enfría. El producto sólido se puede aislar, se lava, y se seca al vacío hasta tener un peso constante.

La Forma F de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 5.8°. y a

aproximadamente 19.6°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 15.8°, aproximadamente 16.8°, aproximadamente 17.5°, aproximadamente 18.2°, o aproximadamente 18.8°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.3°, aproximadamente 21.7°, aproximadamente 22.7°, aproximadamente 23.0°, aproximadamente 24.3°, aproximadamente 25.7°, aproximadamente 27.9°, o aproximadamente 29.5°. En las modalidades adicionales, el patrón de difracción en polvo de rayos-X es como se muestra sustancialmente en la Figura 6 (los picos se enlistan en la Tabla F).

En las modalidades adicionales, la Forma F se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 22.

El análisis térmico mediante análisis termogravimétrico y la calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma F es un anhidrato o no está solvatada. Véase la Figura 38 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la Forma F.

La Forma F se puede preparar mediante numerosos métodos que comprenden calentar la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina a una temperatura de aproximadamente 200°C a 230°C, seguido por enfriamiento o suspensión del producto del proceso anterior en un solvente orgánico, seguido por enfriamiento y

precipitación. El solvente orgánico puede comprender acetato de etilo u otro éster orgánico.

La Forma G de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina se caracteriza como una forma amorfa o nanocristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 7 (los picos se enlistan en la Tabla G).

En las modalidades adicionales, la Forma G se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 228°C. En todavía otras modalidades, la Forma G se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 23.

En las modalidades adicionales, la Forma G se caracteriza mediante un termograma del análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la Figura 39.

La Forma G se puede preparar mediante un proceso que comprende precipitar la forma sólida a partir de una solución que comprende un solvente orgánico tal como un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano) y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

La Forma H se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.6°,

aproximadamente 13.8°, y aproximadamente 12.2°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ menores de aproximadamente 9.0°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 11.5°, aproximadamente 11.8°, aproximadamente 15.8°, aproximadamente 16.7°, o aproximadamente 19.2°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.7°, aproximadamente 21.8°, aproximadamente 22.2°, aproximadamente 22.6°, aproximadamente 24.3°, aproximadamente 24.9°, aproximadamente 25.6°, aproximadamente 28.0°, aproximadamente 29.9°, aproximadamente 32.9°, o aproximadamente 35.1°. En algunas modalidades, la forma sólida (Forma H) tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 8 (los picos se enlistan en la Tabla H).

En las modalidades adicionales, la forma sólida se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 159°C. En todavía otras modalidades, la forma se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 24.

Los datos del análisis termogravimétrico de la Forma H evidenciaron un hidrato o solvato. Típicamente, el análisis termogravimétrico (Figura 40) reveló una pérdida de masa del 6 al 8 por ciento, la cual es consistente con un solvato de etanol

consistente en aproximadamente un mol de etanol por un mol de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

La Forma H se puede preparar mediante el enfriamiento o la evaporación de una solución que comprende la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, y alcohol tal como etanol.

La Forma I se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 11.1° y a aproximadamente 32.4°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 12.5° a aproximadamente 14.5°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.1°, aproximadamente 15.3°, aproximadamente 17.1°, aproximadamente 18.9°, o aproximadamente 19.5°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.5°, aproximadamente 21.9°, aproximadamente 22.1°, aproximadamente 24.3°, aproximadamente 26.3°, o aproximadamente 27.9°. En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza mediante un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 9 (los picos se enlistan en la Tabla I).

En las modalidades adicionales, la Forma I se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial

que comprende una endotermia a aproximadamente 232°C. En todavía otras modalidades, la Forma I exhibe un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

El análisis térmico mediante análisis termogravimétrico y la calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma I es un hidrato o solvato. Véase la Figura 41 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la Forma I.

La Forma I se puede preparar mediante la precipitación de la forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y dioxano. La precipitación puede comprender el enfriamiento y la cristalización por evaporación de la forma sólida a partir de una solución de dioxano.

La Forma J se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7.1°, aproximadamente 14.2°, y aproximadamente 29.5°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 11.0° a aproximadamente 12.5°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 10.5°, aproximadamente 12.9°, aproximadamente 17.8°, aproximadamente 18.7°, o aproximadamente 20.0°. En las modalidades adicionales, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en

términos de 2θ, a aproximadamente 20.9°, aproximadamente 23.4°, aproximadamente 23.9°, aproximadamente 25.2°, aproximadamente 26.3°, aproximadamente 31.7°, aproximadamente 33.3°, o aproximadamente 36.0°. En todavía otras modalidades, la Forma J se caracteriza mediante un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 10 (los picos se enlistan en la Tabla J).

En las modalidades adicionales, la Forma J se caracteriza además mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia de aproximadamente 195°C a aproximadamente 205°C. En todavía otras modalidades, la forma sólida tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 26.

Tanto el análisis termogravimétrico (Figura 42) como el análisis de calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma J es un hidrato o solvato. En algunas modalidades, la Forma J es un solvato de N-metil-pirrolidinona.

La Forma J se puede preparar mediante la precipitación de la forma sólida a partir de una solución de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en N-metil-pirrolidinona o en dimetil-acetamida.

La Forma K se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.4°,

aproximadamente 10.6°, y aproximadamente 19.7°, en donde el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.7°, aproximadamente 14.5°, aproximadamente 15.2°, o aproximadamente 17.4°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.3°, aproximadamente 24.7°, aproximadamente 28.6°, o aproximadamente 29.6°. En las modalidades adicionales, la forma sólida exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 11 (los picos se enlistan en la Tabla K).

En las modalidades adicionales, la Forma K se caracteriza además mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 192°C. En todavía otras modalidades, la Forma K se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 27.

Los datos del análisis termogravimétrico y de caloría de exploración diferencial sugieren que la Forma K es un anhidrato o no está solvatada. Véase la Figura 43 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la Forma K.

La Forma K se puede preparar mediante la precipitación de la forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y metanol.

La Forma L se caracteriza como una forma cristalina que tiene

un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.1°, aproximadamente 10.1°, aproximadamente 11.1°, y aproximadamente 12.0°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de aproximadamente 8.5°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 14.9°, aproximadamente 16.1°, aproximadamente 17.2°, aproximadamente 18.3°, o aproximadamente 19.0°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.3°, aproximadamente 21.2°, aproximadamente 22.2°, aproximadamente 23.3°, aproximadamente 24.0°, aproximadamente 25.8°, aproximadamente 27.5°, aproximadamente 28.1°, o aproximadamente 30.2°. En algunas modalidades, la forma sólida se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 12 (los picos se enlistan en la Tabla L).

La Forma L se caracteriza además mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 212°C. En las modalidades adicionales, la forma sólida se caracteriza por un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 28.

Tanto el análisis termogravimétrico (Figura 44) como el análisis de calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma L

está hidratada o está solvatada.

La Forma L se puede preparar mediante la precipitación de la forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, una trialquil-amina, y tetrahidrofurano.

La Forma M se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 10.4°, aproximadamente 14.7°, y aproximadamente 16.4°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.2°, aproximadamente 17.2°, aproximadamente 19.1°, o aproximadamente 19.4°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 19.9°, aproximadamente 21.3°, aproximadamente 22.8°, aproximadamente 24.2°, aproximadamente 24.7°, aproximadamente 25.6°, o aproximadamente 26.9°. En algunas modalidades, la forma sólida tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 13 (los picos se enlistan en la Tabla M).

En las modalidades adicionales, la Forma M se caracteriza además mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 214°C. En todavía otras modalidades, la forma sólida tiene un

termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 29.

El análisis térmico mediante análisis termogravimétrico (Figura 45) y calorimetría de exploración diferencial sugieren que la forma sólida está hidratada o solvatada.

La Forma M se puede preparar mediante la precipitación de la forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, una trialquil-amina, y acetato de etilo u otro éster orgánico.

La Forma N de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 10.0°, aproximadamente 15.3°, aproximadamente 16.1°, y aproximadamente 20.1°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de aproximadamente 7.0°, en donde el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 14.5°, aproximadamente 16.7°, aproximadamente 18.0°, aproximadamente 18.9°, aproximadamente 19.1°, o aproximadamente 20.7°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.1°, aproximadamente 23.4°, aproximadamente 24.5°, aproximadamente 25.4°, aproximadamente 27.0°, aproximadamente 28.3°, o

aproximadamente 29.8°. En algunas modalidades, la Forma N tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 14 (los picos se enlistan en la Tabla N).

En las modalidades adicionales, la Forma N se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 220°C. En todavía otras modalidades, la Forma N tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 30.

La Forma N se sugiere como un hidrato o solvato mediante análisis termogravimétrico y análisis de calorimetría de exploración diferencial. Véase la Figura 46 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la forma sólida.

La Forma N se puede preparar mediante la suspensión de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en un glicol, tal como propilenglicol.

La Forma O se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.6°, aproximadamente 17.2°, aproximadamente 25.3°, y aproximadamente 33.1°, en donde el patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 23.0° a aproximadamente 24.5°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 18.5°,

aproximadamente 20.9°, aproximadamente 22.8°, aproximadamente 28.0°, o aproximadamente 30.3°. En algunas modalidades, la Forma O tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 15 (los picos se enlistan en la Tabla O).

En las modalidades adicionales, la forma sólida se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 190°C. En todavía otras modalidades, la Forma O se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 31.

El análisis termogravimétrico y el análisis de calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma O es un hidrato o solvato. Véase la Figura 47 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la forma sólida.

La Forma O se puede preparar mediante la precipitación de la forma sólida a partir de una solución que comprende la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y metanol.

La Forma P se caracteriza como una forma cristalina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7.2° y a aproximadamente 10.2°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 8.4°, aproximadamente 13.7°, aproximadamente

17.0°, o aproximadamente 19.6°. En algunas modalidades, el patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.4°, aproximadamente 22.7°, aproximadamente 23.3°, aproximadamente 23.7°, aproximadamente 25.4°, aproximadamente 28.1°, o aproximadamente 31.2°. En algunas modalidades, la Forma P tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 16 (los picos se enlistan en la Tabla P).

En las modalidades adicionales, la Forma P se caracteriza mediante un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 212°C. En todavía otras modalidades, la Forma P exhibe un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 32.

El análisis térmico mediante análisis termogravimétrico y la calorimetría de exploración diferencial sugieren que la Forma P es un hidrato o solvato. Véase la Figura 48 para los datos del análisis termogravimétrico que caracterizan la Forma P.

La Forma P se puede preparar mediante la precipitación del sólido a partir de a partir de una solución que comprende la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, trialquil-amina, y un éter, tal como tetrahidrofurano.

Los picos mayores de los patrones de difracción en polvo de rayos-X respectivos de las 16 formas sólidas de la invención se

enlistan en las Tablas A a P como sigue.

Tabla A (Forma A)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	9.0	130
2	10.8	55
3	12.1	98
4	12.6	56
5	13.3	53
6	13.8	28
7	14.1	86
8	16.7	46
9	17.1	883
10	17.4	32
11	18.4	326
12	18.7	264
13	19.5	135
14	20.4	36
15	20.8	318
16	21.0	334

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
17	21.7	69
18	22.7	280
19	23.6	69
20	24.4	97
21	25.0	269
22	25.3	351
23	25.9	74
24	26.5	108
25	27.0	198
26	28.0	254
27	28.5	44
28	28.8	102
29	30.4	130
30	30.5	75
31	31.2	26
32	32.8	39
33	33.0	78
34	34.1	39

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
35	36.4	51
36	39.1	34
37	39.6	26

Tabla B (Forma B)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	8.7	24
2	9.5	13
3	12.2	130
4	13.6	32
5	15.1	19
6	16.3	43
7	18.0	261
8	19.2	77
9	20.6	119
10	21.8	135
11	23.3	85

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
12	24.5	185
13	26.0	86
14	27.0	20
15	28.2	89
16	29.1	12
17	30.2	42
18	32.8	14
19	35.0	24
20	36.3	8
21	37.0	8

Tabla C (Forma C)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	6.2	11
2	6.7	59
3	7.6	63
4	9.2	107

OL
DGF

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

09-106547

2/2

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
5	9.6	188
6	11.9	49
7	12.8	22
8	14.6	48
9	15.3	181
10	15.8	14
11	17.6	235
12	18.0	112
13	18.8	231
14	19.4	109
15	20.2	111
16	20.8	113
17	21.7	55
18	22.8	28
19	23.5	210
20	24.0	169
21	24.9	104
22	26.1	86

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
23	27.5	67
24	27.9	29
25	28.4	15
26	29.1	37
27	29.5	13
28	30.5	45
29	31.1	15
30	32.5	38
31	33.3	17
32	34.5	7
33	35.9	12
34	36.7	10
35	37.1	7
36	38.2	8
37	38.6	7
38	39.2	10

Tabla D (Forma D)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	6.1	99
2	6.5	559
3	7.2	28
4	7.5	369
6	7.8	179
7	8.1	217
8	8.5	58
9	8.7	148
10	9.0	953
11	9.3	2900
12	9.6	209
13	11.3	306
14	11.6	1891
15	12.8	301
16	13.1	276

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
17	13.7	111
18	14.1	128
19	14.4	916
20	14.8	4159
22	15.5	908
23	15.9	93
24	16.3	76
25	16.9	123
26	17.2	2127
27	17.4	2976
28	18.0	1195
29	18.4	1102
30	18.8	4582
32	19.6	5691
34	20.3	3108
35	20.6	2268
36	21.1	322
37	21.5	396

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
38	21.7	198
39	22.3	635
40	22.9	436
41	23.3	859
42	23.5	4456
46	24.4	2028
47	24.8	621
48	25.0	1910
49	25.4	3628
50	26.0	3049
51	26.3	1302
52	26.6	527
53	27.4	1172
54	27.7	1657
56	28.1	1028
57	28.3	145
58	28.8	512
59	29.3	188

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
60	29.7	397
61	30.1	405
62	30.6	449
63	31.0	93
64	31.3	628
65	31.6	46
66	32.4	127
67	32.6	43
68	32.9	319
69	33.1	170
70	33.3	56
71	33.5	143
72	34.3	163
73	34.6	135
74	34.7	73
75	35.5	108
76	35.7	182
77	35.8	59

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
78	36.7	225
79	36.9	201
80	37.0	206
81	37.2	110
82	37.4	153
83	37.7	69
84	37.8	69
85	38.0	74
86	38.3	81
87	38.5	55
88	38.7	86
89	38.9	73
90	39.9	248

Tabla E (Forma E)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
3	6.8	40

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
4	7.5	71
5	8.0	13
6	9.0	23
7	9.4	27
8	9.8	74
9	10.6	63
10	11.1	25
11	11.6	17
12	12.3	12
13	12.8	21
14	13.8	26
15	14.7	34
16	15.1	40
17	15.6	71
18	16.0	188
19	17.4	114
20	17.9	62
21	18.6	157

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
22	19.3	82
23	19.8	53
24	20.3	63
25	20.7	40
26	21.3	39
27	21.7	30
28	22.5	92
29	23.5	148
30	24.3	74
31	24.8	80
32	25.8	69
33	26.2	36
34	27.0	29
35	27.3	37
36	28.0	14
37	28.5	17
38	29.1	20
39	29.6	9

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
40	30.3	21
41	31.1	17
42	31.7	14
43	32.0	25
44	32.4	14
45	33.0	9
46	33.4	15
47	34.8	7
48	35.6	6
49	36.2	6
50	36.6	9
51	37.0	7
52	37.7	9
53	38.7	7
54	39.0	8
55	39.6	9

Tabla F (Forma F)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	5.8	44
2	7.9	12
3	8.1	21
4	8.5	23
5	9.1	15
6	9.6	22
7	10.1	14
8	10.8	26
9	11.9	30
10	12.9	34
11	13.9	26
12	14.5	20
13	14.7	24
14	15.5	37
15	15.8	86
16	16.2	37
17	16.8	116

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
18	17.1	79
19	17.5	89
20	17.9	56
21	18.2	106
22	18.8	240
23	19.3	46
24	19.6	364
25	19.9	52
26	20.3	72
27	20.9	12
28	21.4	68
29	21.7	105
30	22.2	38
31	22.7	89
32	23.0	107
33	23.9	78
34	24.3	91
35	24.7	20

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
36	25.0	60
37	25.7	219
38	26.3	31
39	27.0	26
40	27.1	42
41	27.3	54
42	27.9	77
43	29.0	25
44	29.5	122
45	30.3	25
46	30.5	45
47	31.0	13
48	32.5	13
49	33.3	13
50	33.6	11
51	34.9	21
52	36.7	11
53	37.5	11

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
54	39.4	11

Tabla G (Forma G)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	6.3	8
2	9.0	7
3	10.3	3
4	11.1	3
5	12.2	14
6	13.0	5
7	14.8	17
8	16.1	15
9	17.4	79
10	18.5	80
11	20.5	50
12	21.4	53
13	23.0	52

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
14	24.5	35
15	25.8	27
16	26.4	17
17	29.2	2
18	30.4	6
19	32.1	3
20	32.8	3
21	34.9	3
22	35.7	6
23	36.5	2
24	38.1	5
25	39.1	4

Tabla H (Forma H)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	9.4	42
2	9.6	167

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
3	11.5	60
4	11.8	113
5	12.2	162
6	13.5	46
7	13.8	252
8	14.1	26
9	15.3	52
10	15.8	188
11	16.7	168
12	17.7	45
13	19.2	868
14	19.6	81
15	20.7	138
16	21.3	41
17	21.8	280
18	22.2	734
19	22.6	187
20	22.9	49

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
21	23.5	138
22	23.8	107
23	24.3	196
24	24.9	486
25	25.6	196
26	26.0	30
27	26.3	75
28	27.4	66
29	28.0	155
30	28.9	48
31	29.4	46
32	29.9	171
33	30.72	70
34	30.9	40
35	32.9	94
36	33.5	31
37	34.2	36
38	35.1	112

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
39	36.0	35
40	38.0	42
41	39.1	34

Tabla I (Forma I)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	8.3	26
2	8.8	36
3	9.8	34
4	10.7	72
5	11.1	629
6	12.1	101
7	15.3	138
8	16.1	34
9	16.6	95
10	17.0	121
11	17.1	175

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
12	18.9	122
13	19.5	106
14	20.5	466
15	21.0	102
16	21.2	173
17	21.6	149
18	21.9	284
19	22.1	173
20	24.3	166
21	26.0	86
22	26.3	204
23	26.8	23
24	26.9	31
25	27.7	20
26	27.9	75
27	28.1	36
28	28.6	27
29	29.5	47

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
30	29.9	64
31	31.3	43
32	31.5	50
33	32.1	44
34	32.4	298
35	32.5	76
36	32.7	20
37	34.0	51
38	34.4	19
39	34.6	26
40	34.9	25
41	36.9	22
42	37.1	22

Tabla J (Forma J)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	7.1	111

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
2	10.5	56
3	12.9	91
4	14.2	646
5	16.6	61
6	16.9	67
7	17.8	364
8	18.7	393
9	20.0	200
10	20.9	459
11	21.4	53
12	23.4	263
13	23.9	836
14	25.2	1559
15	26.0	296
16	26.3	595
17	26.7	60
18	27.1	90
19	29.3	49

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
20	29.5	185
21	29.8	73
22	30.2	58
23	31.7	82
24	33.3	65
25	36.0	87

Tabla K (Forma K)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	6.4	39
2	9.5	17
3	10.6	122
4	12.7	53
5	14.5	94
6	15.2	80
7	17.4	429
8	19.0	68

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
9	19.7	285
10	20.5	61
11	21.3	208
12	22.3	86
13	23.3	62
14	24.0	55
15	24.7	279
16	25.9	38
17	26.5	26
18	28.1	36
19	28.6	74
20	29.6	139
21	30.8	39
22	32.3	19
23	33.8	21
24	34.6	30
25	35.5	24
26	39.6	30

Tabla L (Forma L)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	8.7	21
2	9.1	175
3	9.7	14
4	10.1	152
5	10.7	10
6	11.1	67
7	11.5	44
8	12.0	152
9	12.6	11
10	12.9	114
11	13.9	52
12	14.4	94
13	14.9	279
14	16.1	148
15	16.9	52

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
16	17.2	214
17	17.6	20
18	18.3	102
19	19.0	327
20	19.5	43
21	20.0	50
22	20.3	134
23	21.2	348
24	21.7	12
25	22.2	78
26	22.7	41
27	23.3	170
28	24.0	289
29	25.4	43
30	25.8	107
31	26.3	17
32	27.2	44
33	27.5	119

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
34	28.1	121
35	28.8	30
36	29.7	12
37	30.2	95
38	30.7	34
39	30.9	26
40	32.0	14
41	32.3	32
42	32.8	20
43	34.2	30
44	34.9	42
45	35.9	14
46	37.1	10
47	37.9	12
48	38.1	12
49	38.5	14
50	38.9	15

Tabla M (Forma M)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	8.6	26
2	10.2	101
3	10.4	127
4	11.9	19
5	12.2	72
6	14.3	27
7	14.7	509
8	15.0	53
9	16.0	27
10	16.4	269
11	16.8	89
12	17.2	135
13	17.5	56
14	18.1	75
15	18.5	22
16	18.8	78
17	19.1	228

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
18	19.4	291
19	19.9	190
20	20.8	70
21	21.3	600
22	21.6	43
23	21.9	42
24	22.3	29
25	22.8	108
26	23.7	30
27	23.8	74
28	24.2	381
29	24.7	131
30	25.2	32
31	25.4	154
32	25.6	547
33	26.0	97
34	26.9	124
35	27.3	52

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
36	27.5	33
37	27.8	45
38	28.0	81
39	28.6	47
40	28.9	43
41	29.6	19
42	30.6	29
43	30.8	40
44	30.9	31
45	31.5	60
46	32.4	31
47	32.6	29
48	33.2	28
49	33.8	21
50	33.9	41
51	34.7	20
52	35.9	18
53	36.2	22

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
54	36.4	27
55	37.2	36
56	37.4	28
57	38.5	44
58	38.7	22

Tabla N (Forma N)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	7.7	23
2	9.1	27
3	9.6	12
4	10.0	82
5	11.5	26
6	12.2	40
7	12.6	34
8	14.5	50
9	15.0	11

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
10	15.3	61
11	16.1	106
12	16.7	84
13	17.7	46
14	18.0	175
15	18.6	126
16	18.9	236
17	19.1	369
18	20.1	252
19	20.7	167
20	21.1	160
21	21.6	46
22	22.3	36
23	22.9	55
24	23.4	278
25	24.5	282
26	25.4	77
27	25.8	25

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
28	26.6	56
29	27.0	165
30	27.3	46
31	28.3	62
32	28.7	47
33	29.4	12
34	29.8	64
35	30.5	18
36	31.5	15
37	32.1	16
38	32.4	28
39	32.9	12
40	33.7	31
41	34.0	22
42	34.9	23
43	35.4	13
44	35.8	29
45	36.9	27

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
46	38.3	11
47	39.4	15
48	39.9	12

Tabla O (Forma O)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	12.6	175
2	17.0	583
3	17.2	2631
4	17.4	159
5	17.8	162
6	18.5	425
7	19.5	81
8	19.7	103
9	20.7	85
10	20.9	275
11	22.7	187

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
12	22.8	103
13	24.7	115
14	25.0	311
15	25.3	1698
16	25.4	355
17	25.5	101
18	28.0	148
19	30.3	148
20	33.1	207
21	34.7	102

Tabla P (Forma P)

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
1	7.2	46
2	8.5	80
3	9.0	31
4	9.8	26

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
5	10.2	211
6	10.8	34
7	12.1	42
8	12.6	43
9	13.3	22
10	13.7	108
11	14.1	29
12	15.4	34
13	16.4	39
14	17.0	587
15	17.9	87
16	18.4	73
17	18.7	89
18	19.6	183
19	20.1	27
20	20.9	125
21	21.4	227
22	21.7	67

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
23	22.7	273
24	23.3	127
25	23.7	140
26	24.2	48
27	24.7	55
28	25.4	265
29	26.1	69
30	27.0	65
31	28.1	175
32	28.9	38
33	30.2	32
34	30.7	21
35	31.2	60
36	32.5	22
37	33.5	25
38	34.0	30
39	34.6	34
40	36.4	27

Pico No.	2-Teta (grados)	Intensidad (conteos)
41	37.9	21
42	39.6	31

La presente invención proporciona métodos para inhibir la enzima de cinasa Raf. Debido a que la enzima es un efector corriente abajo de $p21^{ras}$, las presentes formas sólidas son útiles solas o en composiciones farmacéuticas para uso humano o veterinario en donde se indique la inhibición de la senda de la cinasa raf, por ejemplo en el tratamiento de tumores y/o un crecimiento celular canceroso mediado por la cinasa Raf. En particular, las formas sólidas son útiles en el tratamiento de cáncer humano o animal (por ejemplo de murino), debido a que el progreso de estos cánceres depende con frecuencia de la cascada de transducción de señales de la proteína Ras, y por consiguiente, es susceptible al tratamiento mediante la interrupción de la cascada por medio de la inhibición de la actividad de la cinasa Raf. De conformidad con lo anterior, las formas sólidas de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo cánceres sólidos, tales como, por ejemplo, carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, vejiga, o colon), trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple, y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma de colon viloso), o sarcomas (por

ejemplo, osteosarcoma), y similares.

Como se utiliza a través de toda la presente, el término "cáncer" se refiere a enfermedades de cáncer que pueden ser benéficamente tratadas mediante la inhibición de una cinasa, en particular una cinasa Raf, incluyendo, por ejemplo, cánceres sólidos, tales como los descritos anteriormente, incluyendo carcinomas (por ejemplo, de los pulmones, páncreas, tiroides, ovarios, vejiga, mama, próstata, o colon), melanomas, trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide, mieloma múltiple, y eritroleucemia), adenomas (por ejemplo, adenoma de colon viloso), y sarcomas (por ejemplo, osteosarcoma). En algunas modalidades, el cáncer es melanoma. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de próstata.

"Inhibidor de Raf" se utiliza en la presente para referirse a un compuesto que exhibe una IC_{50} con respecto a la actividad de la cinasa Raf no mayor de aproximadamente 100 µM, y más típicamente no mayor de aproximadamente 50 µM, medida en el Ensayo de Filtración de Raf/Mek descrito en general más adelante en la presente, en los Ejemplos. Las isoformas preferidas de la cinasa Raf que pueden inhibir las formas sólidas de la presente invención incluyen A-Raf, B-Raf, y C-Raf (Raf-1). "IC_{50}" es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, cinasa Raf) hasta el nivel medio-máximo.

Se entiende que los métodos par el tratamiento de las enfermedades enlistadas en la presente involucran administrar a un

ser humano o animal que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de la forma sólida de la invención, o una composición que la contenga. Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" con referencia a una enfermedad pretende referirse a prevenir, inhibir, y/o disminuir la enfermedad. Como se utiliza en la presente, la frase "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto activo o del agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, o humano que esté siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico, u otro clínico. En algunas modalidades, las cantidades efectivas de las formas sólidas de la invención, en términos generales, incluyen cualquier cantidad suficiente para inhibir de una manera detectable la actividad de Raf mediante cualquiera de los ensayos descritos en la presente, mediante otros ensayos de la actividad de la cinasa Raf conocidos o fácilmente aseverados por aquéllos que tengan una experiencia ordinaria en este campo, o mediante la detección de una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para inhibir cuando menos una cinasa de serina/treonina en la senda de señalización de MAPK en un sujeto, o al tratamiento de una condición biológica mediada por una cinasa de serina/treonina en la senda de señalización de MAPK en un sujeto, el cual comprende administrar una forma sólida de la invención en una cantidad efectiva para inhibir la actividad de la cuando menos una cinasa de serina/treonina en la senda de señalización de MAPK en el sujeto.

Como se utiliza en la presente, la frase "senda de transducción de señales de MAPK" es una abreviatura que significa la senda de transducción de señales de la cinasa de proteína activada por mitógeno en un módulo que está formado de las moléculas de señalización Ras-Raf-MEK1-ERK.

Las composiciones terapéuticas de acuerdo con este aspecto de la invención son útiles para el tratamiento de pacientes con una necesidad de estos inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufran de cáncer mediado por una señalización anormal de MAPK). Los tipos de cáncer mediados por una señalización anormal de MAPK incluyen, por ejemplo, melanoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer pulmonar (por ejemplo, cáncer pulmonar no de células pequeñas (NSCLC)), leucemia (leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia mieloide aguda), y similares. La señalización anormal de MAPK puede ser inhibida mediante la administración de un compuesto que inhiba las formas de tipo silvestre o mutantes de Ras, Raf, MEK, ó ERK.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir Ras (Ras de tipo silvestre o mutante). El método incluye administrar una cantidad efectiva de cualquiera de las formas sólidas descritas en la presente, a un sujeto que lo necesite.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir Raf (B-Raf de tipo silvestre o mutante). El método incluye administrar una cantidad efectiva de cualquiera de las formas sólidas

descritas en la presente, a un sujeto que lo necesite.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir MEK. El método incluye administrar una cantidad efectiva de cualquiera de las formas sólidas descritas en la presente, a un sujeto que lo necesite.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir ERK. El método incluye administrar una cantidad efectiva de cualquiera de las formas sólidas descritas en la presente, a un sujeto que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para inhibir cuando menos un receptor de cinasa de tirosina seleccionado a partir del grupo que consiste en VEGFR-2, PDGFR-β, pERK, bFGF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, c-Kit y CSF-1R en un sujeto, o al tratamiento de una condición biológica mediada por cuando menos uno de VEGFR-2, PDGFR-β, pERK, bFGF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, c-Kit y CSF-1R, el cual comprende administrar una composición terapéutica que comprende cuando menos una forma sólida de la invención en una cantidad efectiva para inhibir el receptor de cinasa de tirosina en el sujeto.

Las formas sólidas terapéuticas de acuerdo con este aspecto de la invención son útiles para el tratamiento de pacientes con una necesidad de estos inhibidores (por ejemplo, aquéllos que sufren de un cáncer mediado por una señalización anormal del receptor de cinasa de tirosina). Los cánceres mediados por una señalización anormal del receptor de cinasa de tirosina incluyen, por ejemplo,

melanoma, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de ovario, leucemia de mastocitos, tumores de células germinales, carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mielógena aguda (AML), neuroblastoma, y cáncer pancreático. Otros cánceres mediados por un receptor de cinasa de tirosina anormal incluyen leucemia, eritroleucemia, tumores de células germinales, carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mielógena aguda, neuroblastoma, melanoma, mieloma múltiple, carcinoma de ovario, y carcinoma de mama.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir VEGFR-2. El método incluye administrar una cantidad efectiva de una forma sólida de la invención a un sujeto que lo necesite. El método puede ser útil para tratar un tumor sólido mediante la inhibición de la angiogénesis.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir PDGFR-β. El método incluye administrar una cantidad efectiva de una forma sólida de la invención a un sujeto que lo necesite.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir c-Kit. El método incluye administrar una cantidad efectiva de una forma sólida de la invención a un sujeto que lo necesite.

En una modalidad, la invención proporciona un método para inhibir CSF-1R. El método incluye administrar una cantidad efectiva de una forma sólida de la invención a un sujeto que lo necesite.

Como se describe en la presente, las formas sólidas de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células de cáncer. Los compuestos se pueden utilizar solos o en composiciones junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores del suministro de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, dextrosa, hidroxi-propil-ß-ciclodextrina, polivinil-pirrolidinona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio de iones, y similares, así como combinaciones de cualesquiera dos o más de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), incorporado a la presente como referencia.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración,

la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la severidad de la enfermedad particular que se esté sometiendo a terapia. La cantidad terapéuticamente efectiva para una situación dada puede ser fácilmente determinada mediante experimentación de rutina, y está dentro de la experiencia y juicio del clínico ordinario.

Para los propósitos de la presente invención, una dosis terapéuticamente efectiva generalmente será una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis individuales o divididas, que pueden ser de cantidades, por ejemplo, de 0.001 a 1,000 miligramos/kilogramo de peso corporal al día, y más preferiblemente de 1.0 a 30 miligramos/kilogramo de peso corporal al día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para formar la dosis diaria.

Las formas sólidas de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, sublingualmente, mediante aerosolización o rocío de inhalación, rectalmente, o tópicamente, en formulaciones unitarias de dosificación conteniendo portadores, adyuvantes, y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales, según se desee. La administración tópica también puede involucrar el uso de la administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término "parenteral", como se utiliza en la presente, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal, o técnicas de infusión.

Se pueden preparar supositorios para la administración rectal

del fármaco, mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, los cuales sean sólidos a las temperaturas ordinarias, pero líquidos a la temperatura rectal, y que por consiguiente, se fundan en el recto y liberen el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con cuando menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa, o almidón. Estas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, tabletas, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores del pH. Las tabletas y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elíxires farmacéuticamente aceptables, que contengan diluyentes inertes comúnmente utilizados en la materia, tales como agua. Estas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, saborizantes, y perfumantes.

Las formas sólidas de la presente invención también se pueden administrar en la forma de liposomas. Como se conoce en la materia,

los liposomas generalmente se derivan a partir de fosfolípidos u otras sustancias de lípido. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, en adición a un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservadores, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil-colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas se conocen en este campo. Véase, por ejemplo, Prescott, Editor, *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. W., páginas 33 y siguientes (1976).

Aunque las formas sólidas de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes diferentes utilizados en el tratamiento de cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes terapéuticos conocidos y agentes contra el cáncer, y las combinaciones de los compuestos actualmente dados a conocer con otros agentes contra el cáncer o quimioterapéuticos están dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de estos agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª Edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de una

experiencia ordinaria en este campo sería capaz de discernir cuáles combinaciones de agentes serían útiles, basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer involucrado. Estos agentes contra el cáncer incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor de retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes anti-proliferativos, inhibidores de la transferasa de prenil-proteína, inhibidores de HMG-CoA-reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y de la señalización de sobrevivencia, agentes inductores de apoptosis, y agentes que interfieran con los puntos de verificación del ciclo celular. Las formas sólidas de la invención también son útiles cuando se co-administran con terapia de radiación.

Por consiguiente, en una modalidad de la invención, los compuestos de la invención también se utilizan en combinación con agentes contra el cáncer conocidos, incluyendo, por ejemplo, moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores del receptor de retinoide, agentes citotóxicos, agentes anti-proliferativos, inhibidores de transferasa de prenil-proteína, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa, y otros inhibidores de angiogénesis.

Los moduladores del receptor de estrógeno son los compuestos que interfieren con, o que inhiben, el enlace de estrógeno con el

receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los moduladores del receptor de estrógeno incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxo-propoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxi-benzofenona-2,4-dinitro-fenil-hidrazona, y SH646.

Los moduladores del receptor de andrógeno son los compuestos que interfieren con, o que inhiben el enlace de los andrógenos con el receptor de andrógeno. Los ejemplos representativos de los moduladores del receptor de andrógeno incluyen finasterida y otros inhibidores de 5α-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol, y acetato de abiraterona. Los moduladores del receptor de retinoide son los compuestos que interfieren con, o que inhiben, el enlace de los retinoides con un receptor de retinoides. Los ejemplos de los moduladores del receptor de retinoide incluyen bexaroteno, treinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α-difluoro-metil-ornitina, LX23-7553, trans-N-(4'-hidroxi-fenil)-retinamida, y N4-carboxi-fenil-retinamida.

Los agentes citotóxicos y/o citostáticos son los compuestos que provocan la muerte celular o que inhiben la proliferación celular, primordialmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de las células, o que inhiben o interfieren con la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de

microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de las cinesinas mitóticas, inhibidores de las cinasas involucradas en el progreso mitótico, anti-metabolitos; modificadores de la respuesta biológica; agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoiéticos, agentes terapéuticos dirigidos a los anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma, e inhibidores de ligasa de ubiquitina. Los ejemplos de los agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, cis-amina-dicloro-(2-metil-piridina)-platino, bencil-guanina, glufosfamida, GPX100; tetracloruro de (*trans, trans, trans*)-bis-μ-(hexano-1,6-diamina)-μ-[diamina-platino(II)]-bis-[diamina-(cloro)-platino(II)], diarizidinil-espermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecil-amino-10-hidroxi-undecil)-3,7-dimetil-xantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxi-carminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755, y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metil-sulfonil-daunorrubicina (véase la Publicación Internacional Número WO 00/50032). Un ejemplo representativo de un compuesto activable por

hipoxia es la tirapazamina. Los inhibidores de proteasoma incluyen, pero no se limitan a, lactacistina y bortezomib. Los ejemplos de los agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-bencen-sulfonamida, anhidro-vinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-terbutil-amida, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,284,781 y 6,288,237), y BMS188797. Los ejemplos representativos de los inhibidores de topoisomerasa incluyen topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxi-propionil-3',4'-O-exo-bencilideno-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitro-pirazolo-[3,4,5-kl]-acridina-2-(6H)-propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]-pirano-[3',4':b,7]-indolizino-[1,2b]-quinolin-10,13-(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropil-amino)-etil]-(20S)-camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etoposida, teniposida, sobuzoxano, 2'-dimetil-amino-2'-desoxi-etoposida, GL331, N-[2-(dimetil-amino)-etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido-[4,3-b]-carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(dimetil-amino)-etil]-N-metil-amino]-etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxi-fenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidro-furo-(3',4':6,7)-nafto-(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxi-benzo-[c]-

fenantridinio, 6,9-bis-[(2-amino-etil)-amino]-benzo-[g]-isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-amino-propil-amino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etil-amino-metil)-6H-pirazolo-[4,5,1'-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietil-amino)-etil-amino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-il-metil]-formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)-acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-3-hidroxi-7H-indeno-[2,1-c]-quinolin-7-ona, y dimesna. Los ejemplos de los inhibidores de las cinesinas mitóticas, tales como la cinesina mitótica humana KSP, se describen en las Publicaciones del TCP Números 01/30768 y WO 01/98278, WO 03/050,064 (19 de junio de 2003), WO 03/050,122 (19 de junio de 2003), WO 03/049,527 (19 de junio de 2003), WO 03/049,679 (19 de junio de 2003), WO 03/049,678 (19 de junio de 2003), y WO 03/39460 (15 de mayo de 2003), y las Solicitudes del TCP Pendientes Números US03/06403 (presentada el 4 de marzo de 2003), US03/15861 (presentada el 19 de mayo de 2003), US03/15810 (presentada el 19 de mayo de 2003), US03/18482 (presentada el 12 de junio de 2003), y US03/18694 (presentada el 12 de junio de 2003). En una modalidad, los inhibidores de las cinesinas mitóticas incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de KSP, los inhibidores de MKLP1, los inhibidores de CENP-E, los inhibidores de MCAK, los inhibidores de Kif14, los inhibidores de Mphosph1, y los inhibidores de Rab6-KIFL.

Los inhibidores de cinasas involucrados en el progreso mitótico incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de la cinasa aurora, los inhibidores de las cinasas tipo Polo (PLK) (por ejemplo, los

inhibidores de PLK-1), los inhibidores de bub-1, y los inhibidores de bub-R1. Los agentes anti-proliferativos incluyen los oligonucleótidos ARN y ADN anti-sentido, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, y los anti-metabolitos, tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metiliden-citidina, 2'-fluoro-metilen-2'-desoxi-citidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)-sulfonil]-N'-(3,4-dicloro-fenil)-urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]-glicil-amino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]-adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino-[5,4-b][1,4]-tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluoro-uracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloxi-metil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,1-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il-acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino-furanosil-citosina, y 3-amino-piridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona. Los ejemplos de los agentes terapéuticos dirigidos a los anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico células de cáncer o específico de células objetivo. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, Bexxar. Los inhibidores de HMG-CoA-reductasa son los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-

glutaril-CoA-reductasa. Los compuestos que tienen una actividad inhibidora para la HMG-CoA-reductasa se pueden identificar fácilmente empleando ensayos bien conocidos en la técnica, tales como aquéllos descritos o citados en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,231,938 y en la Publicación Internacional Número WO 84/02131. Los ejemplos de los inhibidores de HMG-CoA-reductasa que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, lovastatina (MEVACOR®; véanse las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,231,938; 4,294,926; y 4,319,039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,444,784; 4,820,850; y 4,916,239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,346,227; 4,537,859; 4,410,629; 5,030,447; y 5,180,589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,354,772; 4,911,165; 4,929,437; 5,189,164; 5,118,853; 5,290,946; y 5,356,896), y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,273,995; 4,681,893; 5,489,691; y 5,342,952). Las fórmulas estructurales de estos y de inhibidores de HMG-CoA-reductasa adicionales que se pueden utilizar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, páginas 85-89 (5 de febrero de 1996), y en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,782,084 y 4,885,314. En una modalidad, el inhibidor de HMG-CoA-reductasa se selecciona a partir

de lovastatina y simvastatina.

Los inhibidores de transferasa de prenil-proteína son los compuestos que inhiben cualquiera o cualquier combinación de las enzimas de transferasa de prenil-proteína, incluyendo transferasa de farnesil-proteína (FTPasa), transferasa de geranil-geranil-proteína tipo I (GGPTasa-I), y transferasa de geranil-geranil-proteína tipo II (GGPTasa-II, también denominada como Rab GGPTasa). Los ejemplos de los compuestos inhibidores de transferasa de prenil-proteína incluyen (±)-6-[amino-(4-cloro-fenil)-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (-)-6-[amino-(4-cloro-fenil)-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, (+)-6-[amino-(4-cloro-fenil)-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-4-(3-cloro-fenil)-1-metil-2(1H)-quinolinona, 5(S)-n-butil-1-(2,3-dimetil-fenil)-4-[1-(4-ciano-bencil)-5-imidazolil-metil-2-piperazinona, (S)-1-(3-cloro-fenil)-4-[1-(4-ciano-bencil)-5-imidazolil-metil]-5-[2-(etan-sulfonil)-metil)-2-piperazinona, 5(S)-n-butil-1-(2-metil-fenil)-4-[1-(4-ciano-bencil)-5-imidazolil-metil]-2-piperazinona, 1-(3-cloro-fenil)-4-[1-(4-ciano-bencil)-2-metil-5-imidazolil-metil]-2-piperazinona, 1-(2,2-difenil-etil)-3-[N-(1-(4-ciano-bencil)-1H-imidazol-5-il-etil)-carbamoil]-piperidina, 4-{-[4-hidroxi-metil-4-(4-cloro-piridin-2-il-metil)-piperidin-1-il-metil]-2-metil-imidazol-1-il-metil}-benzonitrilo, 4-{-5-[4-hidroxi-metil-4-(3-cloro-bencil)-piperidin-1-il-metil]-2-metil-imidazol-1-il-metil}-benzonitrilo, 4-{3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-bencil]-3H-imidazol-4-il-metil}-benzonitrilo, 4-{3-[4-(5-cloro-2-oxo-2H-[1,2']-bipiridin-5'-il-metil]-3H-imidazol-4-il-metil}-benzonitrilo, 4-{3-[4-

(2-oxo-2H-[1,2']-bipiridin-5'-il-metil]-3H-imidazol-4-il-metil}-benzonitrilo, 4-[3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-piridin-4-il-metil)-3H-imidazol-4-il-metil}-benzonitrilo, 18,19-dihidro-19-oxo-5H,17H-6,10:12,16-dimeteno-1H-imidazo-[4,3-c]-[1,11,4]-dioxa-azaciclo-nonadecin-9-carbonitrilo, (±)-19,20-dihidro-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo-[d]-imidazo-[4,3-k]-[1,6,9,12]-oxa-triaza-ciclo-octadecina-9-carbonitrilo, 19,20-dihidro-19-oxo-5H,17H-18,21-etano-6,10:12,16-dimeteno-22H-imidazo-[3,4-h]-[1,8,11,14]-oxa-triazaciclo-eicosin-9-carbonitrilo, y (±)-19,20-dihidro-3-metil-19-oxo-5H-18,21-etano-12,14-eteno-6,10-meteno-22H-benzo-[d]-imidazo-[4,3-k]-[1,6,9,12]-oxa-triaza-ciclo-octadecin-9-carbonitrilo. Otros ejemplos de los inhibidores de transferasa de prenil-proteína se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: Publicaciones Internacionales Números WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987; Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,420,245; 5,523,430; 5,532,359; 5,510,510; 5,589,485; 5,602,098; Publicaciones de Patentes Europeas Números 0 618 221, 0 675 112, 0 604 181, 0 696 593; Publicaciones Internacionales Números WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,661,152; Publicaciones Internacionales Números WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278,

WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,571,792; Publicaciones Internacionales Números WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,532,359. Para ver un ejemplo del papel de un inhibidor de transferasa de prenil-proteína sobre la angiogénesis, véase *European J. of Cancer* 35(9): 1394-1401 (1999).

Los inhibidores de angiogénesis se refieren a los compuestos que inhiben la formación de menos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de los inhibidores de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de cinasa de tirosina, tales como los inhibidores de los receptores de cinasa de tirosina Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), los inhibidores de los factores de crecimiento derivados de epidermis, derivados de fibroblastos, o derivados de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de matriz), bloqueadores de integrina, interferón-alfa, interleucina 12, polisulfato de pentosano, inhibidores de ciclo-oxigenasa, incluyendo los anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) como aspirina e ibuprofeno, así como los inhibidores de ciclo-oxigenasa-2 selectivos como celecoxib y rofecoxib (PNAS 89: 7384

(1992); *JNCI* 69:475 (1982); *Arch. Ophthalmol.* 108:573 (1990); *Anat. Rec.,* (238):68 (1994); *FEBS Letters* 372:83 (1995); *Clin, Orthop.* 313:76 (1995); *J. Mol. Endocrinol.* 16:107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol.* 75:105 (1997); *Cancer Res.* 57:1625 (1997); *Cell* 93:705 (1998); *Intl. J. Mol. Med.* 2:715 (1998); *J. Biol. Chem.* 274:9116 (1999)), anti-inflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxi-amidotriazol, combretastatina A4, escualamina, 6-O-cloro-acetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernandez y colaboradores, *J. Lab. Clin. Med.* 105: 141-145 (1985)), y anticuerpos para el factor de crecimiento endotelial vascular (véase, *Nature Biotechnology*, 17:963-968 (octubre de 1999); Kim y colaboradores, *Nature*, 362: 841-844 (1993); y Publicaciones Internacionales Números WO 00/44777, y WO 00/61186). Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis, y que también se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención, incluyen los agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en *Clin. Chem. La. Med.* 38: 679-692 (2000)). Los ejemplos de estos agentes que modulan o inhiben las sendas de coagulación y fibrinólisis incluyen, pero no se limitan a, heparina (véase *Thromb. Haemost.* 80: 10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular, e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina activa [TAFIa]) (véase

Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001)). Los inhibidores de TAFIa se han descrito en la Publicación del TCP Número WO 03/013,526, y en la Número de Serie de los Estados Unidos de Norteamérica 60/349,925 (presentada el 18 de enero de 2002). La invención también abarca combinaciones de los compuestos de la invención con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos que son inhibidores selectivos de COX-2 (en general definidos como aquéllos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de cuando menos cien veces, medida por la proporción de IC_{50} para COX-2 sobre la IC_{50} para COX-1, evaluada mediante ensayos celulares o microsomales). Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, los que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,474,995, expedida el 12 de diciembre de 1995, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,861,419, expedida el 19 de enero de 1999, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,001,843, expedida el 14 de diciembre de 1999, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,020,343, expedida el 1 de febrero de 2000, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,409,944, expedida el 25 de abril de 1995, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,436,265, expedida el 25 de julio de 1995, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,536,752, expedida el 16 de julio de 1996, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,550,142, expedida el 27 de agosto de 1996, en la Patente de los

Estados Unidos de Norteamérica Número 5,604,260, expedida el 18 de febrero de 1997, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,698,584, expedida el 16 de diciembre de 1997, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,710,140, expedida el 20 de enero de 1998, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número WO 94/15932, publicada el 21 de julio de 1994, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,344,991, expedida el 6 de junio de 1994, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,134,142, expedida el 28 de julio de 1992, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,380,738, expedida el 10 de enero de 1995, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,393,790, expedida el 20 de febrero de 1995, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,466,823, expedida el 14 de noviembre de 1995, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,633,272, expedida el 27 de mayo de 1997, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,932,598, expedida el 3 de agosto de 1999, todas las cuales se incorporan a la presente como referencia. Los inhibidores representativos de COX-2 que son útiles en los métodos de la presente invención incluyen 3-fenil-4-(4-metil-sulfonil)-fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metil-sulfonil)-fenil-2-(2-metil-5-piridinil)-piridina. Los compuestos que se describen como inhibidores específicos de COX-2, y por consiguiente, que son útiles en la presente invención, y los métodos para su síntesis, se pueden

encontrar en las siguientes patentes, solicitudes pendientes, y publicaciones, las cuales se incorporan a la presente como referencia: Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número WO 94/15932, publicada el 21 de julio de 1994, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,344,991, expedida el 6 de junio de 1994, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,134,142, expedida el 28 de julio de 1992, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,380,738, expedida el 10 de enero de 1995, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,393,790, expedida el 20 de febrero de 1995, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,466,823, expedida el 14 de noviembre de 1995, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,633,272, expedida el 27 de mayo de 1997, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,932,598, expedida el 3 de agosto de 1999, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,474,995, expedida el 12 de diciembre de 1995, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,861,419, expedida el 19 de enero de 1999, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,001,843, expedida el 14 de diciembre de 1999, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,020,343, expedida el 1 de febrero de 2000, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,409,944, expedida el 25 de abril de 1995, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,436,265, expedida el 25 de julio de 1995, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,536,752, expedida el 16

de julio de 1996, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,550,142, expedida el 27 de agosto de 1996, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,604,260, expedida el 18 de febrero de 1997, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,698,584, expedida el 16 de diciembre de 1997, y Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,710,140, expedida el 20 de enero de 1998. Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, endostatina, ucraína, ranpimasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)-oxiranil]-1-oxaespiro-[2,5]-oct-6-il-(cloro-acetil)-carbamato, acetil-dinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-cloro-benzoil)-fenil]-metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, acualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolo-carbonil-imino-[N-metil-4,2-pirrol]-carbonil-imino]-bis-(disulfonato de 1,3-naftaleno), y 3-[(2,4-dimetil-pirrol-5-il)-metilen]-2-indolinona (SU5416).

Los agentes que interfieren con los puntos de verificación del ciclo celular son los compuestos que inhiben las cinasas de proteína que transducen las señales del punto de verificación del ciclo celular, sensibilizando de esta manera a la célula de cáncer a los agentes que dañan el ADN. Estos agentes incluyen los inhibidores de ATR, ATM, las cinasas Chk1 y Chk2, y los inhibidores de cinasa cdk y cdc, y son específicamente ejemplificados por 7-hidroxi-estaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Ciclacel), y BMS-387032.

Los inhibidores de la senda de proliferación celular y

señalización de sobrevivencia son los agentes farmacéuticos que inhiben los receptores de superficie celular y las cascadas de transducción de señales corriente abajo de estos receptores de superficie. Estos agentes incluyen los inhibidores de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, gefitinib y erlotinib), los inhibidores de ERB-2 (por ejemplo, trastuzumab), los inhibidores de IGFR, los inhibidores de los receptores de citoquina, los inhibidores de MET, los inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002), las cinasas de serina/treonina (incluyendo, pero no limitándose a, los inhibidores de Akt, tales como se describen en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), los inhibidores de la cinasa Raf (por ejemplo, BAY-43-9006), los inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059), y los inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779). Estos agentes incluyen los compuestos de moléculas pequeñas y los antagonistas de anticuerpos.

Los agentes inductores de apoptosis incluyen los activadores de los miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (incluyendo todos los receptores TRAIL).

En algunas modalidades de la invención, los agentes representativos útiles en combinación con las formas sólidas de la invención para el tratamiento de cáncer incluyen, por ejemplo, irinotecano, topotecano, gemcitabina, 5-fluoro-uracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida,

alcaloides vinca, imatinib (Gleevec), antraciclinas, rituximab, trastuzumab, así como otros agentes quimioterapéuticos para el cáncer.

Los compuestos anteriores que se van a emplear en combinación con los compuestos de la invención, se utilizarán en cantidades terapéuticas, como se indican en *Physicians' Desk Reference* (PDR), 47ª Edición (1993), el cual se incorpora a la presente como referencia, o las cantidades terapéuticamente útiles que serían conocidas por un experto ordinario en este campo.

Las formas sólidas de la invención y otros agentes contra el cáncer se pueden administrar en la máxima dosificación clínica recomendada, o en dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la invención se pueden variar para obtener una respuesta terapéutica deseada, dependiendo de la vía de administración, de la severidad de la enfermedad, y de la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas, o como una sola forma de dosificación conteniendo a ambos agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas, las cuales se pueden dar al mismo tiempo o en diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos se pueden dar como una sola composición.

Los anti-estrógenos, tales como tamoxifeno, inhiben el crecimiento de cáncer de mama a través de la inducción del paro del ciclo celular, que requiere de la acción del inhibidor del ciclo celular

p27Kip. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la senda de cinasa Ras-Raf-MAP altera el estado de fosforilación de p27Kip, de tal manera que se atenúa su actividad inhibidora en el paro del ciclo celular, contribuyendo de esta manera a la resistencia anti-estrógenos (Donovan y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 276: 40888, 2001). Como es reportado por Donovan y colaboradores, la inhibición de la señalización de MAPK a través del tratamiento con el inhibidor de MEK cambió el estado de fosforilación de p27 en las líneas celulares de cáncer de mama refractarias a hormonas, y al hacerlo de esta manera, se restableció la sensibilidad a hormonas. De conformidad con lo anterior, en un aspecto, se puede utilizar cualquiera de las formas sólidas descritas en la presente, en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como los cánceres de mama y de próstata, para revertir la resistencia a hormonas que se ve comúnmente en estos cánceres, con los agentes contra el cáncer convencionales.

En los cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), la translocalización cromosómica es responsable de la cinasa de tirosina BCR-ABl constitutivamente activada. Los pacientes afligidos responden a Gleevec, un inhibidor de cinasa de tirosina de moléculas pequeñas, como resultado de la inhibición de la actividad de la cinasa Abl. Sin embargo, muchos pacientes con la enfermedad en etapa avanzada responden al Gleevec inicialmente, pero luego tienen recurrencia posteriormente, debido a las mutaciones que confieren resistencia en el dominio de cinasa Abl.

Los estudios *in vitro* han demostrado que BCR-Abl emplea la senda de cinasa Raf para provocar sus efectos. En adición, la inhibición de más de una cinasa en la misma senda proporciona una protección adicional contra las mutaciones que confieren resistencia. De conformidad con lo anterior, en otro aspecto de la invención, se puede utilizar cualquiera de las formas sólidas descritas en la presente, en combinación con cuando menos un agente adicional, tal como Gleevec, en el tratamiento de los cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (CML), para revertir o prevenir la resistencia al cuando menos un agente adicional.

Con el objeto de que se pueda entender de una manera más eficiente la invención que se da a conocer en la presente, en seguida se proporcionan ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos solamente y no deben interpretarse para limitar la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de la Forma A

Método 1

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (753 miligramos) se suspendió en 17 mililitros de una mezcla del 46 por ciento de ácido acético y el 54 por ciento de agua. La mezcla resultante se enfrió desde 85°C hasta 24°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se

filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante cuando menos 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 1, 17, y 33).

Método 2

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (649 miligramos) se disolvió en 10 mililitros de acetonitrilo. La mezcla resultante se enfrió desde 85°C hasta 24°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma A.

Método 3

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (200 miligramos) se suspendió en 2 mililitros de acetato de etilo y se agitó a 25°C durante 7 días. Los sólidos se filtraron, se lavaron con cloruro de metileno, y se secaron al aire durante 24 horas. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma A.

Método 4

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (200 miligramos) se suspendió en 2 mililitros de una mezcla del 75 por ciento de acetato de etilo y el 25 por ciento de cloruro de metileno, y se agitó a 25°C durante 7 días. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante 24 horas. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma A.

Ejemplo 2

Preparación de la Forma B

Método 1

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (1 gramo) se disolvió en 10 mililitros de acetato de etilo mediante calentamiento. La mezcla resultante se enfrió desde 65°C hasta 4°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante cuando menos 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 2, 18, y 34).

Método 2

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-

iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (652 miligramos) se disolvió en 4.5 mililitros de acetona. La mezcla resultante se enfrió desde 65°C hasta 4°C, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma B.

Método 3

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (652 miligramos) se disolvió en 4.5 mililitros de acetona. La mezcla resultante se enfrió desde 24°C hasta 4°C, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante 24 horas. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma B.

Método 4

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (499 miligramos) se disolvió en 5 mililitros de acetato de etilo mediante calentamiento. La mezcla resultante se enfrió desde 24°C hasta 4°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire

durante 24 horas. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma B.

Método 5

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (904 miligramos) se disolvió en 6 mililitros de 2-butanona mediante calentamiento. La mezcla resultante se enfrió desde 30°C hasta 0°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 0°C durante 60 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma B.

Ejemplo 3

Preparación de la Forma C

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (177 miligramos) se disolvió en 18 mililitros de hexano. La mezcla resultante se enfrió desde 65°C hasta 4°C, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 3, 19, y

35).

Ejemplo 4

Preparación de la Forma D

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (182 miligramos) se suspendió en 15 mililitros de tolueno. La mezcla resultante se enfrió desde 85°C hasta 4°C, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 4, 20, y 36).

Ejemplo 5

Preparación de la Forma E

Véase el Ejemplo 17.

El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 5, 21, y 37).

Ejemplo 6

Preparación de la Forma F

Método 1

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (300 miligramos) se calentó al máximo índice de calentamiento del horno en un matraz de fondo redondo a 215°C que se mantuvo durante 15

minutos. Entonces la muestra se enfrió gradualmente al máximo índice de enfriamiento del horno (Horno de Convección Mecánica Lindberg/Blue M, +260°C). El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 6, 22, y 38).

Método 2

El producto a partir del Método 1 se agregó a 1 mililitro de acetato de etilo para formar una suspensión a 30°C. La mezcla se colocó en un refrigerador (4°C) durante la noche. Entonces el sobrenadante se aspiró, y el producto cristalino se secó en un horno al vacío a 50°C durante 40 minutos. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma F.

Ejemplo 7

Preparación de la Forma G

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (930 miligramos) se disolvió en 4 mililitros de tetrahidrofurano (THF) mediante calentamiento. La mezcla resultante se enfrió desde 30°C hasta 0°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 0°C durante 60 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis

termogravimétrico (véanse las Figuras 7, 23, y 39).

Ejemplo 8

Preparación de la Forma H

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (853.28 miligramos) se disolvió en 12 mililitros de etanol mediante calentamiento. La mezcla resultante se enfrió desde 85°C hasta 4°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 8, 24, y 40).

Ejemplo 9

Preparación de la Forma I

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (506 miligramos) se disolvió en 15 mililitros de dioxano mediante calentamiento. La mezcla resultante se enfrió desde 30°C hasta 0°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 0°C durante 60 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró que era consistente con la Forma I.

El filtrado a partir de lo anterior se dejó secar al aire durante 4 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo

de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 9, 25, y 41) y se encontró consistente con la Forma I.

Ejemplo 10

Preparación de la Forma J

Método 1

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (840 miligramos) se disolvió en 2.5 mililitros de dimetil-acetamida. La mezcla resultante se enfrió desde 85°C hasta 4°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron en un horno a 50°C durante 24 horas. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 10, 26, y 42).

El filtrado se dejó secar al aire durante 4 días. El sólido resultante se encontró consistente con la Forma J.

Método 2

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (929 miligramos) se disolvió en 3 mililitros de N-metil-pirrolidinona. La mezcla resultante se enfrió desde 30°C hasta 0°C durante 24 horas, y entonces se mantuvo a 0°C durante 60 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de

exploración diferencial, y análisis termogravimétrico, y se encontró consistente con la Forma J.

Ejemplo 11

Preparación de la Forma K

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (758 miligramos) se disolvió en 6 mililitros de metanol. La mezcla resultante se enfrió desde 65°C hasta 4°C, y entonces se mantuvo a 4°C durante 24 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron al aire durante 2 días. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 11, 27, y 43).

Ejemplo 12

Preparación de la Forma L

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (830 miligramos) se disolvió en 2.95 mililitros de trietil-amina al 20 por ciento en tetrahidrofurano. El material se extrajo de la solución poco después de entrar. La muestra se equilibró a 40°C durante 2 horas, entonces se enfrió a 0°C en 400 minutos, y se cicló entre 0°C y 20°C durante 7 días; 120 minutos a 0°C, 10 minutos hasta 20°C, 120 minutos a 20°C, 200 minutos hasta 0°C. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y

análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 12, 28, y 44).

Ejemplo 13

Preparación de la Forma M

La 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina (705 miligramos) se suspendió en 9 mililitros de trietil-amina al 20 por ciento en acetato de etilo. La muestra se equilibró a 40°C durante 2 horas, entonces se enfrió a 0°C en 400 minutos, y se cicló entre 0°C y 20°C durante 7 días; 120 minutos a 0°C, 10 minutos hasta 20°C, 120 minutos a 20°C, 200 minutos hasta 0°C. Los sólidos se filtraron y se secaron al aire. El producto cristalino se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 13, 29, y 45).

Ejemplo 14

Preparación de la Forma N

Un exceso de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina se equilibró en propilenglicol. La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y entonces se dejó reposar a temperatura ambiente sin agitación durante un día adicional. Entonces la muestra se centrifugó, el sobrenadante se aspiró, y los gránulos se lavaron con aproximadamente 50 mililitros de agua. El sólido resultante se dejó secar al aire durante un día. El producto se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de

exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 14, 30, y 46).

Ejemplo 15

Preparación de la Forma O

El filtrado a partir de Ejemplo 11 se dejó secar al aire durante 4 días. El producto se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 15, 31, y 47).

Ejemplo 16

Preparación de la Forma P

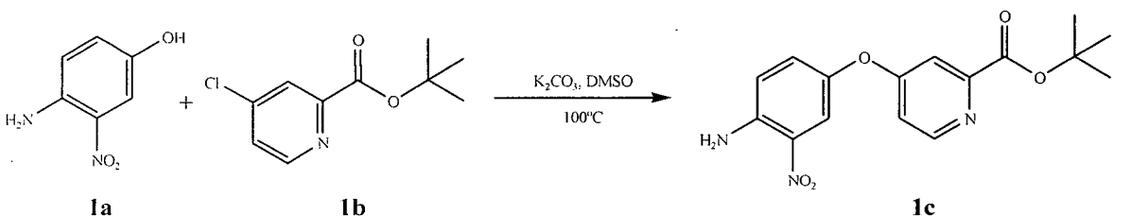
El filtrado a partir de Ejemplo 12 se dejó secar al aire durante 4 días. El producto se analizó mediante difracción en polvo de rayos-X, calorimetría de exploración diferencial, y análisis termogravimétrico (véanse las Figuras 16, 32, y 48).

Ejemplo 17

Preparación de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina

Método A

Paso 1

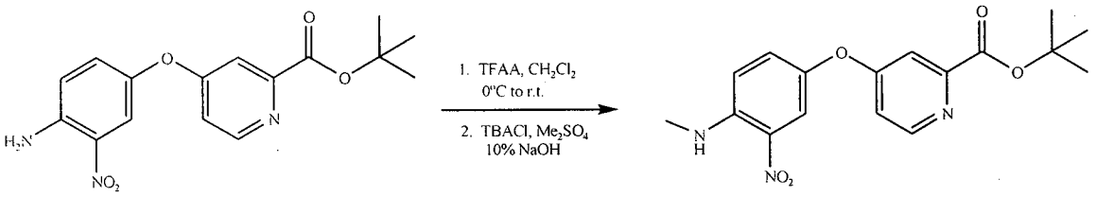


1a **1b** **1c**

Un matraz de tres cuellos de 500 mililitros se adaptó con un

agitador mecánico, y se cargó con K_2CO_3 (4.15 gramos, 30 milimoles). El recipiente se selló, se evacuó, y se secó con flama. El aparato se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se purgó con argón. Al matraz de la reacción se le agregó el 4-amino-3-nitro-fenol **1a** (3.08 gramos, 20 milimoles), el 4-cloropiridin-2-carboxilato de butilo terciario **1b** (5.2 gramos, 24 milimoles), y sulfóxido de dimetilo seco (DMSO) (30 mililitros). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a 100°C durante aproximadamente 14 horas. La reacción se vertió sobre un regulador de fosfato helado (pH = 7), y el matraz de la reacción se enjuagó bien con metil-terbutil-éter (MTBE) y agua. La mezcla bifásica combinada se filtró a través de Celite (cojín de >2 centímetros). Las capas se dividieron y se separaron, y la fase acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (100 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mililitros, 5 veces), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron. El residuo crudo se adsorbió sobre SiO_2, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (4:1, 2:1, 1:1 de hexanos/EtOAc) para proporcionar 4.92 gramos (14.9 milimoles, rendimiento del 74 por ciento) del **1c** como un sólido color amarillo-café. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J* = 2.8, 5.8, Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 6.15 (br s, 2 H), 1.62 (s, 9 H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 164.0, 151.8, 151.5, 143.4, 143.2, 131.5, 129.8, 121.0, 118.0, 114.2, 113.1, 83.0, 28.4; p.f. 163-166°C.

Paso 2

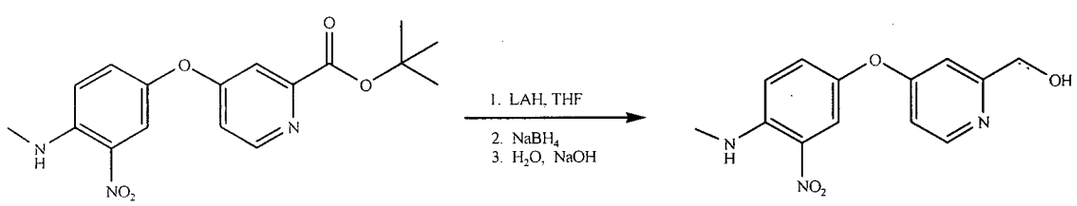


1c **1d**

A una solución del **1c** (5.62 gramos, 17 milimoles) en CH_2Cl_2 (85 mililitros) a 0°C se le agregó TFAA (2.4 mililitros, 3.6 gramos, 17 milimoles). Entonces se removió el baño de enfriamiento, y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C, y se le agregaron TBACl (2.5 gramos, 8.5 milimoles), Me_2SO_4 (3.2 mililitros, 4.3 g 34 milimoles), y NaOH al 10 por ciento (34 mililitros). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, y las capas resultantes se dividieron y se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mililitros, 2 veces), se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron. El residuo crudo se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 de hexanos/EtOAc), para dar 4.5 gramos (13.0 milimoles, 76 por ciento) del **1d** como un sólido color amarillo-naranja. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (br d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.25 (app dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 3.04 (d, *J* = 4.9 Hz, 3 H), 1.59 (s, 9 H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 164.1, 151.5, 144.7, 142.1, 130.4,

118.8, 115.5, 114.1, 112.9, 82.9, 30.4, 28.5; p.f. 187-189°C.

Paso 3

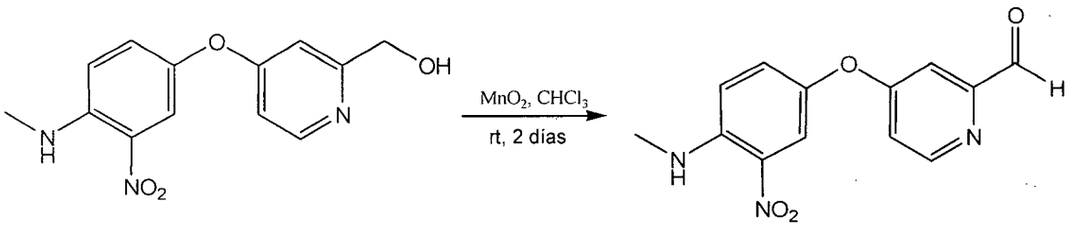


1d **1e**

Un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 500 mililitros, secado con flama, purgado con N_2 se cargó con LAH (3.0 gramos, 75 milimoles) y tetrahidrofurano seco (240 mililitros). La suspensión resultante se enfrió a 0°C, y se agregó lentamente el **1d** (20.7 gramos, 60 milimoles), mientras que se mantenía la temperatura de reacción interna debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó $NaBH_4$ (2.27 gramos, 60 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. Después de que se juzgó que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se trató con la adición por goteo sucesiva de agua (3 mililitros), NaOH al 15 por ciento (3 mililitros), y agua (9 mililitros). La mezcla resultante se filtró a través de Celite, y los sólidos restantes se lavaron con EtOAc y metanol. Las porciones orgánicas combinadas se evaporaron, y el residuo crudo resultante se adsorbió sobre SiO_2 y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (97:3 de CH_2Cl_2/MeOH)

para proporcionar 7.63 gramos (27.7 milimoles, 46 por ciento) de un sólido color rojo-naranja como el **1e**. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.07 (d, *J* = 5.23 Hz, 3 H).

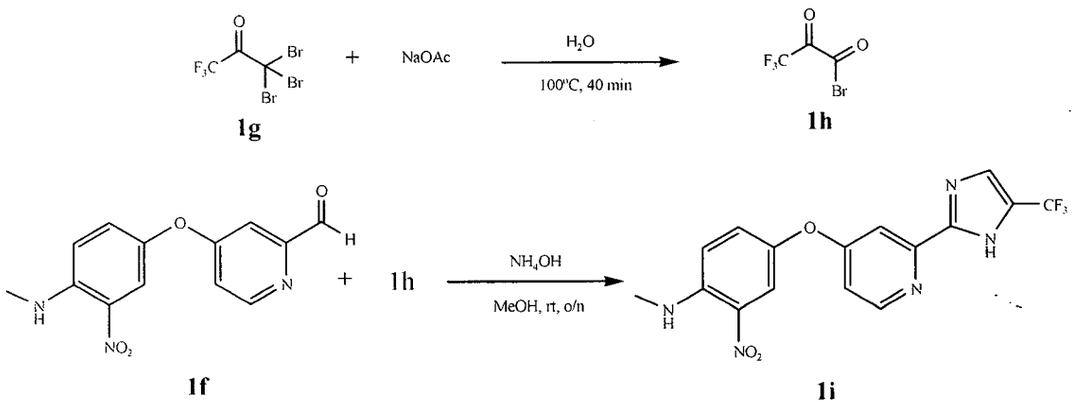
Paso 4



1e **1f**

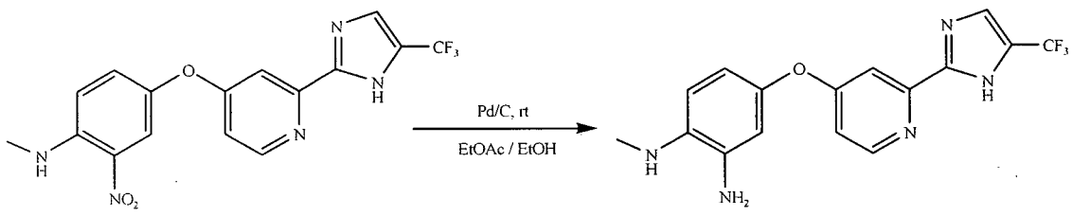
Un matraz de fondo redondo, de 100 mililitros, se cargó con el **1e** (1.38 gramos, 5.0 milimoles), MnO_2 (6.52 gramos, 75 milimoles), y $CHCl_3$ (20 mililitros). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y los sólidos restantes se lavaron sucesivamente con $CHCl_3$ y EtOH. Las porciones orgánicas combinadas se evaporaron, se adsorbieron sobre gel de sílice, y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea (98:2 de CH_2Cl_2/MeOH) para dar 790 miligramos (2.89 milimoles, 58 por ciento) de un sólido color naranja como el **1f.** ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.01 (s, 1 H), 8.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 2.48 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 2.47, 5.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 3.08 (d, *J* = 5.23 Hz, 3 H).

Paso 5



Se agregó 1 gramo de cetona (Lancaster, 25.75 mililitros, 136.5 milimoles) a una solución de acetato de sodio (NaOAc) (22.4 gramos, 273 milimoles) en H_2O (60 mililitros), y la solución resultante se calentó a 100°C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución del **1h** se agregó a una suspensión del **1f** (25 gramos, 91 milimoles) en NH_4OH (150 mililitros) y metanol (450 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (95:5 de CH_2Cl_2/MeOH) mostró el consumo completo del **1f**. El producto crudo se concentró hasta tener una pasta acuosa, y se dividió con Na_2CO_3 saturado y CH_2Cl_2. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, y se concentraron para dar 31.6 gramos del **1i** (83 milimoles) como un sólido color naranja (rendimiento del 91 por ciento). No se requirió mayor purificación.

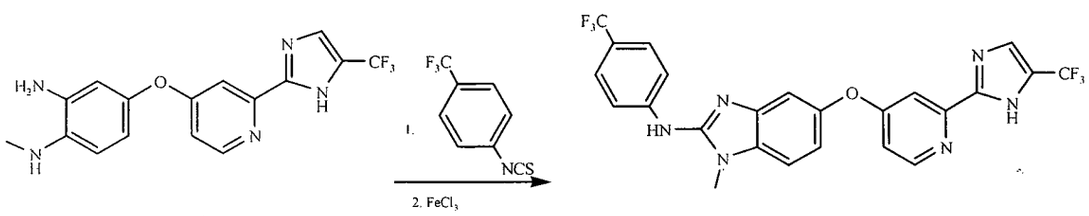
Paso 6



1i **1j**

Una pasta del **1i** (45.76 gramos, 120 milimoles) en metanol (220 mililitros) y EtOAc (200 mililitros) se salpicó con N_2 durante 20 minutos, y entonces se cargó con una suspensión de Pd/C al 10 por ciento (12.77 gramos, 120 milimoles) en metanol (60 mililitros). La reacción se purgó con H_2 y se mantuvo bajo una atmósfera de H_2 durante 2 días. La reacción se filtró a través de un cojín de Celite y los sólidos recolectados se lavaron sucesivamente con metanol y EtOAc. Los filtrados orgánicos combinados se evaporaron, y el sólido resultante se destiló azeotrópicamente con CH_2Cl_2 y se secó durante la noche, al vacío, para dar 40.17 gramos (115 milimoles) del **1j** como un polvo bronceado (rendimiento del 96 por ciento). LCMS *m/z* 336.1 (MH^+), t_R = 1.81 minutos.

Paso 7



1j **I**

Se agregó isotiocianato de 4-(trifluoro-metil)-fenilo (23.37 gramos, 115 milimoles) a una solución en agitación del **1j** (40.17 gramos, 115 milimoles) en metanol (460 mililitros) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se juzgó que la reacción estaba completa, se agregó una solución de $FeCl_3$ (20.52 gramos, 126.5 milimoles) en metanol (50 mililitros) a la reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se agregó a un embudo de separación de 3 litros conteniendo EtOAc (750 mililitros) y agua (750 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (se guardó la fase acuosa). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, agua, y salmuera, entonces se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron. La fase acuosa guardada se hizo básica (pH = 10) mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3, y la pasta acuosa resultante se agregó a un embudo de separación de 3 litros conteniendo EtOAc (500 mililitros). La mezcla se agitó, y la emulsión resultante se filtró a través de de un papel filtro, y entonces se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, entonces se secaron ($MgSO_4$), se agregaron al material anteriormente extraído, y se concentraron. El producto combinado se trituró con CH_2Cl_2 (500 mililitros), se adsorbió sobre SiO_2, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea. Una trituración final del

material con CH_2Cl_2 produjo el compuesto de la fórmula I como un sólido blanco puro. LCMS *m/z* 519.1 (MH+); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (app d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 2.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H); LCMS *m/z* = 519.0, t_R = 2.57 minutos (MH^+); Análisis calculado para $C_{24}H_{16}F_6N_6O$: C 55.6, H 3.11, N 16.21; Encontrado: C 55.81, H 3.43, N 16.42; p.f.: 217 – 220°C (descomposición).

Método B

Se agregó 1,1-dibromo-3,3,3-trifluro-acetona a una solución acuosa de acetato de sodio. La mezcla se calentó hasta verificarse como completa mediante GC. Entonces la mezcla de reacción se enfrió y se agregó a una solución en etanol/acetato de etilo de 4-(4-metil-amino-3-nitro-fenol)-piridin-2-carbaldehído. Después de que se terminó la adición, se agregó hidróxido de amonio, y la mezcla de reacción se calentó hasta que la reacción se verificó como completa mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió, y el producto se filtró y se lavó con agua. El sólido amarillo (**3**) entonces se secó al vacío hasta obtener un peso constante.

Una solución acuosa de ditionita de sodio ($Na_2S_2O_4$) y carbonato de sodio (Na_2CO_3) se agregó en porciones a una suspensión agitada del 3 en etanol. Después de completarse la adición de $Na_2S_2O_4$ y Na_2CO_3, la mezcla de reacción se agitó hasta considerarse completa mediante HPLC. Entonces se agregó agua a

la mezcla de reacción y se enfrió. El producto se filtró y se lavó con agua. El sólido amarillo (**4**) entonces se secó al vacío hasta obtener un peso constante.

Se agregó el isotiocianato de 4-trifluoro-metil-fenilo (**5**) a una suspensión agitada del **4** en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó hasta considerarse completa mediante HPLC y entonces se filtró. El filtrado se trató con *N*,*N*-di-isopropil-etil-amina y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolinio (DMC) hasta completarse la adición de la *N*,*N*-di-isopropil-etil-amina y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil-imidazolinio. La mezcla de reacción se calentó hasta considerarse completa mediante HPLC, y se filtró a través de un filtro de 0.2 micras. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y entonces se enfrió. El compuesto del título se filtró y se lavó con una solución de acetonitrilo/agua, y se secó al vacío hasta obtener un peso constante. El producto se disolvió en una cantidad suficiente de etanol a reflujo, para lograr una solución homogénea. El compuesto del título se cristalizó de la solución mediante la remoción del etanol por destilación. Después de la destilación del etanol, la pasta acuosa resultante se trató con agua y la solución se enfrió. El producto sólido se filtró, se lavó con etanol/agua, y se secó al vacío hasta tener un peso constante, para dar el producto del compuesto del título como un sólido grisáceo a amarillo/café.

Ejemplo 18

Recolección de Datos de Difracción en Polvo de Rayos-X

Los análisis de difracción en polvo de rayos-X se llevaron a

cabo utilizando un difractómetro de polvo de rayos-X Shimadzu XRD-6000 utilizando radiación de Cu Kα. El instrumento se equipó con un tubo de rayos-X de foco largo fino. El voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y de dispersión se establecieron en 1°, y la ranura de recepción se estableció en 0.15 milímetros. La radiación difractada se detectó mediante un detector de cintilación de NaI. Se utilizó un barrido continuo de θ-2θ a 3°/minuto (0.4 segundos/paso de 0.02°), desde 2.5° hasta 40° 2θ. Se analizó un estándar de silicio para verificar la alineación del instrumento. Los datos se recolectaron y se analizaron utilizando XRD-6000 versión 4.1.

Ejemplo 19

Recolección de Datos Térmicos

Los análisis térmicos para la calorimetría de exploración diferencial (DSC) (TQ1000, TA Instruments) y el análisis termogravimétrico (TGA) (TQ500, TA Instruments) se condujeron ambos a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto, bajo un flujo inerte de gas de nitrógeno a 40 mililitros/minuto.

Ejemplo 20

Ensayo de Filtración de Raf/Mek

Reguladores

Regulador de ensayo: Tris 50 mM, pH de 7.5, $MgCl_2$ 15 mM, EDTA 0.1 mM, DTT 1 mM.

Regulador de lavado: Hepes 25 mM, pH de 7.4, pirofosfato de sodio 50 mM, NaCl 500 mM.

Reactivo de paro: EDTA 30 mM.

Materiales

Raf, activa: Upstate Biotech #14-352.

Mek, inactiva: Upstate Biotech #14-205.

^{33}P-ATP: NEN Perkin Elmer #NEG 602 h.

Placas de ensayo de 96 pozos: Placas de polipropileno de fondo en U Falcon #35-1190.

Aparato de filtro: Millipore #MAVM 096 OR.

Placas de filtración de 96 pozos: Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB.

Fluido de cintilación: Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439.

Condiciones de ensayo

Raf aproximadamente 120 pM.

Mek aproximadamente 60 nM.

^{33}P-ATP 100 nM.

Tiempo de reacción de 45 a 60 minutos a temperatura ambiente.

Protocolo de Ensayo

Se combinan Raf y Mek a concentraciones finales de 2X en regulador de ensayo (Tris 50 mM, pH de 7.5, $MgCl_2$ 15 mM, EDTA 0.1 mM y DTT 1 mM), y se dosificaron 15 microlitros por pozo en placas de ensayo de polipropileno (placas de ensayo de 96 pozos de polipropileno de fondo en U Falcon #35-1190. Los niveles del fondo se determinan en los pozos que contienen Mek y sulfóxido de dimetilo sin Raf.

A los pozos que contienen Raf/Mek se les agregan 3 microlitros de 10X de un compuesto de prueba inhibidor de cinasa raf diluido en

sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento. La reacción de la actividad de cinasa raf se inicia mediante la adición de 12 microlitros por pozo de 2.5X ^{33}P-ATP diluido en regulador de ensayo. Después de 45 a 60 minutos, las reacciones se detienen con la adición de 70 microlitros de reactivo de paro (EDTA 30 mM). Las placas de filtración se humedecen previamente durante 5 minutos con etanol al 70 por ciento, y entonces se enjuagan mediante filtración con regulador de lavado. Las muestras (90 microlitros) de los pozos de reacción se transfieren entonces a las placas de filtración. Las placas de filtración se lavan 6 veces con regulador de lavado utilizando un aparato de filtración Millipore. Las placas se secan, y se agregan 100 microlitros por pozo de fluido de cintilación (Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439). Entonces se determina la CPM utilizando un lector Wallac Microbeta 1450.

Varias modificaciones de la invención, en adición a las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica, a partir de la descripción anterior. Se pretende que tales modificaciones también caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente, y literatura de revistas, citadas en la presente solicitud, se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida (Forma A) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.0°, aproximadamente 17.0°, aproximadamente 18.4°, y aproximadamente 25.3°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de este pico a aproximadamente 9.0°.

2. La forma sólida de la reivindicación 1, en donde este patrón además no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 14.5° a aproximadamente 16.0°.

3. La forma sólida de la reivindicación 1, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.1°, aproximadamente 14.1°, o aproximadamente 18.7°.

4. La forma sólida de la reivindicación 1, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 19.5°, aproximadamente 21.8°, aproximadamente 21.0°, aproximadamente 22.7°, aproximadamente 27.0°, o aproximadamente 28.0°.

5. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

6. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende endotermias a aproximadamente 130°C y aproximadamente 170°C.

7. La forma sólida de la reivindicación 1, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 17.

8. La forma sólida de la reivindicación 1, la cual es un hidrato.

9. La forma sólida de la reivindicación 8, la cual es un monohidrato.

10. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 1, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende un solvente orgánico y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en la presencia de agua.

11. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 10.

12. Una forma sólida (Forma B) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 8.7°, aproximadamente 12.2°, aproximadamente 13.6°, aproximadamente 17.9°, y aproximadamente

24.5°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de este pico a aproximadamente 8.7°.

13. La forma sólida de la reivindicación 12, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 16.3°, aproximadamente 19.2°, o aproximadamente 20.6°.

14. La forma sólida de la reivindicación 12, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.8°, aproximadamente 26.0°, aproximadamente 28.2°, o aproximadamente 30.2°.

15. La forma sólida de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

16. La forma sólida de la reivindicación 12, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 210°C.

17. La forma sólida de la reivindicación 12, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 18.

18. La forma sólida de la reivindicación 12, la cual es un anhidrato o no está solvatada.

19. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 12, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende un solvente orgánico y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-

(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

20. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 19.

21. Una forma sólida (Forma C) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.7°, aproximadamente 7.6°, aproximadamente 9.2°, aproximadamente 9.6°, y aproximadamente 15.3°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 9.8° a aproximadamente 11.0°.

22. La forma sólida de la reivindicación 21, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 14.6°, aproximadamente 17.6°, aproximadamente 18.8°, aproximadamente 19.4°, o aproximadamente 20.2°.

23. La forma sólida de la reivindicación 21, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.8°, aproximadamente 21.7°, aproximadamente 23.5°, aproximadamente 24.0°, aproximadamente 26.1°, aproximadamente 27.5°, aproximadamente 29.1°, o aproximadamente 30.5°.

24. La forma sólida de la reivindicación 21, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

25. La forma sólida de la reivindicación 21, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 183°C.

26. La forma sólida de la reivindicación 21, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 19.

27. La forma sólida de la reivindicación 21, la cual está hidratada o solvatada.

28. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 21, el cual comprende suspender la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en un solvente de hidrocarburo alifático, o precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende un solvente de hidrocarburo alifático y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

29. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 28.

30. Una forma sólida (Forma D) de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.5° y aproximadamente 11.6°.

31. La forma sólida de la reivindicación 30, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en

términos de 2θ, a aproximadamente 7.5°, aproximadamente 9.3°, aproximadamente 14.8°, aproximadamente 15.5°, aproximadamente 17.4°. o aproximadamente 18.0°.

32. La forma sólida de la reivindicación 30, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 18.8°, aproximadamente 19.6°, aproximadamente 20.3°, aproximadamente 22.3°, aproximadamente 23.5°, aproximadamente 24.4°, aproximadamente 25.4°, aproximadamente 26.0°, o aproximadamente 27.7°.

33. La forma sólida de la reivindicación 30, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

34. La forma sólida de la reivindicación 30, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 184°C.

35. La forma sólida de la reivindicación 30, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 20.

36. La forma sólida de la reivindicación 30, la cual está hidratada o solvatada.

37. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 30, el cual comprende suspender la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en un solvente de hidrocarburo aromático, o precipitar esta forma sólida a partir de una solución que

comprende un solvente de hidrocarburo aromático y 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina.

38. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 37.

39. Una forma sólida (Forma E) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7.5° y aproximadamente 10.6°.

40. La forma sólida de la reivindicación 39, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.8°, aproximadamente 9.8°, aproximadamente 10.6°, o aproximadamente 16.0°.

41. La forma sólida de la reivindicación 39, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 17.4°, aproximadamente 18.6°, aproximadamente 19.3°, aproximadamente 22.5°, aproximadamente 23.5°, aproximadamente 24.8°, o aproximadamente 25.8°.

42. La forma sólida de la reivindicación 39, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

43. La forma sólida de la reivindicación 39, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que

comprende endotermias a aproximadamente 179°C y aproximadamente 186°C.

44. La forma sólida de la reivindicación 39, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 21.

45. La forma sólida de la reivindicación 39, la cual es un anhidrato o no está solvatada.

46. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 30, el cual comprende precipitar un sólido a partir de una solución que comprende la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y un alcohol, y secar el sólido al vacío para proporcionar esta forma sólida.

47. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 46.

48. Una forma sólida (Forma F) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 5.8° y aproximadamente 19.6°.

49. La forma sólida de la reivindicación 48, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 15.8°, aproximadamente 16.8°, aproximadamente 17.5°, aproximadamente 18.2°, o aproximadamente 18.8°.

50. La forma sólida de la reivindicación 48, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.3°, aproximadamente 21.7°, aproximadamente 22.7°, aproximadamente 23.0°, aproximadamente 24.3°, aproximadamente 25.7°, aproximadamente 27.9°, o aproximadamente 29.5°.

51. La forma sólida de la reivindicación 48, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

52. La forma sólida de la reivindicación 48, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 22.

53. La forma sólida de la reivindicación 48, la cual es un anhidrato o no está solvatada.

54. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 48, el cual comprende calentar la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina a una temperatura de aproximadamente 200°C a 230°C, seguido por enfriamiento.

55. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 54.

56. Una forma sólida (Forma G) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en

la Figura 7.

57. La forma sólida de la reivindicación 56, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 228°C.

58. La forma sólida de la reivindicación 57, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 23.

59. La forma sólida de la reivindicación 48, la cual es amorfa o nanocristalina.

60. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 48, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y tetrahidrofurano.

61. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 60.

62. Una forma sólida (Forma H) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.6°, aproximadamente 13.8°, y aproximadamente 12.2°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ menores de aproximadamente 9.0°.

63. La forma sólida de la reivindicación 62, en donde este

patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 11.5°, aproximadamente 11.8°, aproximadamente 15.8°, aproximadamente 16.7°, o aproximadamente 19.2°.

64. La forma sólida de la reivindicación 62, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.7°, aproximadamente 21.8°, aproximadamente 22.2°, aproximadamente 22.6°, aproximadamente 24.3°, aproximadamente 24.9°, aproximadamente 25.6°, aproximadamente 28.0°, aproximadamente 29.9°, aproximadamente 32.9°, o aproximadamente 35.1°.

65. La forma sólida de la reivindicación 62, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

66. La forma sólida de la reivindicación 62, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 159°C.

67. La forma sólida de la reivindicación 62, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 24.

68. La forma sólida de la reivindicación 48, la cual está hidratada o solvatada.

69. La forma sólida de la reivindicación 48, la cual es un solvato de etanol.

70. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la

reivindicación 62, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y etanol.

71. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 70.

72. Una forma sólida (Forma I) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 11.1° y aproximadamente 32.4°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 12.5° a aproximadamente 14.5°.

73. La forma sólida de la reivindicación 72, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.1°, aproximadamente 15.3°, aproximadamente 17.1°, aproximadamente 18.9°, o aproximadamente 19.5°.

74. La forma sólida de la reivindicación 75, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.5°, aproximadamente 21.9°, aproximadamente 22.1°, aproximadamente 24.3°, aproximadamente 26.3°, o aproximadamente 27.9°.

75. La forma sólida de la reivindicación 72, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se

muestra en la Figura 9.

76. La forma sólida de la reivindicación 72, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 232°C.

77. La forma sólida de la reivindicación 72, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 25.

78. La forma sólida de la reivindicación 72, la cual está hidratada o solvatada.

79. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 72, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y dioxano.

80. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 79.

81. Una forma sólida (Forma J) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7.1°, aproximadamente 14.2°, y aproximadamente 29.5°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de aproximadamente 11.0° a aproximadamente 12.5°.

82. La forma sólida de la reivindicación 81, en donde este

patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 10.5°, aproximadamente 12.9°, aproximadamente 17.8°, aproximadamente 18.7°, o aproximadamente 20.0°.

83. La forma sólida de la reivindicación 81, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.9°, aproximadamente 23.4°, aproximadamente 23.9°, aproximadamente 25.2°, aproximadamente 26.3°, aproximadamente 31.7°, aproximadamente 33.3°, o aproximadamente 36.0°.

84. La forma sólida de la reivindicación 81, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

85. La forma sólida de la reivindicación 81, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 195°C a aproximadamente 205°C.

86. La forma sólida de la reivindicación 81, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 26.

87. La forma sólida de la reivindicación 81, la cual está hidratada o solvatada.

88. La forma sólida de la reivindicación 81, la cual es un solvato de N-metil-pirrolidinona.

89. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la

reivindicación 81, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en N-metil-pirrolidinona.

90. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 89.

91. Una forma sólida (Forma K) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 6.4°, aproximadamente 10.6°, y aproximadamente 19.7°.

92. La forma sólida de la reivindicación 91, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.7°, aproximadamente 14.5°, aproximadamente 15.2°, o aproximadamente 17.4°.

93. La forma sólida de la reivindicación 91, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.3°, aproximadamente 24.7°, aproximadamente 28.6°, o aproximadamente 29.6°.

94. La forma sólida de la reivindicación 91, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

95. La forma sólida de la reivindicación 91, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que

comprende una endotermia a aproximadamente 192°C.

96. La forma sólida de la reivindicación 91, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 27.

97. La forma sólida de la reivindicación 91, la cual es un anhidrato o no está solvatada.

98. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 91, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y metanol.

99. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 98.

100. Una forma sólida (Forma L) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9.1°, aproximadamente 10.1°, aproximadamente 11.1°, y aproximadamente 12.0°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de aproximadamente 8.5°.

101. La forma sólida de la reivindicación 100, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 14.9°, aproximadamente 16.1°, aproximadamente 17.2°, aproximadamente 18.3°, o aproximadamente

19.0°.

102. La forma sólida de la reivindicación 100, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 20.3°, aproximadamente 21.2°, aproximadamente 22.2°, aproximadamente 23.3°, aproximadamente 24.0°, aproximadamente 25.8°, aproximadamente 27.5°, aproximadamente 28.1°, o aproximadamente 30.2°.

103. La forma sólida de la reivindicación 100, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

104. La forma sólida de la reivindicación 100, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 212°C.

105. La forma sólida de la reivindicación 100, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 28.

106. La forma sólida de la reivindicación 100, la cual está hidratada o solvatada.

107. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 100, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, una trialquil-amina, y tetrahidrofurano.

108. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 107.

109. Una forma sólida (Forma M) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 10.4°, aproximadamente 14.7°, y aproximadamente 16.4°.

110. La forma sólida de la reivindicación 109, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.2°, aproximadamente 17.2°, aproximadamente 19.1°, o aproximadamente 19.4°.

111. La forma sólida de la reivindicación 109, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 19.9°, aproximadamente 21.3°, aproximadamente 22.8°, aproximadamente 24.2°, aproximadamente 24.7°, aproximadamente 25.6°, o aproximadamente 26.9°.

112. La forma sólida de la reivindicación 109, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

113. La forma sólida de la reivindicación 109, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 214°C.

114. La forma sólida de la reivindicación 109, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 29.

115. La forma sólida de la reivindicación 109, la cual está

hidratada o solvatada.

116. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 109, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, una trialquil-amina, y acetato de etilo.

117. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 116.

118. Una forma sólida (Forma N) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 10.0°, aproximadamente 15.3°, aproximadamente 16.1°, y aproximadamente 20.1°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ debajo de aproximadamente 7.0°.

119. La forma sólida de la reivindicación 118, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 14.5°, aproximadamente 16.7°, aproximadamente 18.0°, aproximadamente 18.9°, aproximadamente 19.1°, o aproximadamente 20.7°.

120. La forma sólida de la reivindicación 118, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.1°, aproximadamente 23.4°, aproximadamente 24.5°, aproximadamente 25.4°, aproximadamente

27.0°, aproximadamente 28.3°, o aproximadamente 29.8°.

121. La forma sólida de la reivindicación 118, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

122. La forma sólida de la reivindicación 118, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 220°C.

123. La forma sólida de la reivindicación 118, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 30.

124. La forma sólida de la reivindicación 118, la cual está hidratada o solvatada.

125. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 118, el cual comprende suspender la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina en propilenglicol.

126. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 125.

127. Una forma sólida (Forma O) de la 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 12.6°, aproximadamente 17.2°, aproximadamente 25.3°, y aproximadamente 33.1°, en donde este patrón no comprende ningún pico sustancial en valores 2θ de

aproximadamente 23.0° a aproximadamente 24.5°.

128. La forma sólida de la reivindicación 127, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 18.5°, aproximadamente 20.9°, aproximadamente 22.8°, aproximadamente 28.0°, o aproximadamente 30.3°.

129. La forma sólida de la reivindicación 127, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

130. La forma sólida de la reivindicación 127, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 190°C.

131. La forma sólida de la reivindicación 127, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 31.

132. La forma sólida de la reivindicación 127, la cual está hidratada o solvatada.

133. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 127, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina y metanol.

134. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 133.

135. Una forma sólida (Forma P) de la 1-metil-5-(2-(5-

(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos característicos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7.2° y aproximadamente 10.2°.

136. La forma sólida de la reivindicación 135, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 8.4°, aproximadamente 13.7°, aproximadamente 17.0°, o aproximadamente 19.6°.

137. La forma sólida de la reivindicación 135, en donde este patrón además comprende cuando menos un pico característico, en términos de 2θ, a aproximadamente 21.4°, aproximadamente 22.7°, aproximadamente 23.3°, aproximadamente 23.7°, aproximadamente 25.4°, aproximadamente 28.1°, o aproximadamente 31.2°.

138. La forma sólida de la reivindicación 135, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos-X sustancialmente como se muestra en la Figura 16.

139. La forma sólida de la reivindicación 135, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que comprende una endotermia a aproximadamente 212°C.

140. La forma sólida de la reivindicación 135, que tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 32.

141. La forma sólida de la reivindicación 135, la cual está hidratada o solvatada.

142. Un proceso para la preparación de la forma sólida de la reivindicación 135, el cual comprende precipitar esta forma sólida a partir de una solución que comprende 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, trialquil-amina, y tetrahidrofurano.

143. Una forma sólida preparada mediante el proceso de la reivindicación 142.

144. Una composición que comprende una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 143, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

145. Un método para el tratamiento de cáncer en un sujeto humano o animal, el cual comprende administrar al sujeto humano o animal, una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 143, o una composición farmacéutica de la misma.

146. El método de la reivindicación 145, el cual además comprende administrar al sujeto humano o animal, cuando menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.

147. El método de la reivindicación 145, en donde el cuando menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer, se selecciona a partir de irinotecaño, topotecano, gemcitabina, 5-fluoro-uracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides vinca, imatinib, antraciclinas, rituximab, y trastuzumab.

148. El método de la reivindicación 145, en donde el cáncer es

316

melanoma.

149. El método de la reivindicación 145, en donde el cáncer es cáncer de mama o cáncer de próstata.

150. El uso de una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 145, para el tratamiento de cáncer.

151. El uso de una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 143, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

152. Un método para inhibir cuando menos una cinasa de serina/treonina en la senda de señalización de MAPK en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por una cinasa de serina/treonina en la senda de señalización de MAPK en un sujeto, el cual comprende: administrar al sujeto una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 143.

153. El método de la reivindicación 152, en donde la condición biológica se selecciona a partir de melanoma, cáncer papilar de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, y leucemia.

154. Un método para inhibir una cinasa de tirosina receptora en un sujeto, o para el tratamiento de una condición biológica mediada por la cinasa de tirosina receptora en un sujeto, el cual comprende administrar al sujeto una forma sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 143, en donde la cinasa de tirosina receptora se selecciona a partir del grupo que consiste en VEGFR-2, FGFR-3, c-Kit, PDGFR-β, y CSF-1R.

155. El método de la reivindicación 154, en donde la condición biológica se selecciona a partir de leucemia de mastocitos, eritroleucemia, tumores de células germinales, carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumores estromales gastrointestinales, leucemia mielógena aguda, neuroblastoma, melanoma, mieloma múltiple, carcinoma de ovario, y carcinoma de mama.

316

RESUMEN

La presente invención se refiere a las formas sólidas del inhibidor de cinasa Raf de 1-metil-5-(2-(5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-benzo-[d]-imidazol-2-amina, así como a composiciones de las mismas y a la utilización de las mismas.

* * * * *

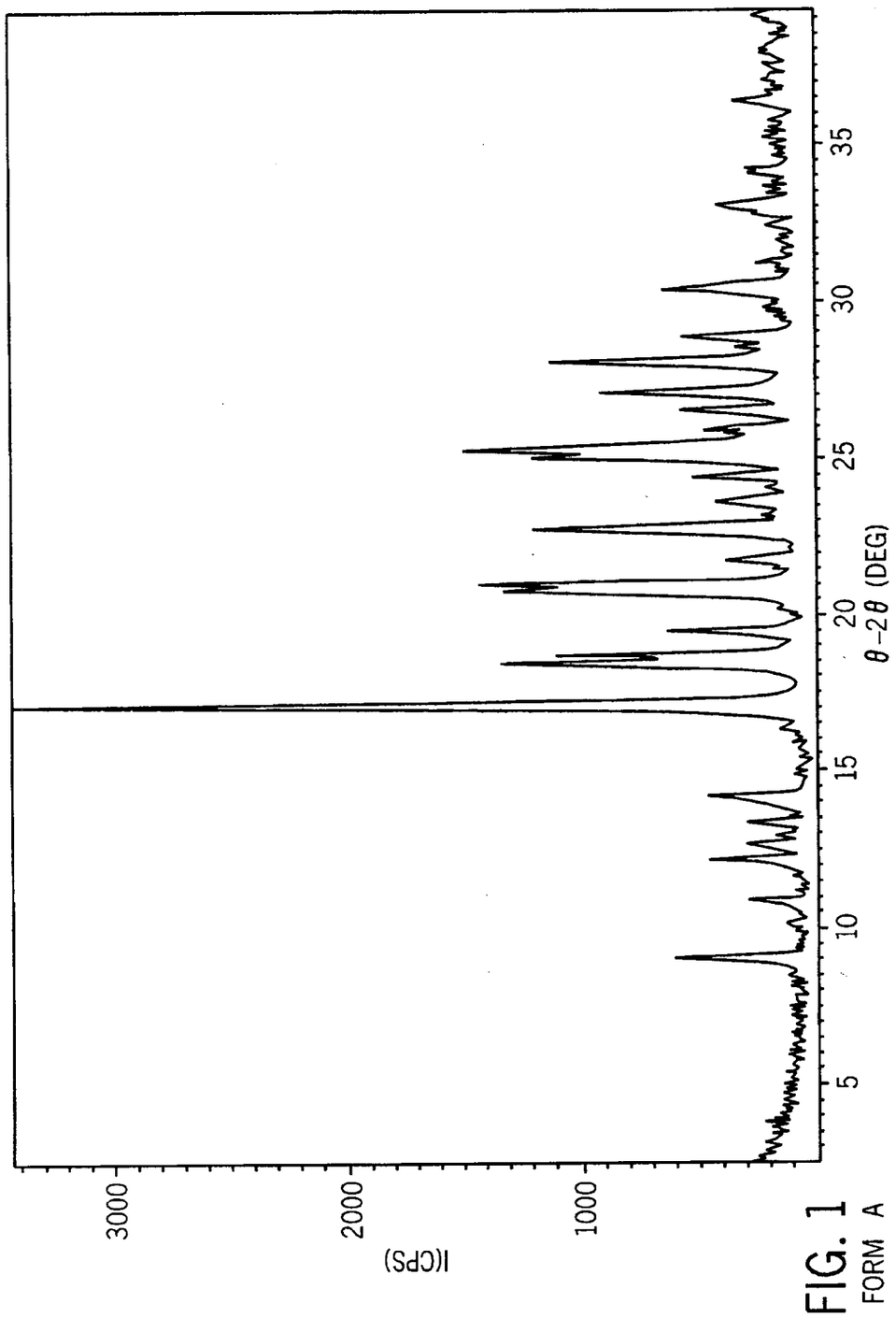


FIG. 1
FORM A

320

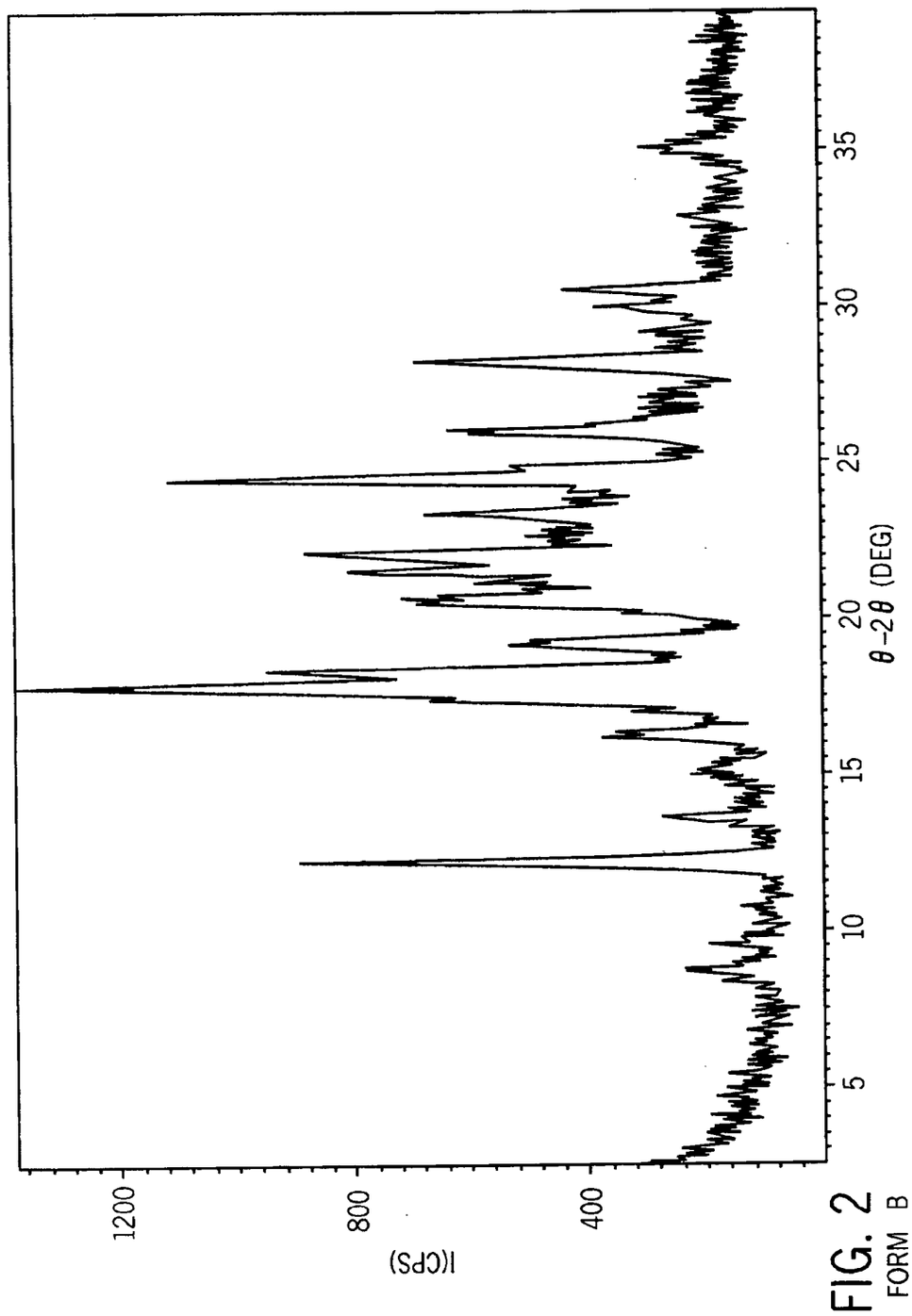


FIG. 2
FORM B

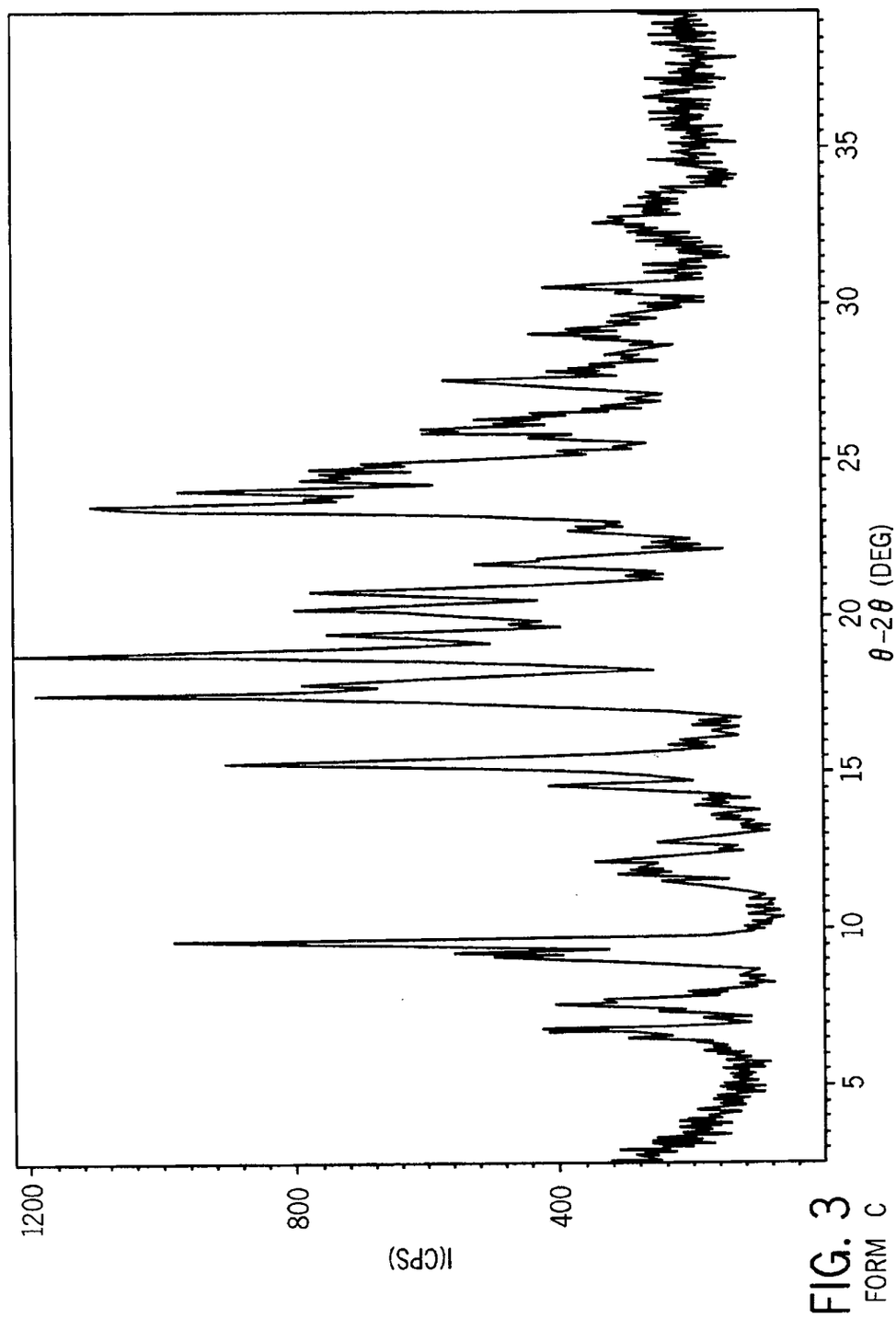


FIG. 3
FORM C

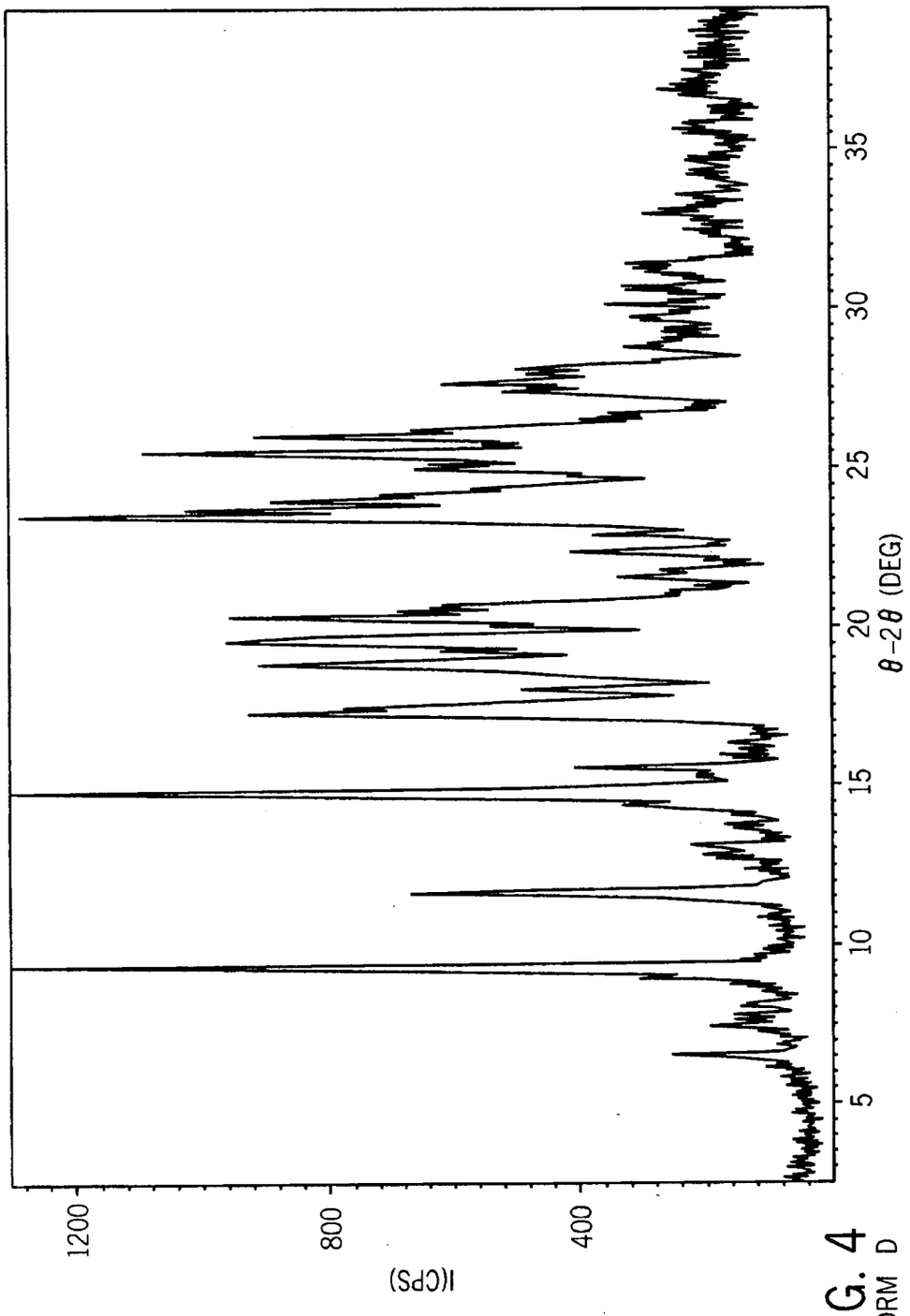


FIG. 4
FORM D

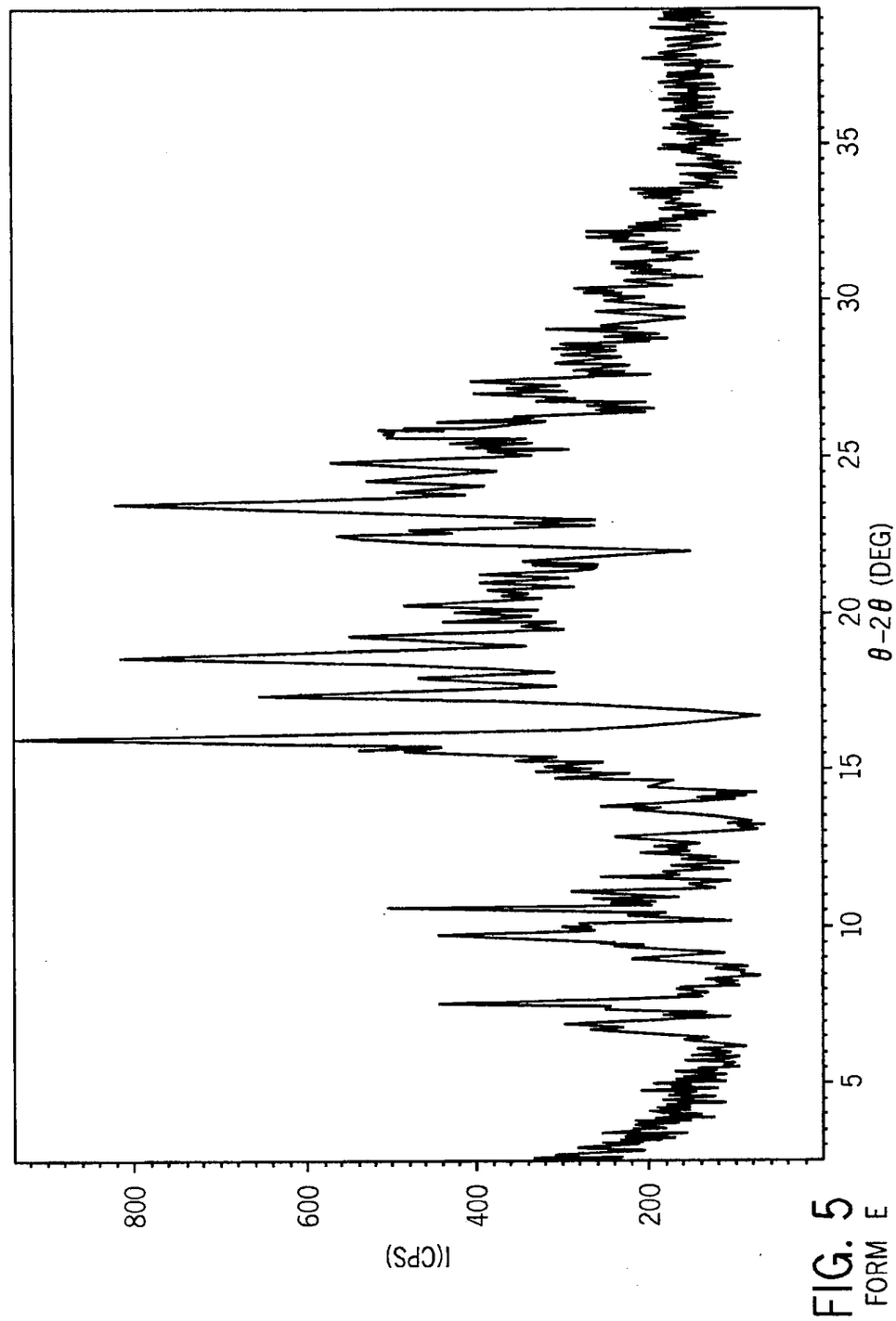


FIG. 5
FORM E

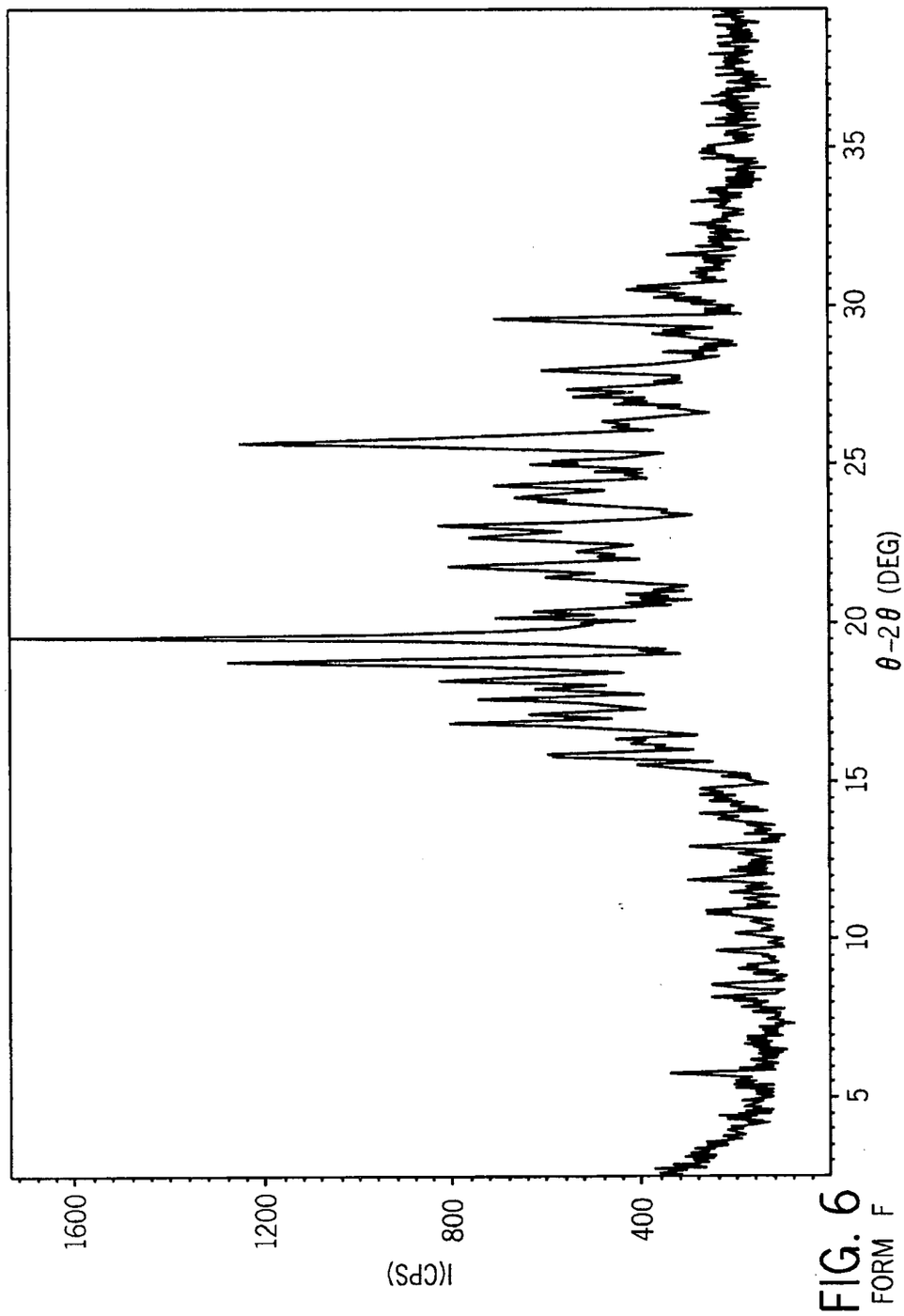


FIG. 6
FORM F

325

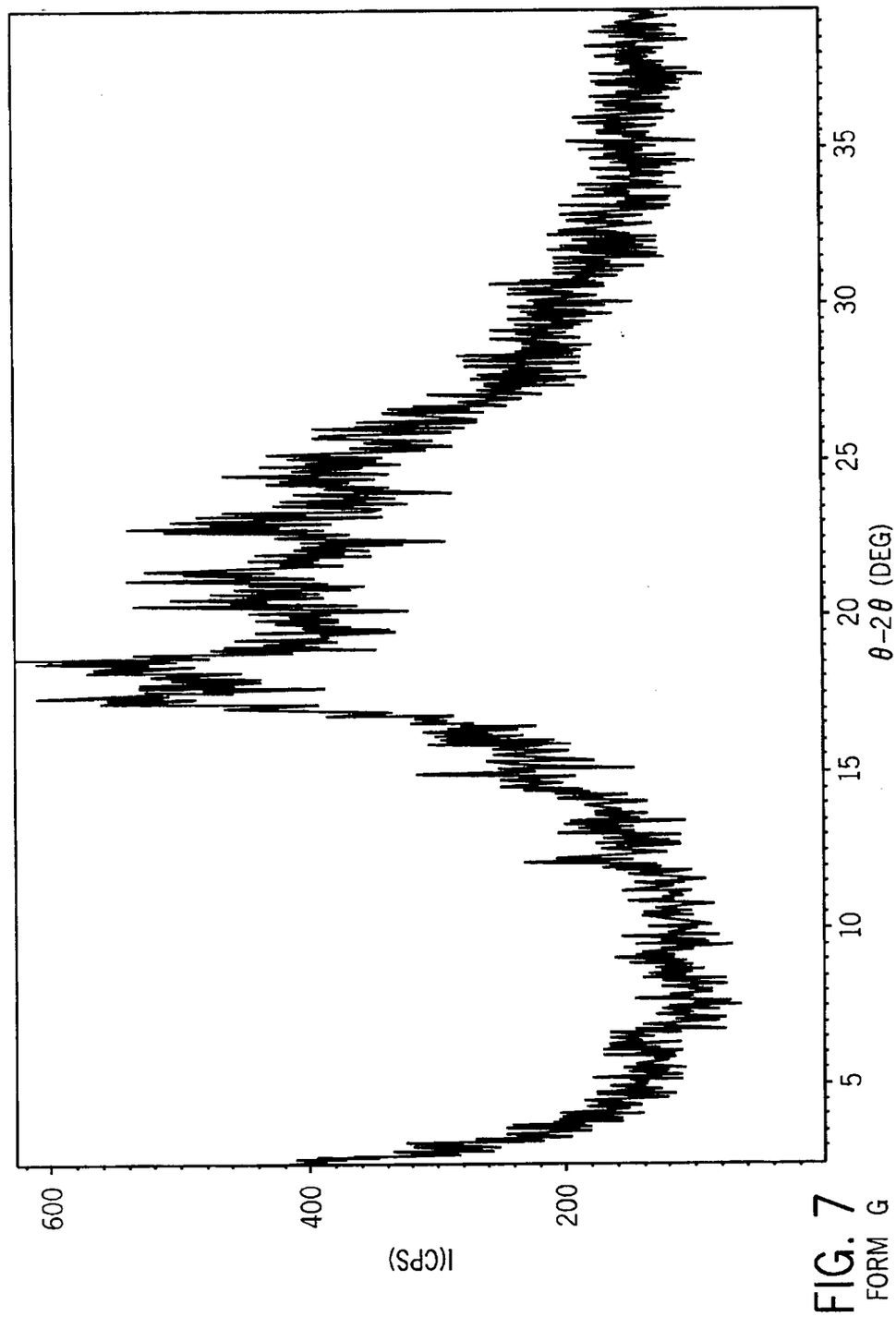


FIG. 7
FORM G

326

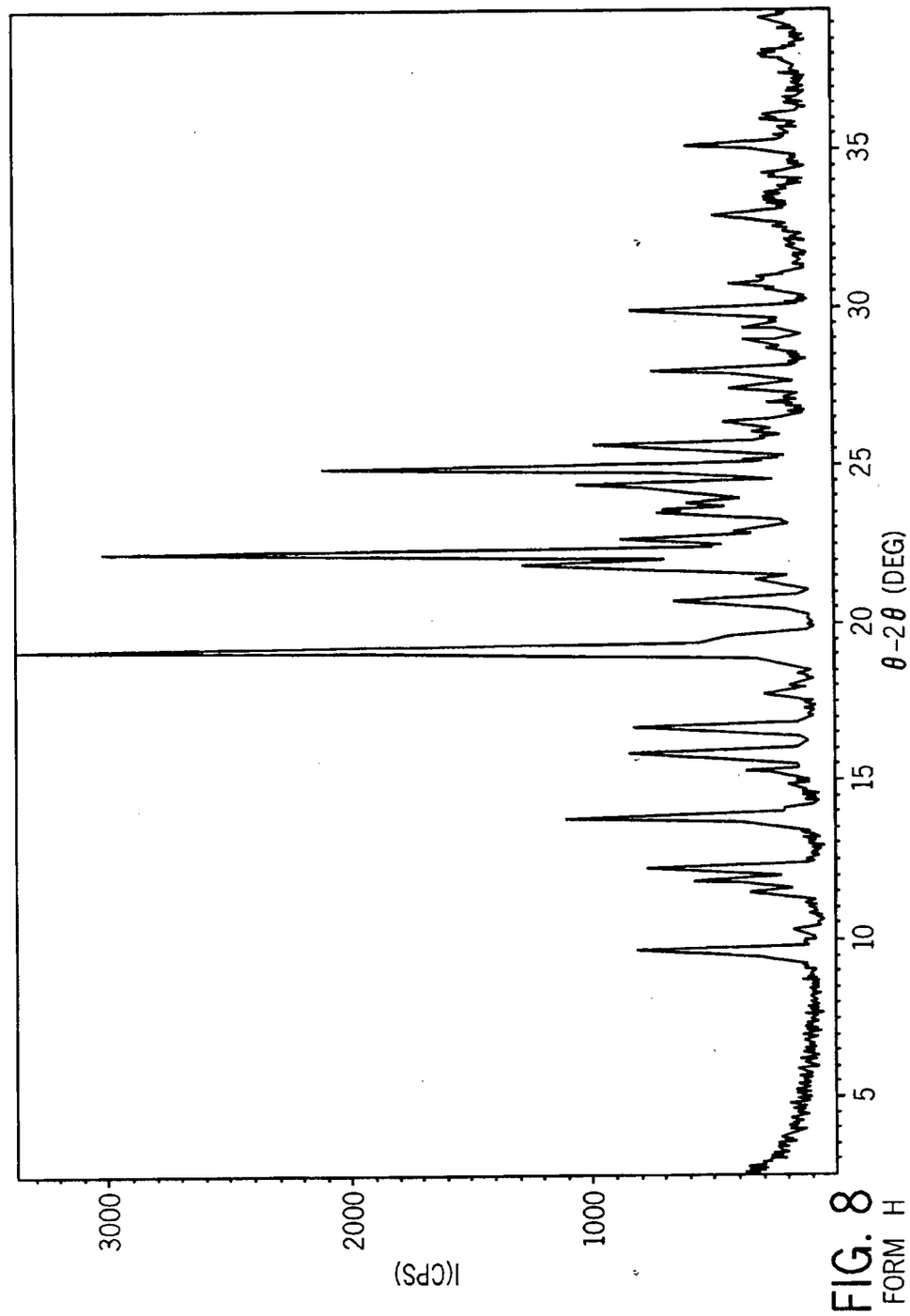


FIG. 8
FORM H

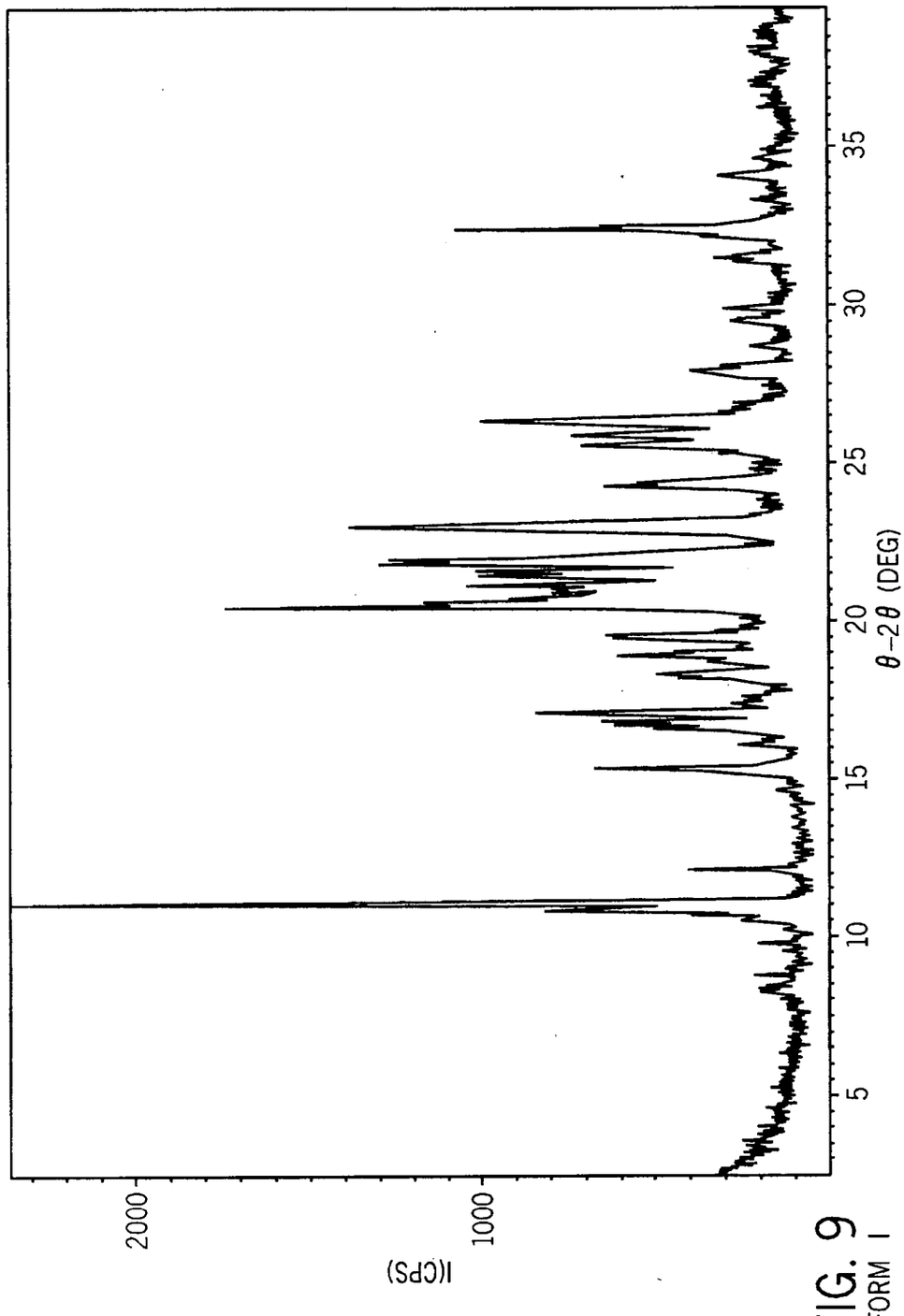


FIG. 9
FORM I

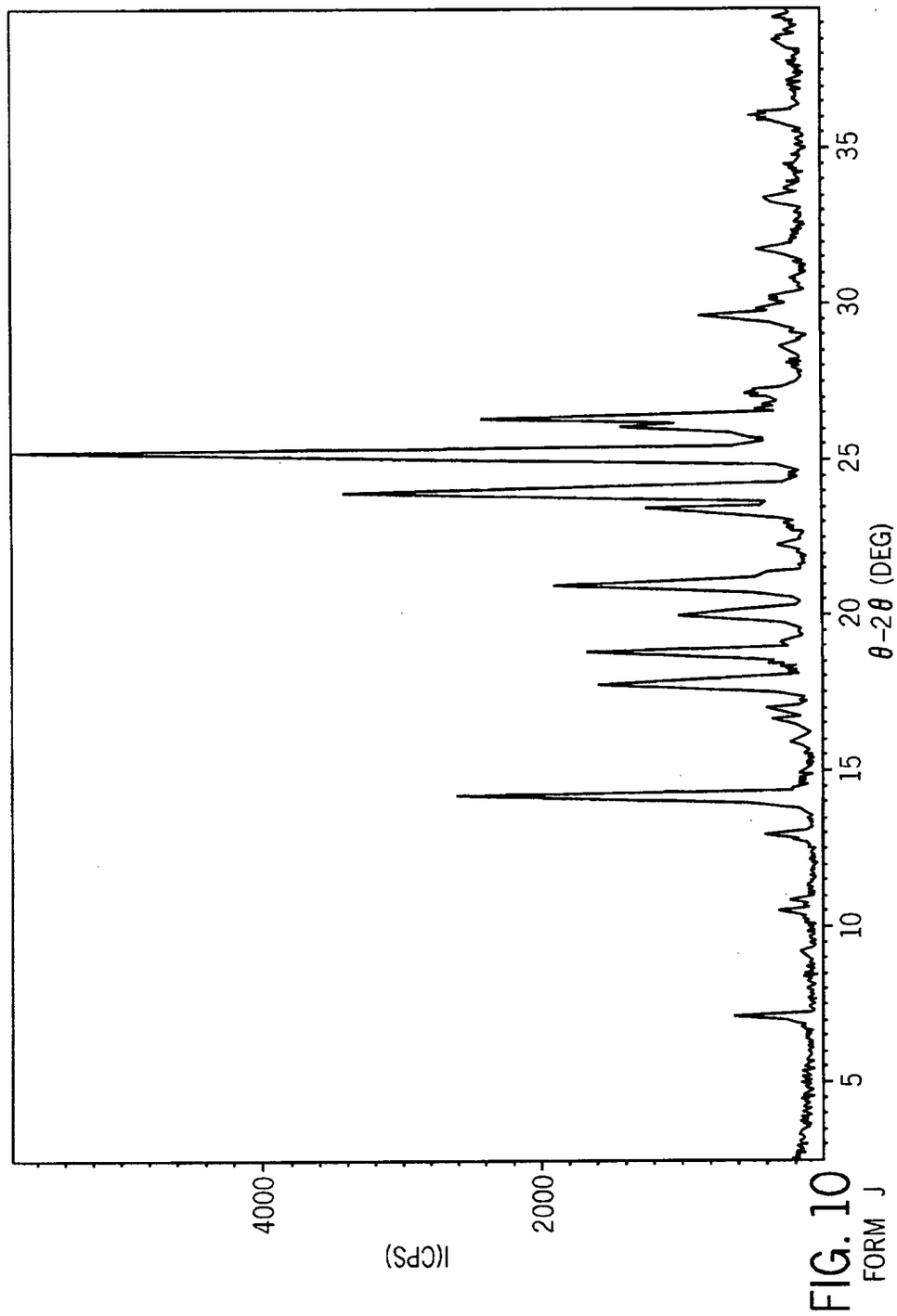


FIG. 10
FORM J

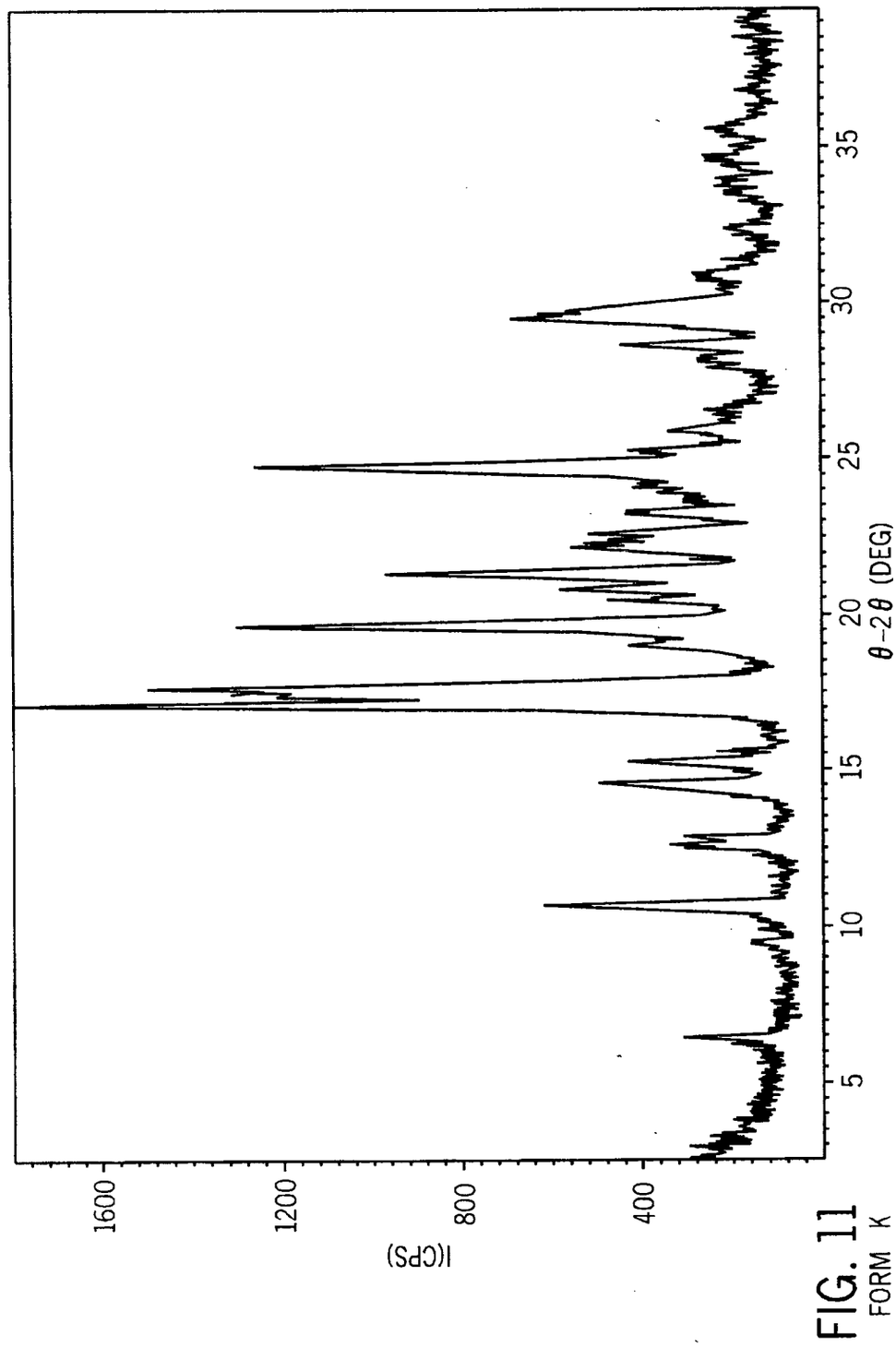


FIG. 11
FORM K

330

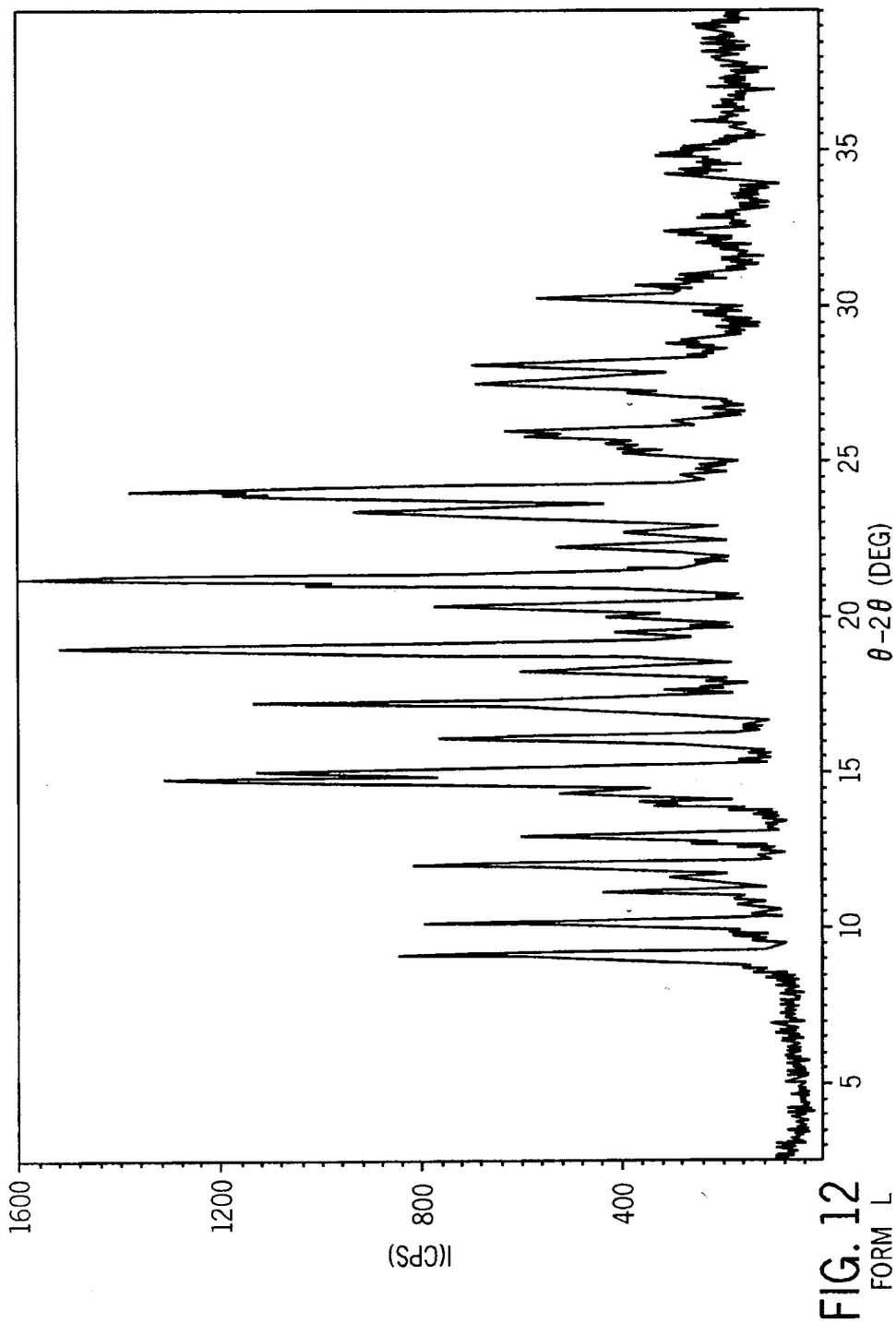


FIG. 12
FORM L

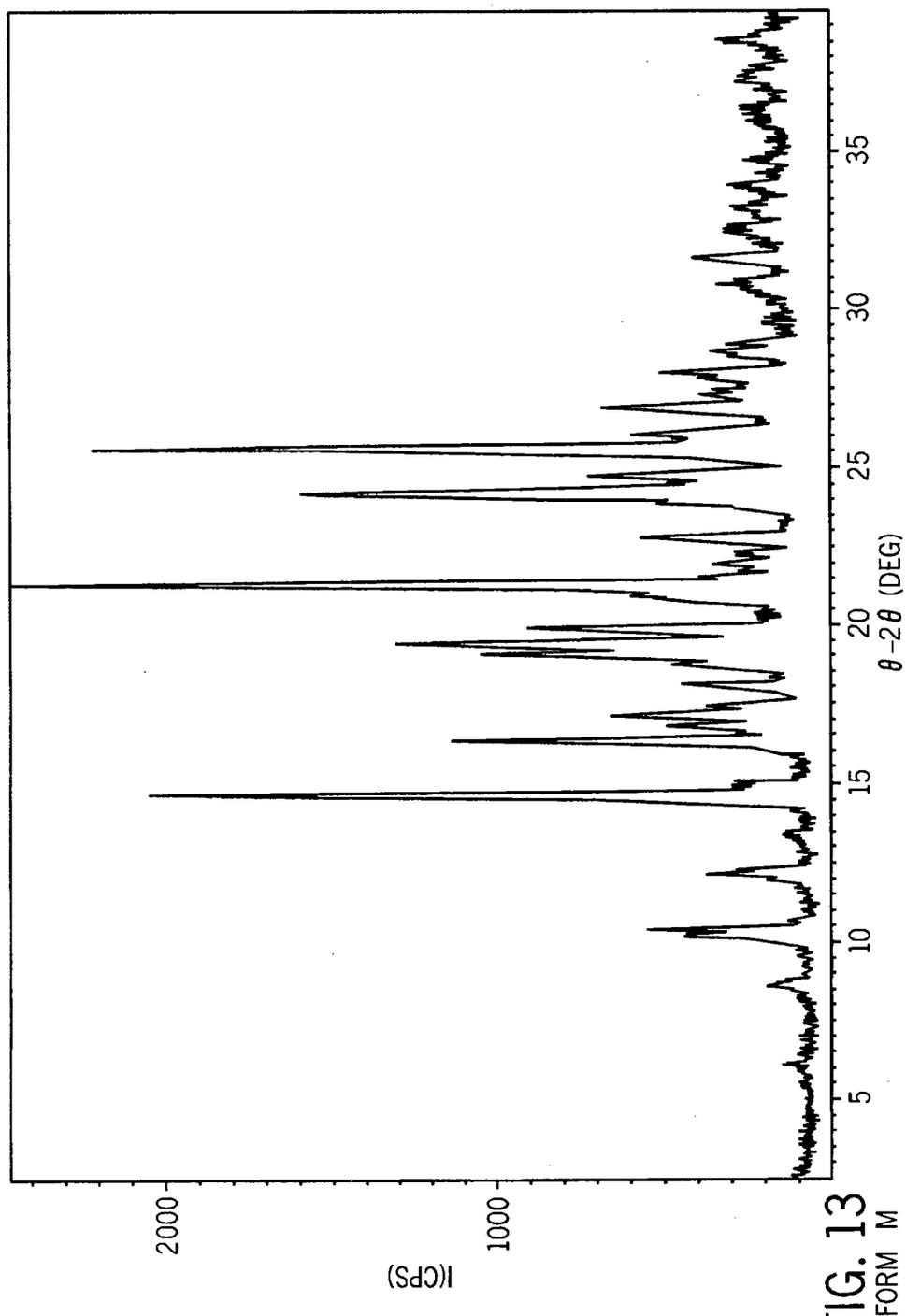


FIG. 13
FORM M

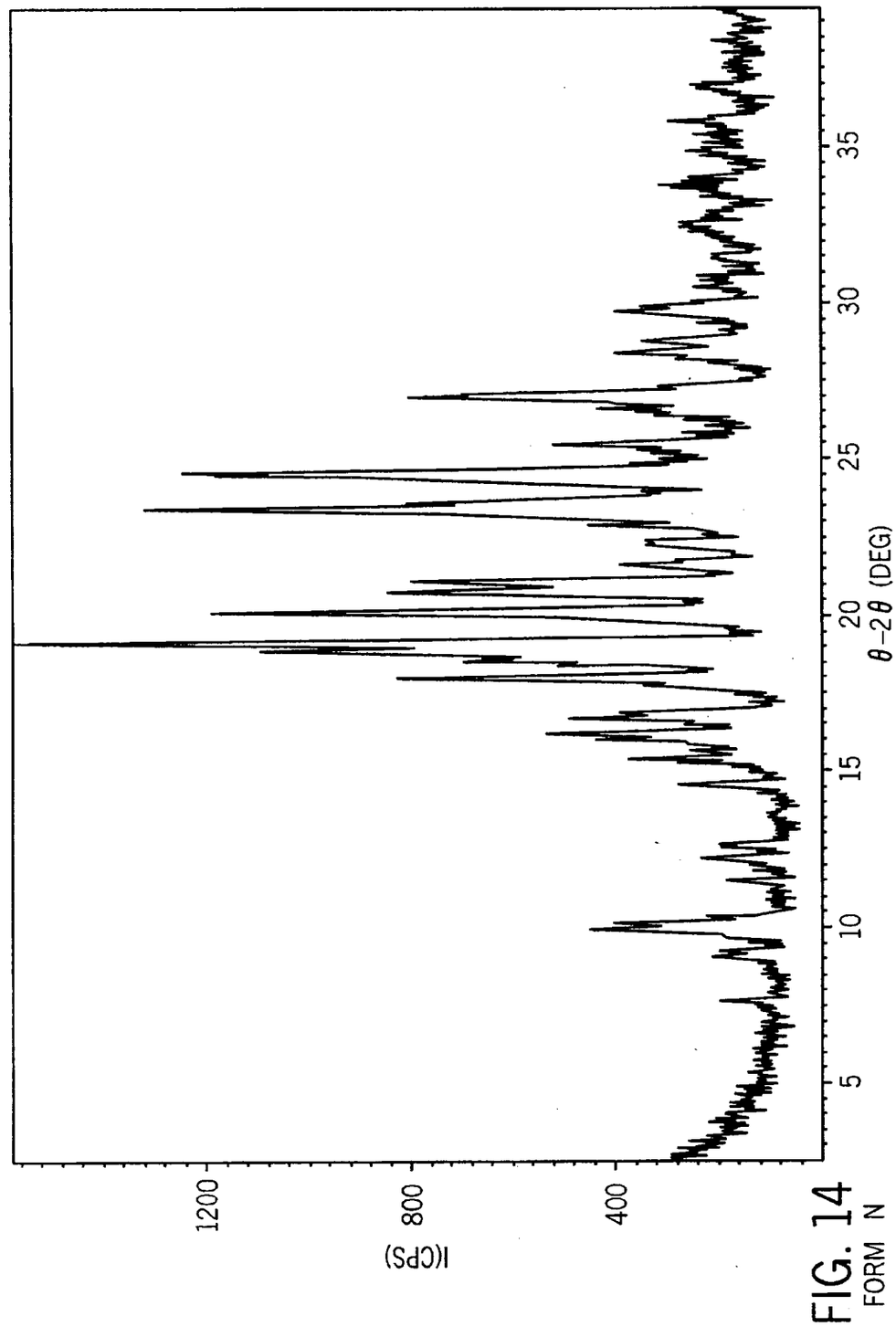


FIG. 14
FORM N

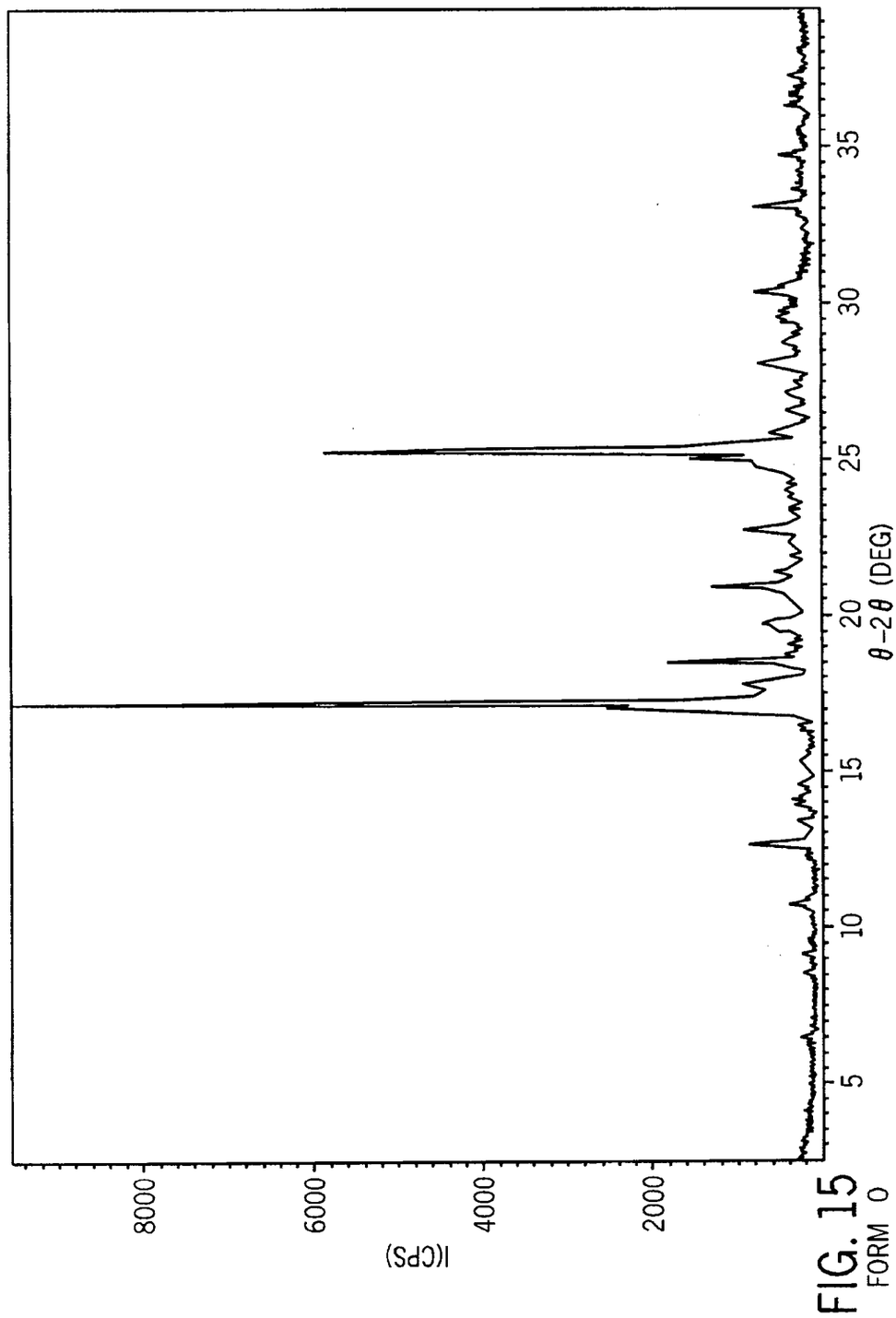


FIG. 15
FORM O

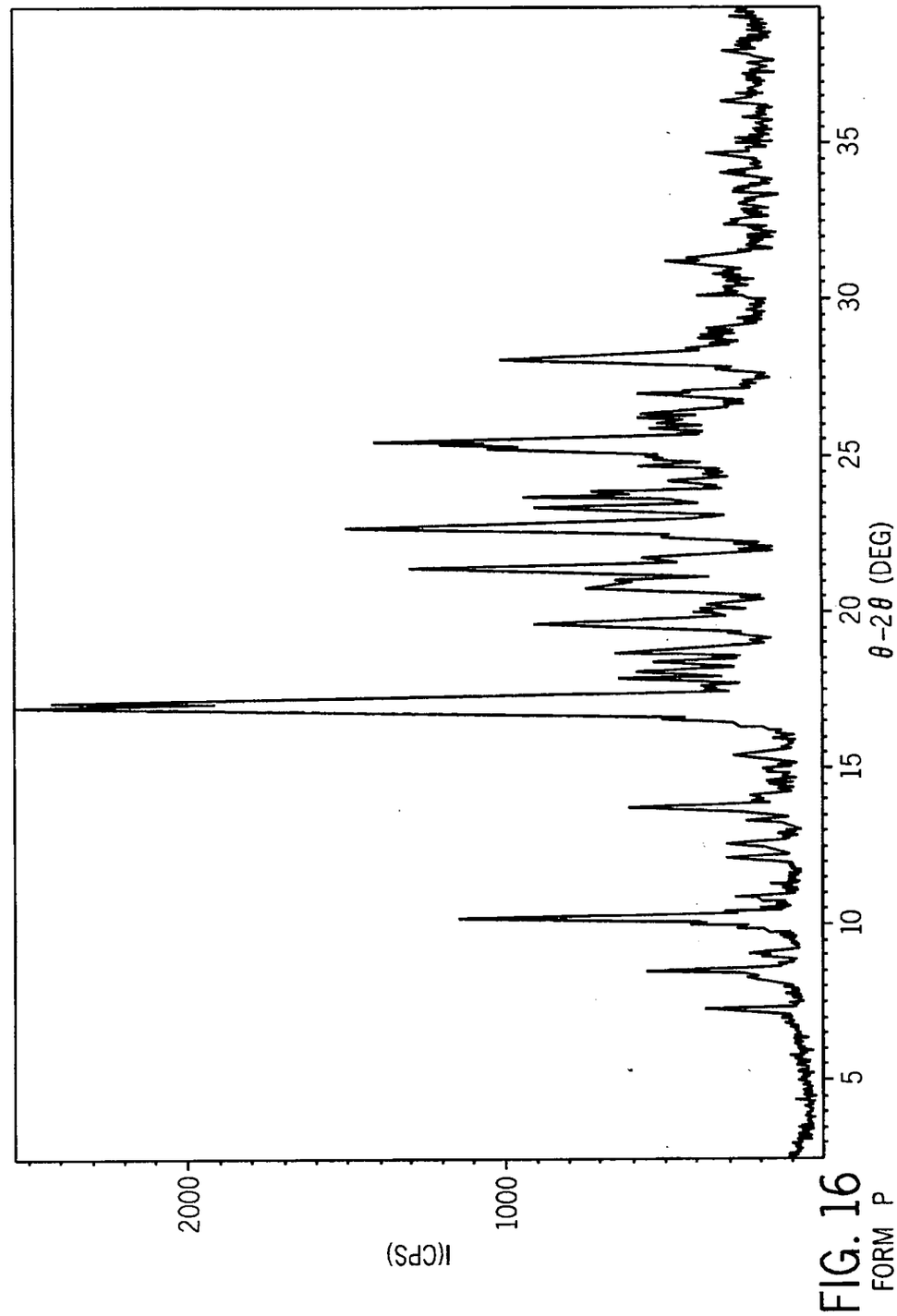
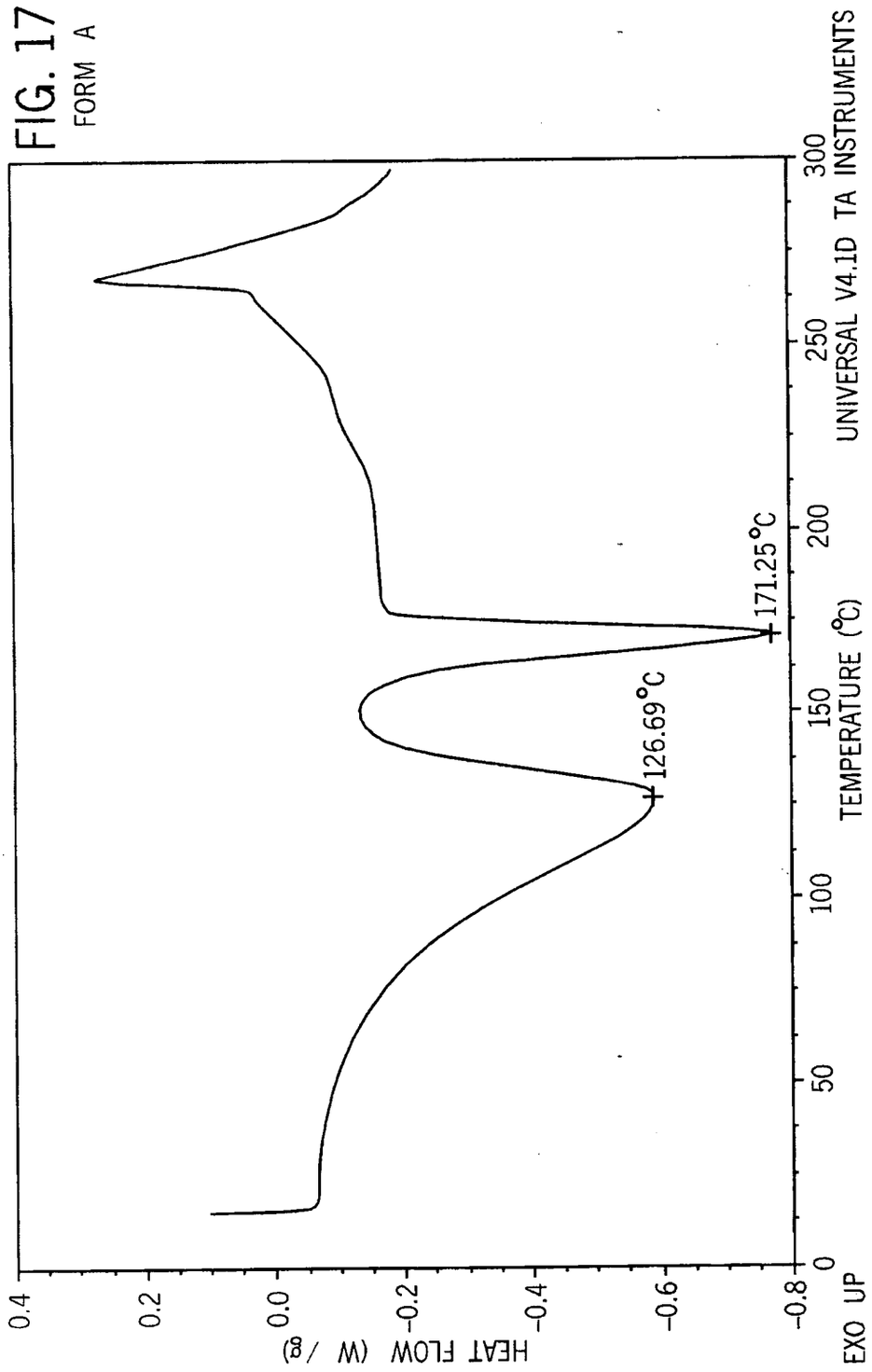


FIG. 16
FORM P

FIG. 17
FORM A


171.25°C
126.69°C
HEAT FLOW (W /g)
TEMPERATURE (°C)
EXO UP
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

336

FIG. 18
FORM B

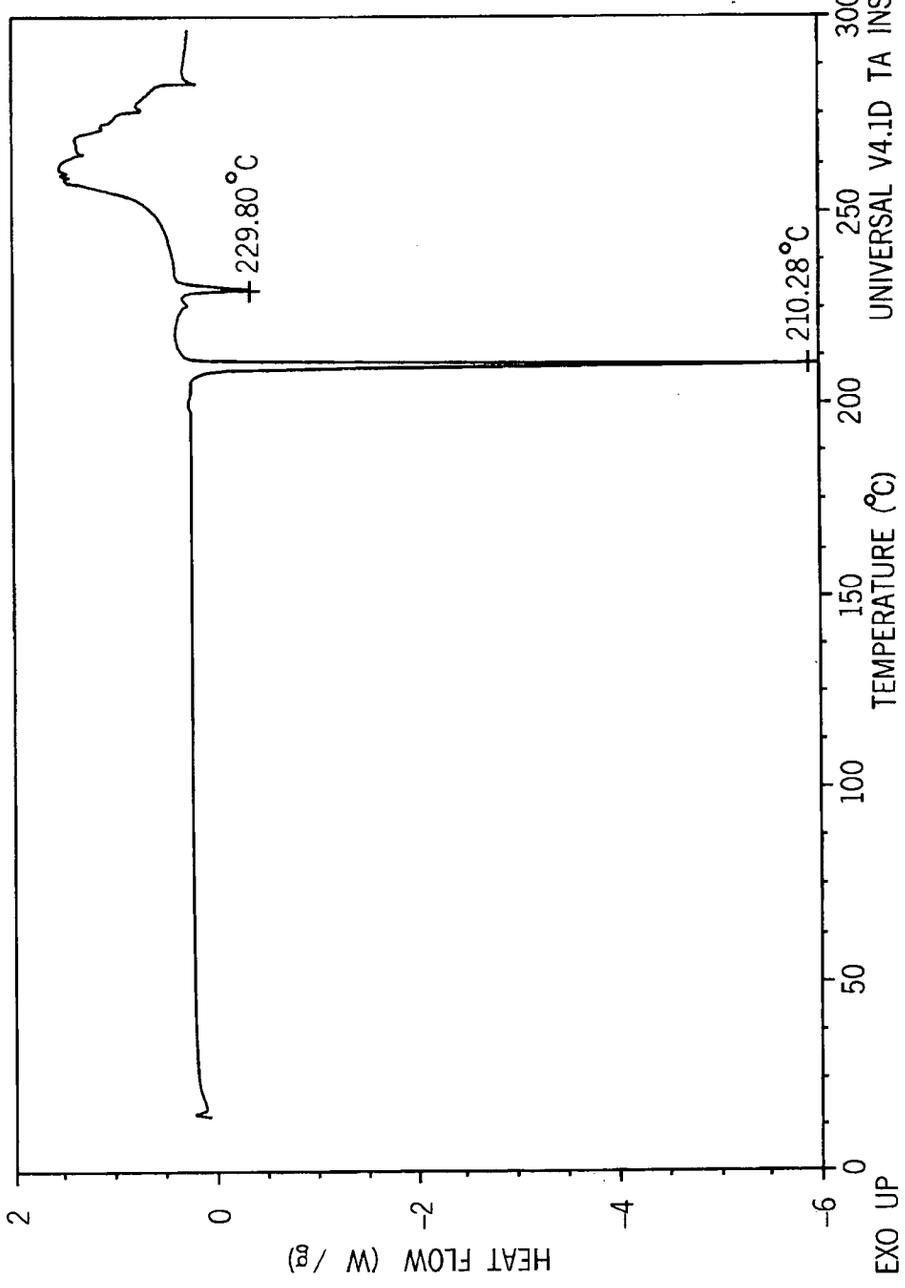


FIG. 19
FORM C

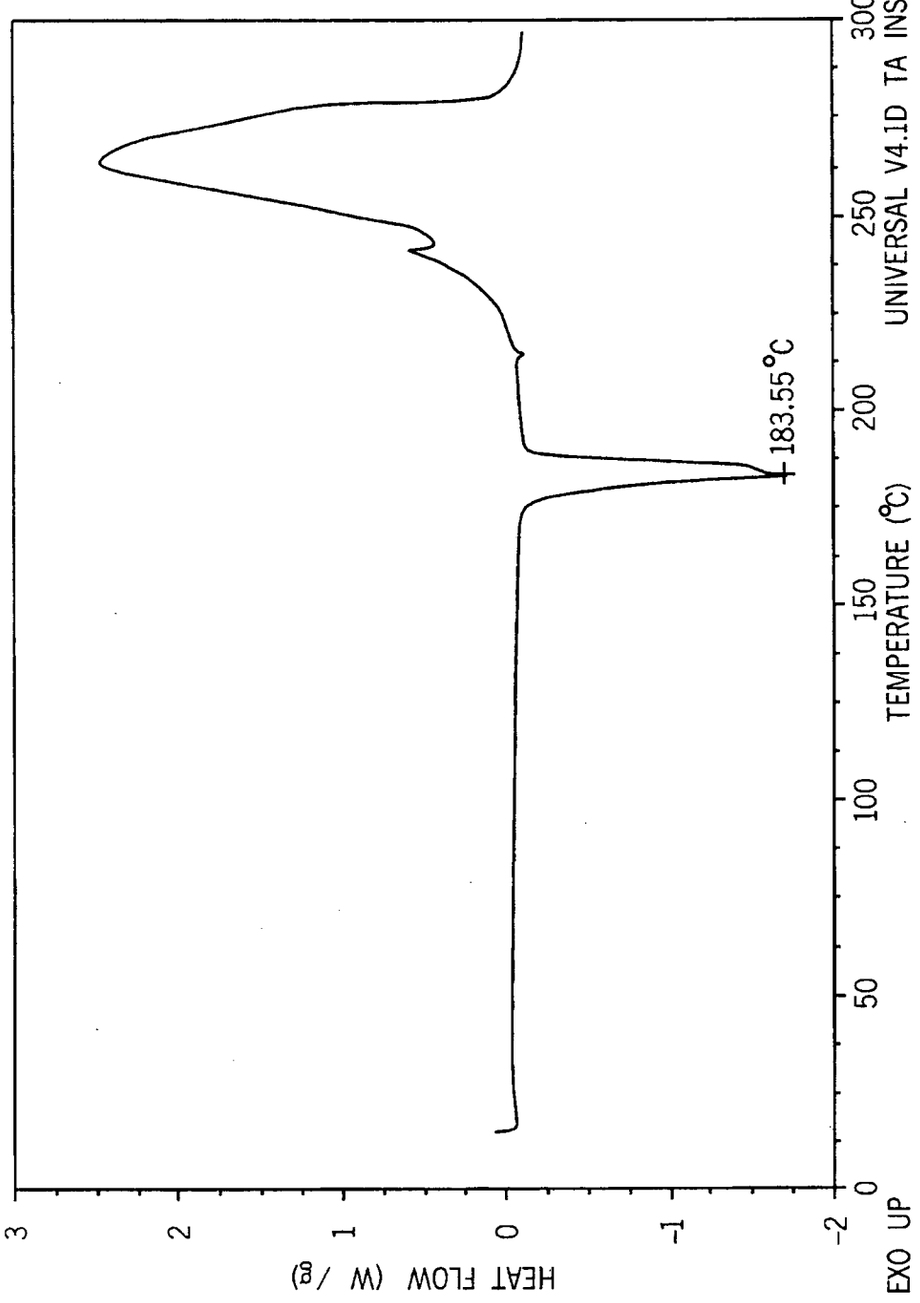

183.55°C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
3
2
1
0
-1
-2
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 20
FORM D

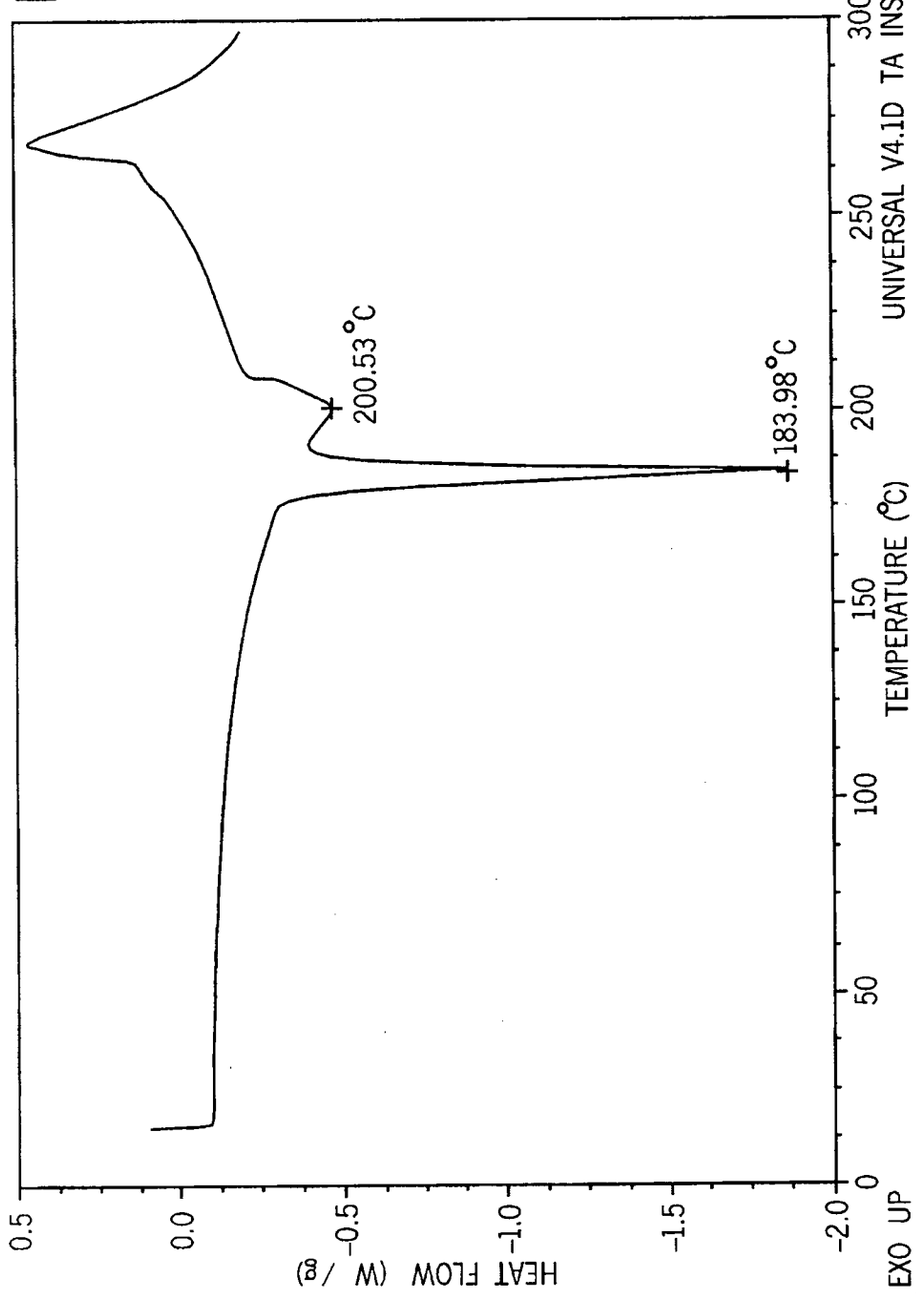

200.53 °C
183.98 °C
HEAT FLOW (W /g)
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 21
FORM E

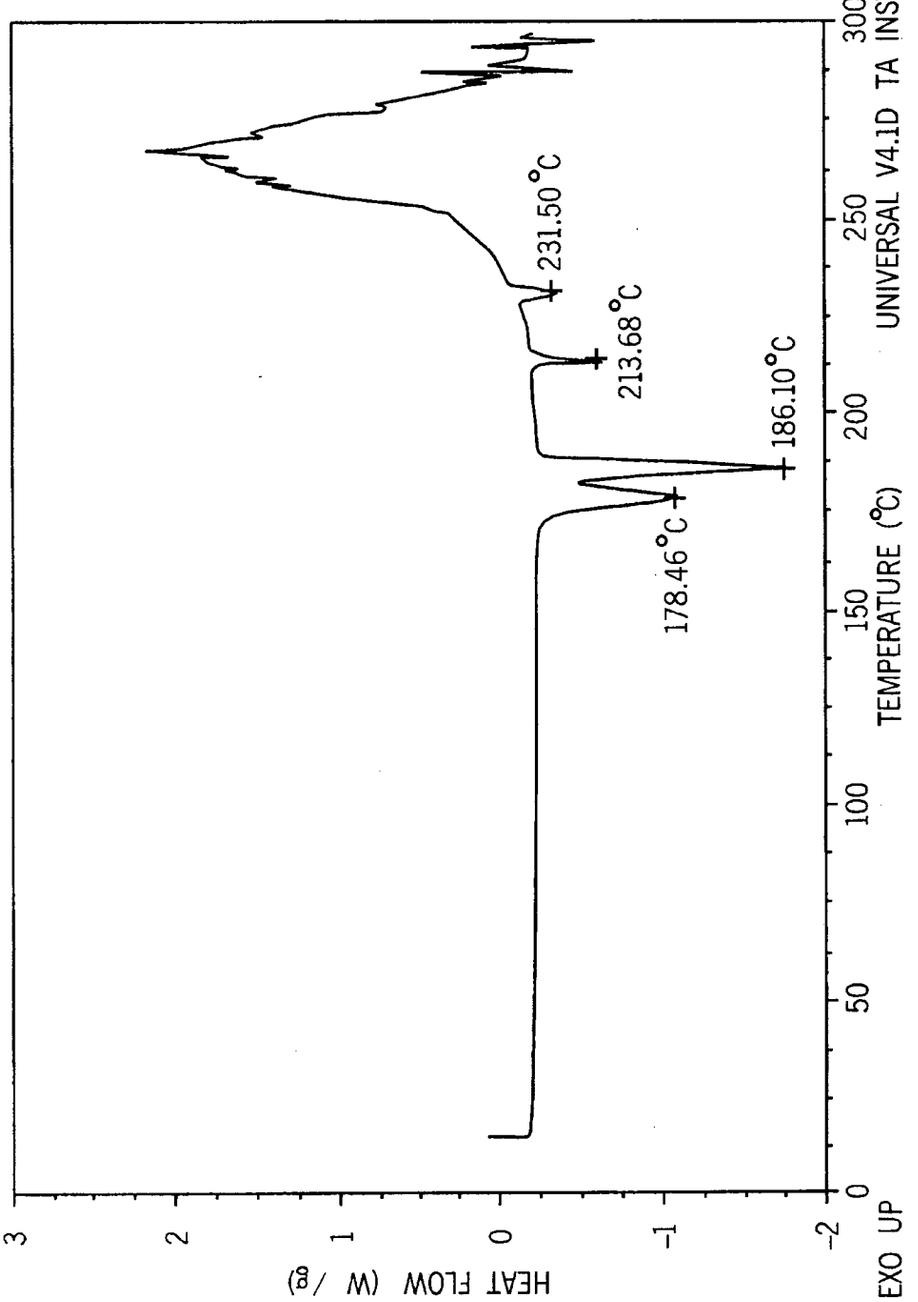

231.50°C
213.68°C
186.10°C
178.46°C
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 22
FORM F

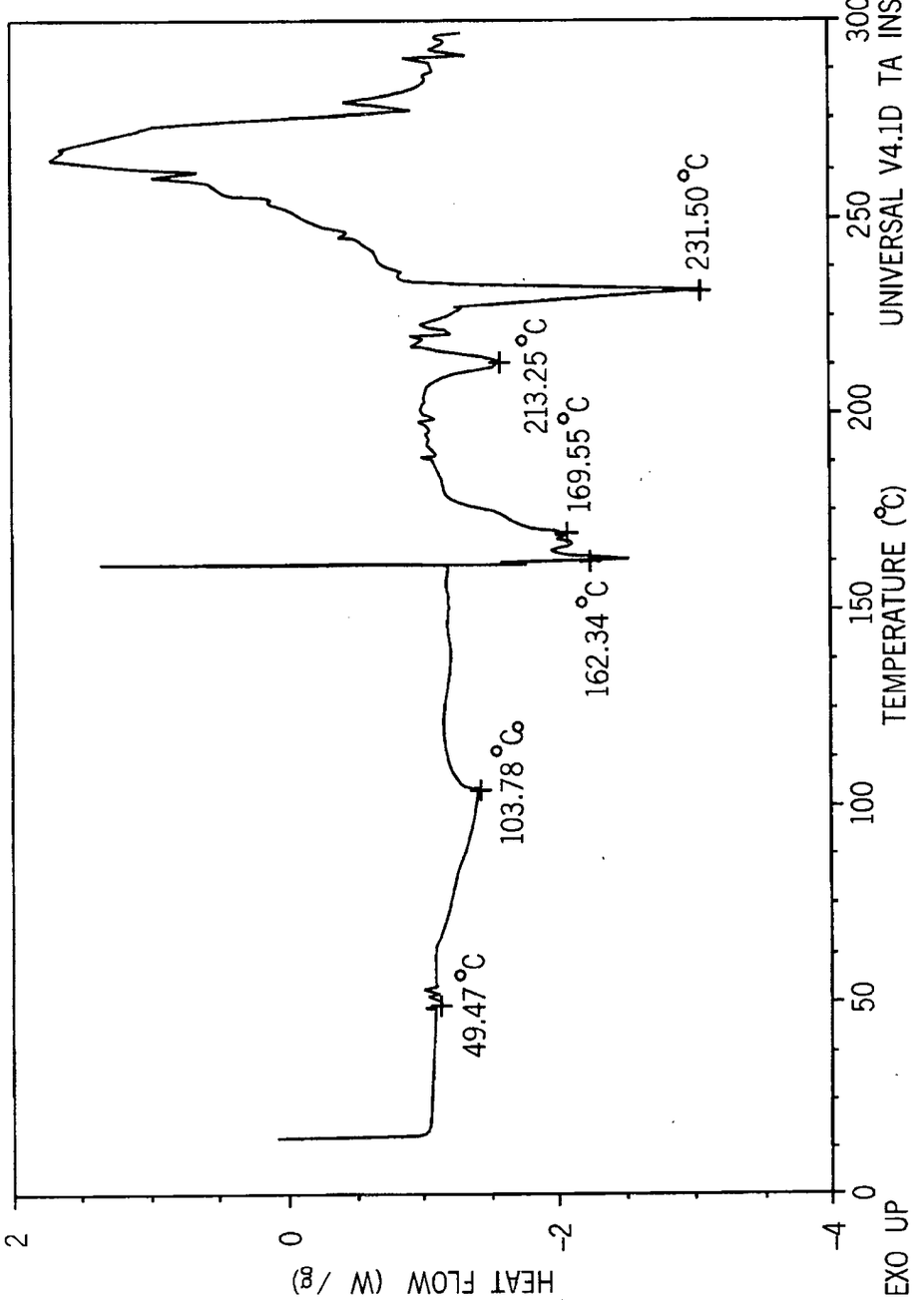

231.50°C
213.25°C
169.55°C
162.34°C
103.78°C
49.47°C
HEAT FLOW (W /g)
2
0
-2
-4
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 23
FORM G

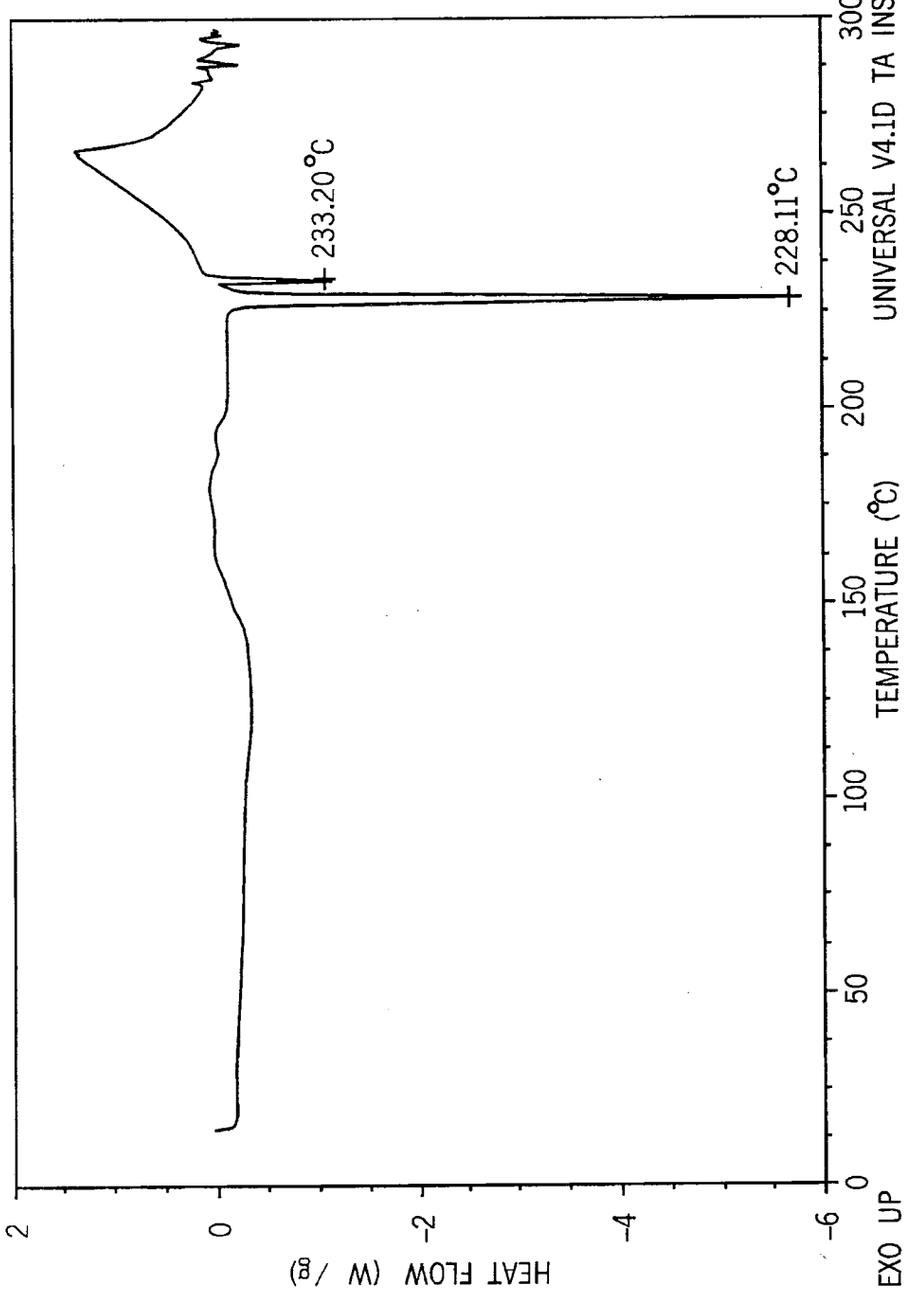
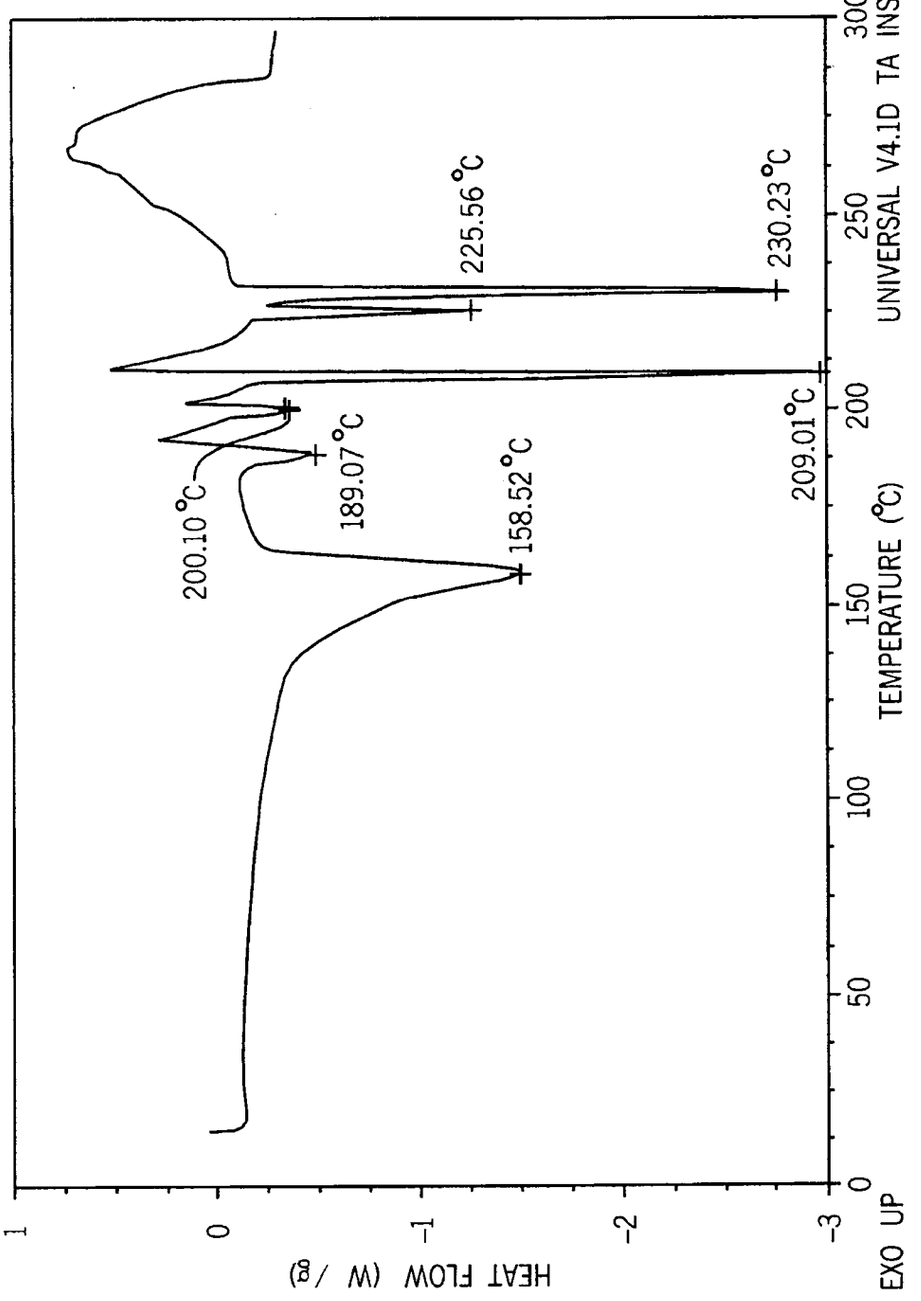

233.20°C
228.11°C
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
TEMPERATURE (°C)
HEAT FLOW (W /g)
EXO UP
2
0
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 24
FORM H


225.56°C
230.23°C
209.01°C
200.10°C
189.07°C
158.52°C
HEAT FLOW (W /g)
1
0
-1
-2
-3
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

343

FIG. 25
FORM I

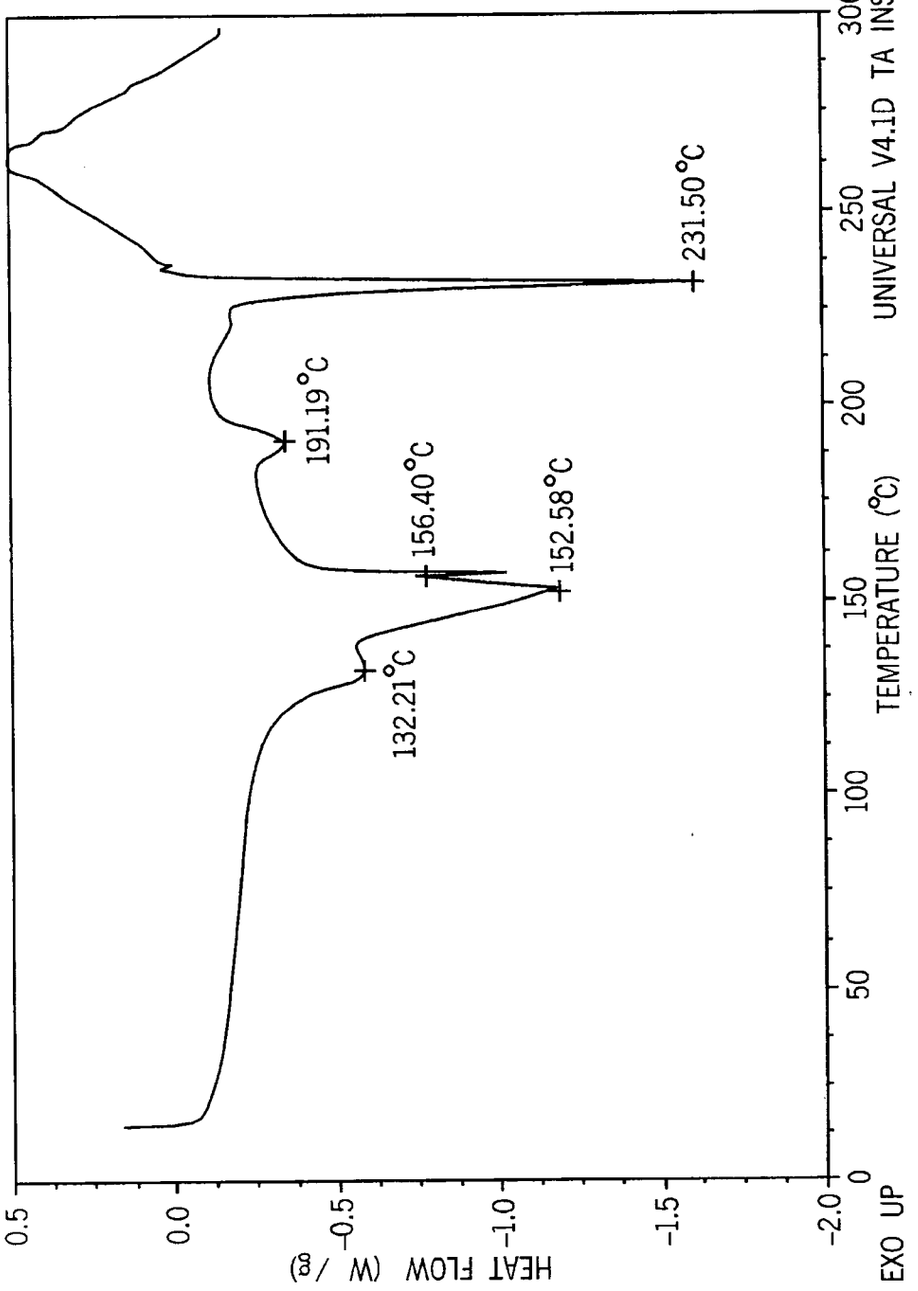


FIG. 26
FORM J

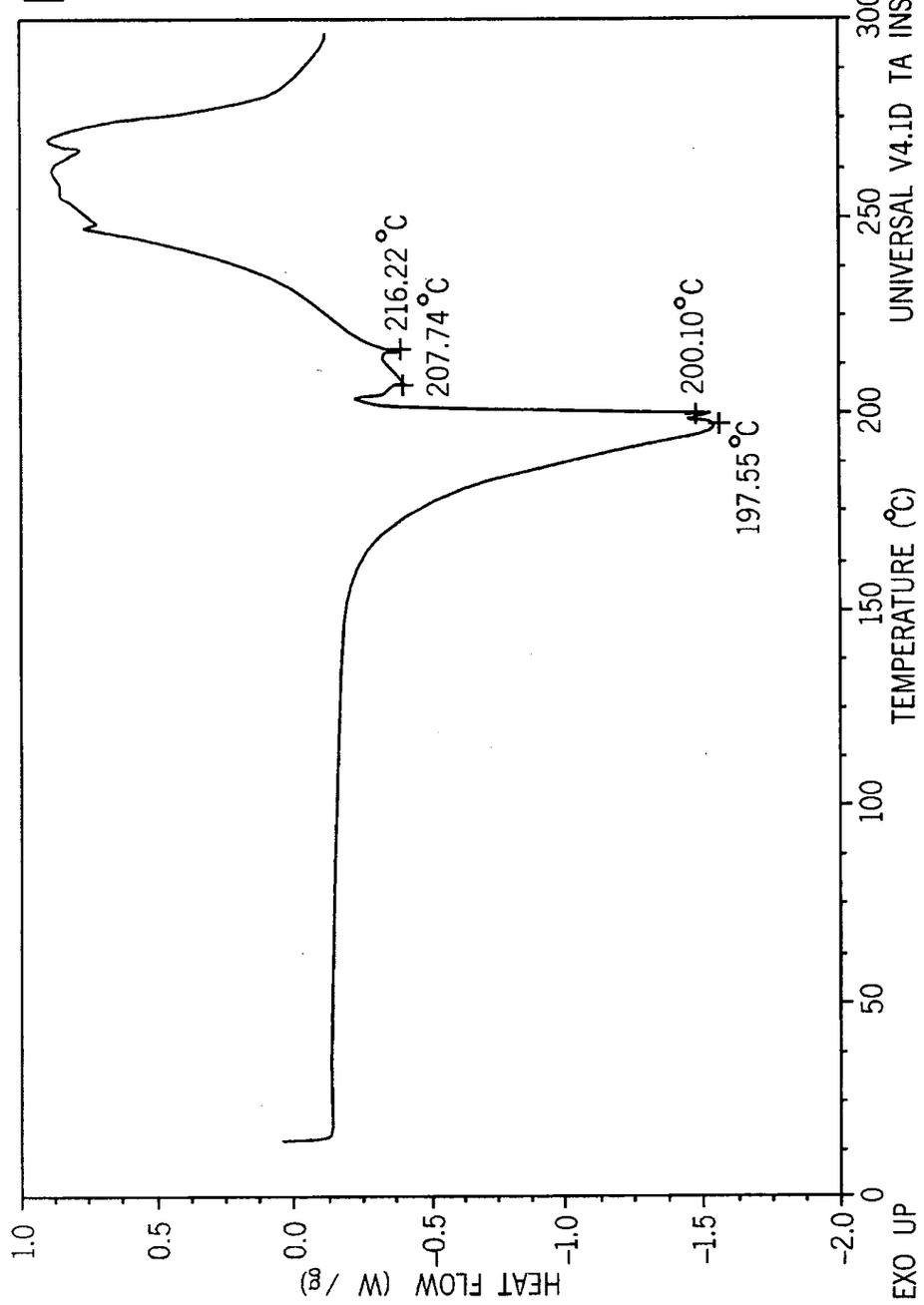

216.22°C
207.74°C
200.10°C
197.55°C
HEAT FLOW (W /g)
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 27
FORM K

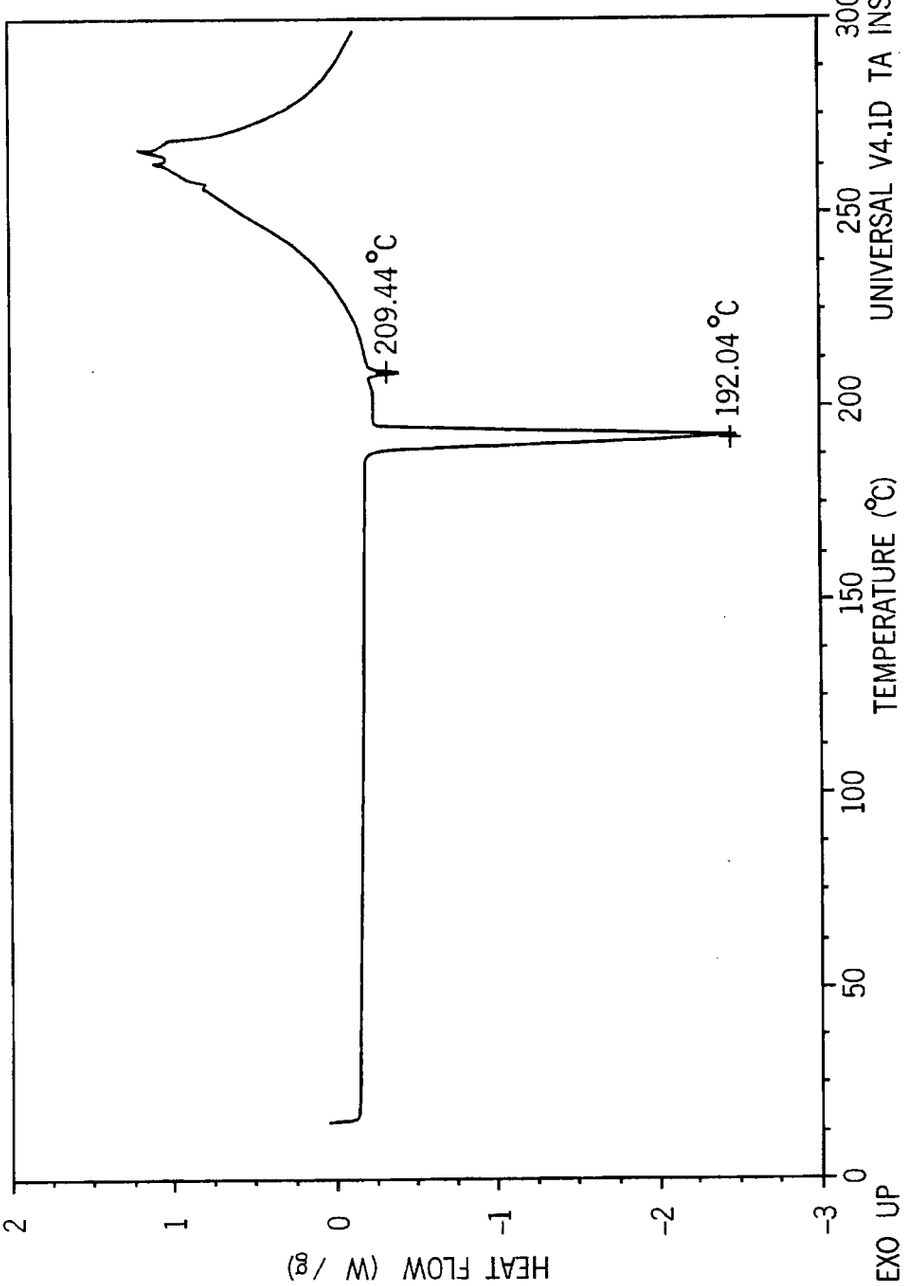

209.44 °C
192.04 °C
HEAT FLOW (W /g)
2
1
0
-1
-2
-3
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 28
FORM L

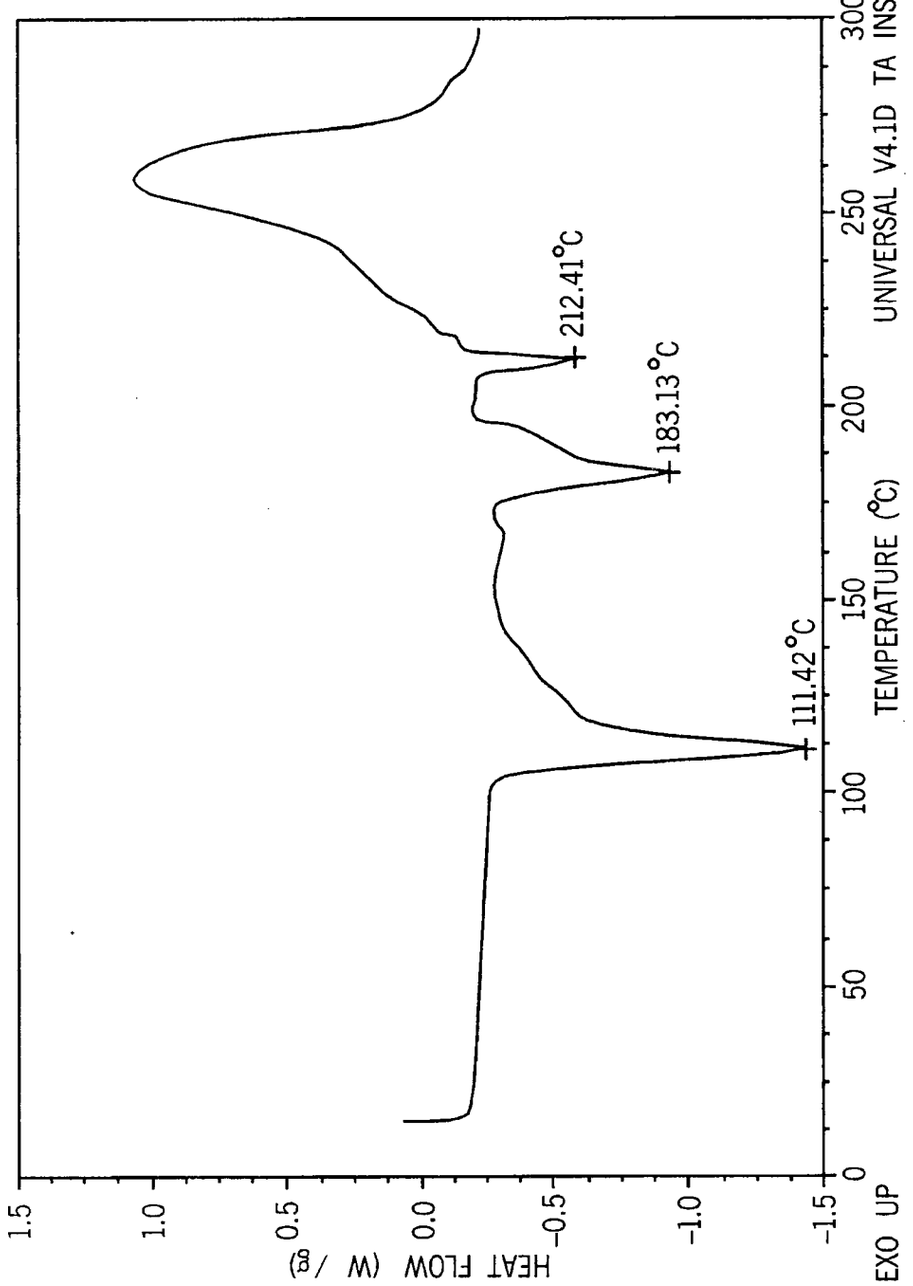

212.41°C
183.13°C
111.42°C
HEAT FLOW (W /g)
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 29
FORM M

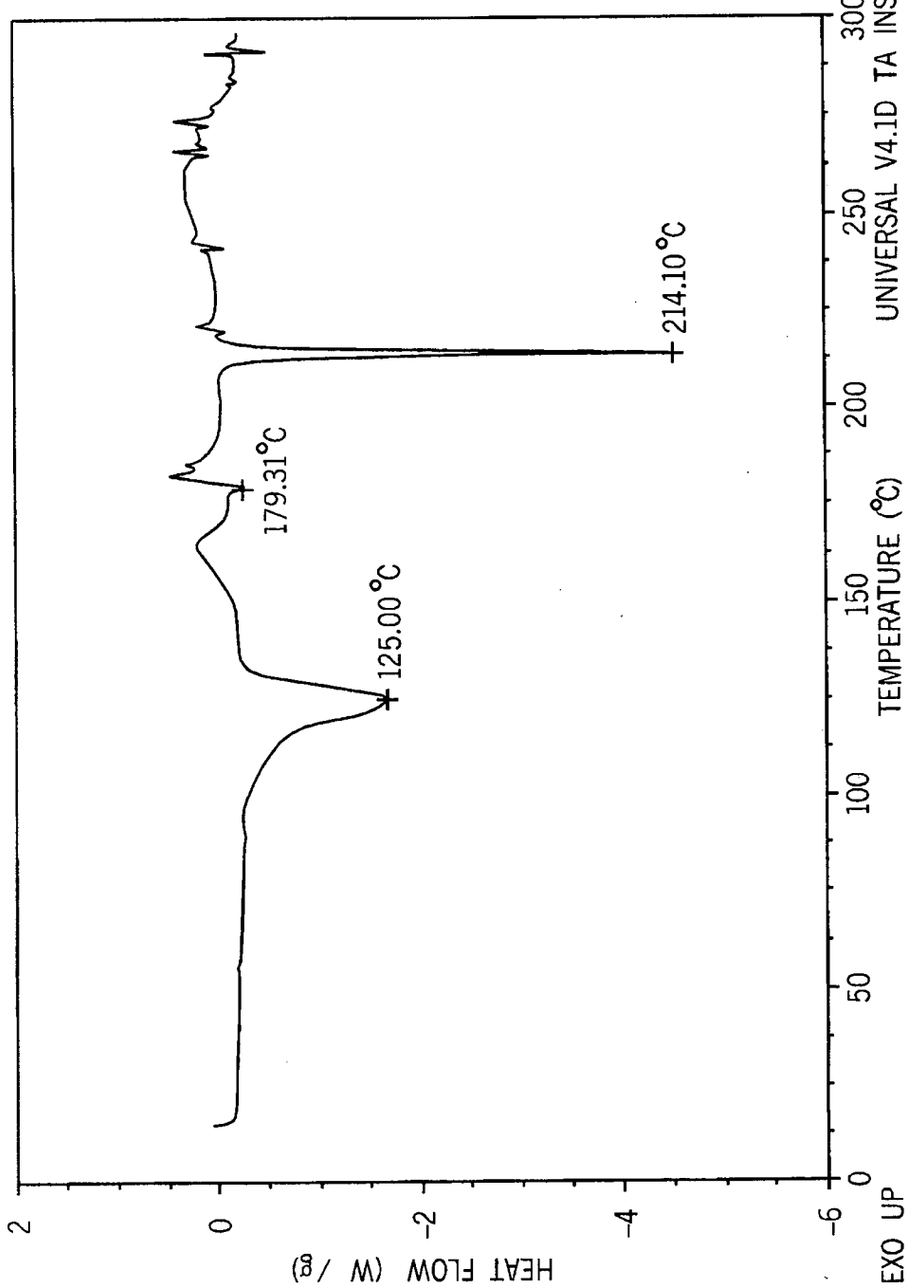

214.10°C
179.31°C
125.00°C
HEAT FLOW (W /g)
2
0
-2
-4
-6
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 30
FORM N

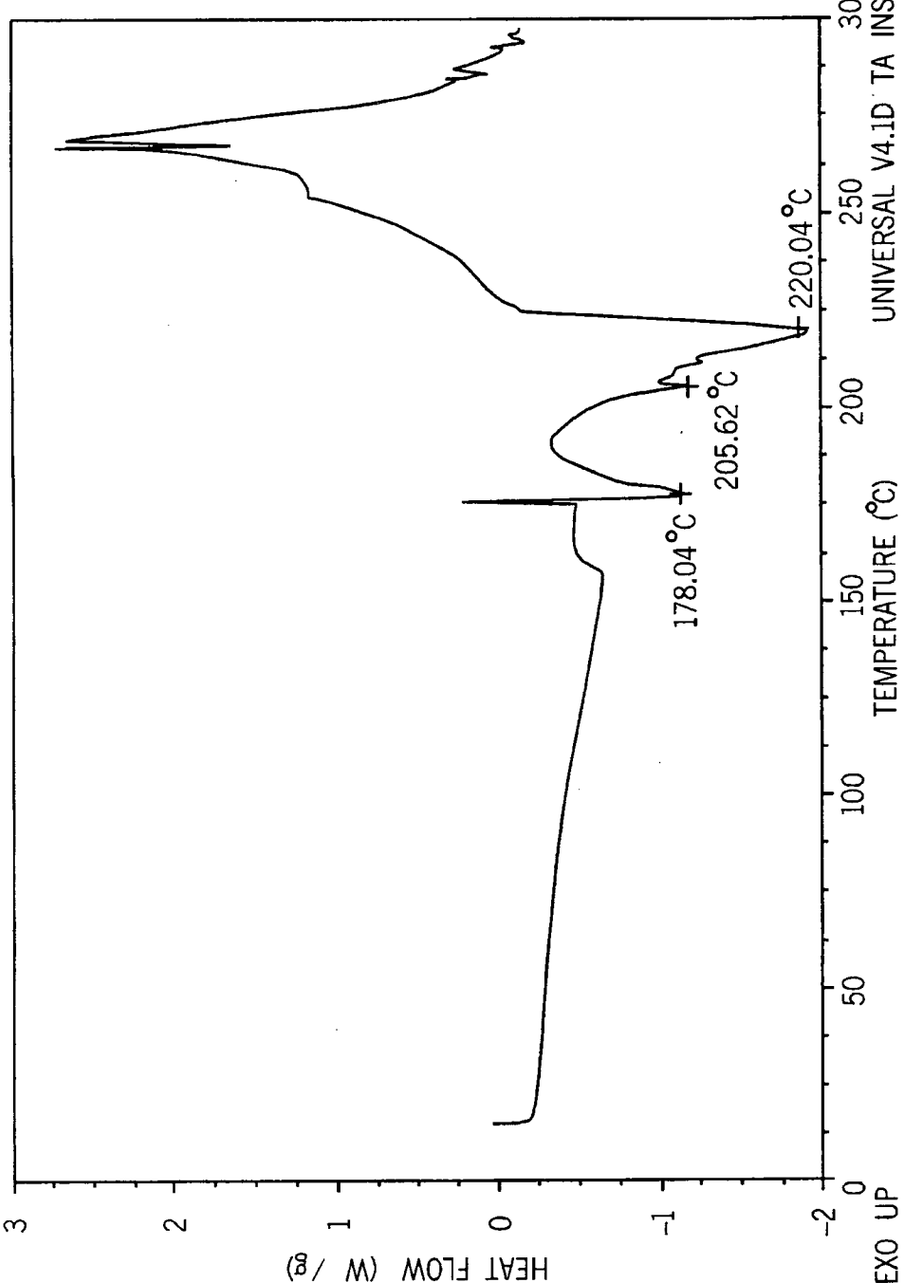
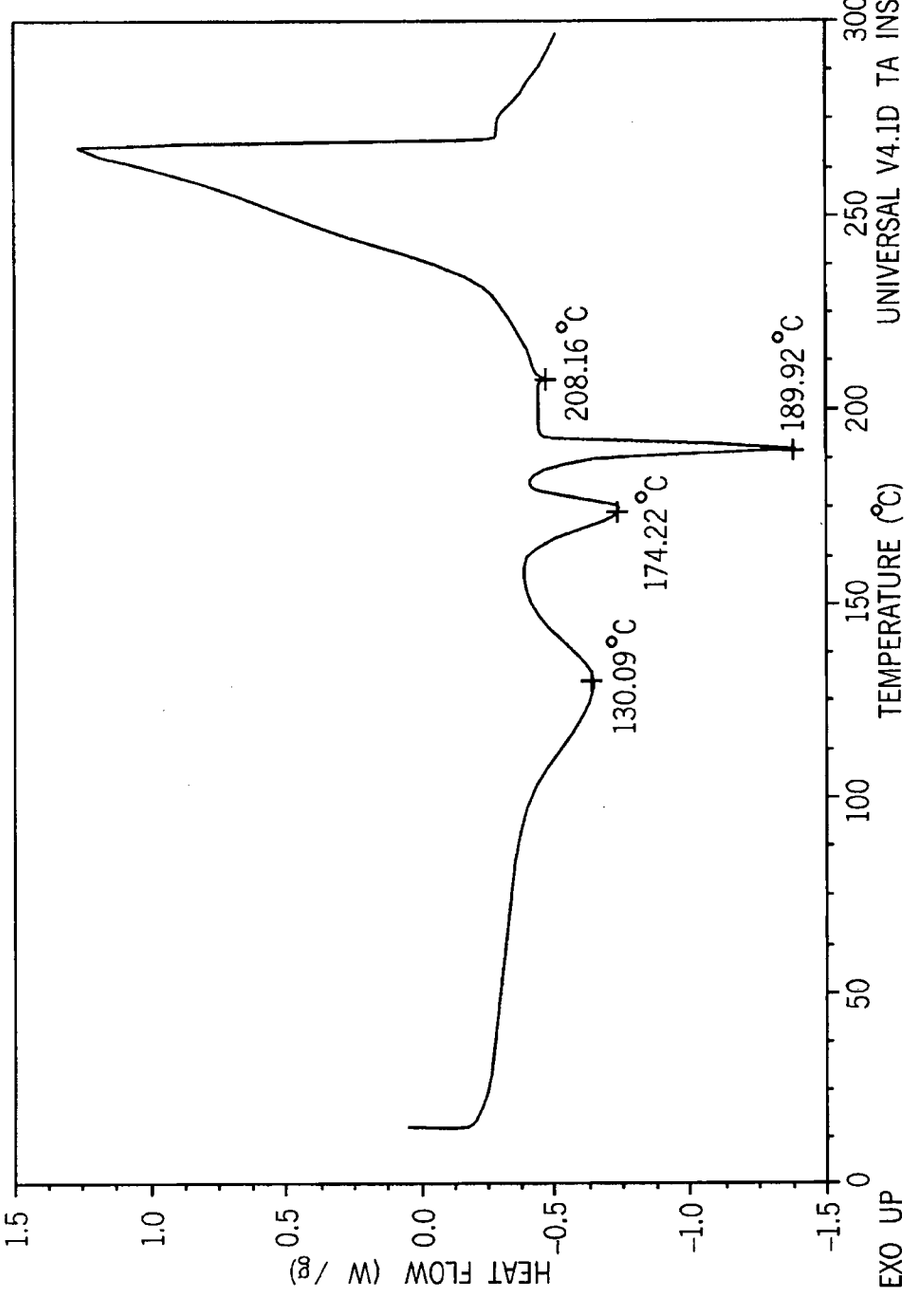

220.04°C
205.62°C
178.04°C
HEAT FLOW (W /g)
TEMPERATURE (°C)
EXO UP
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 31
FORM O


208.16°C
189.92°C
174.22°C
130.09°C
HEAT FLOW (W /g)
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
EXO UP
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

350

FIG. 32
FORM P

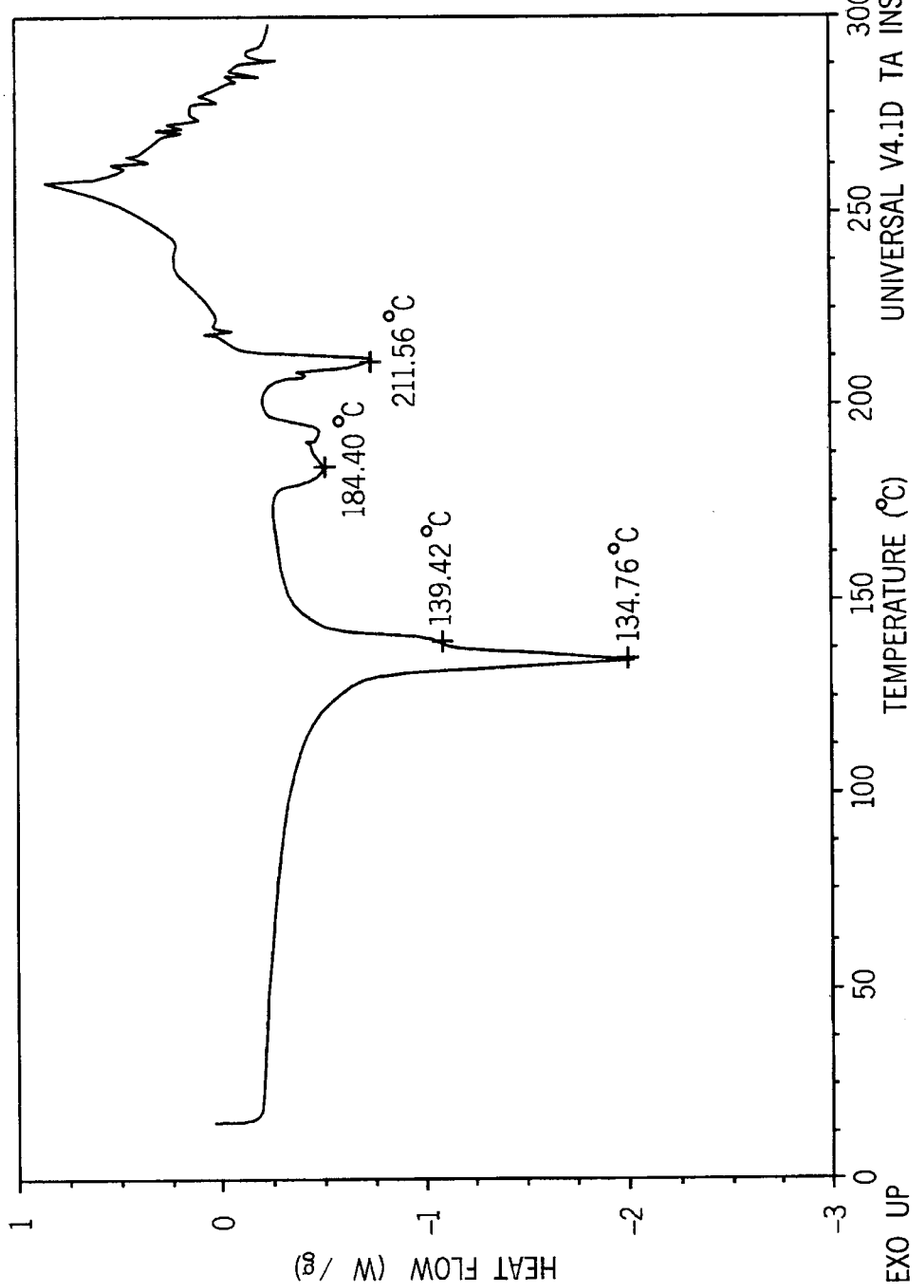


FIG. 33
FORM A

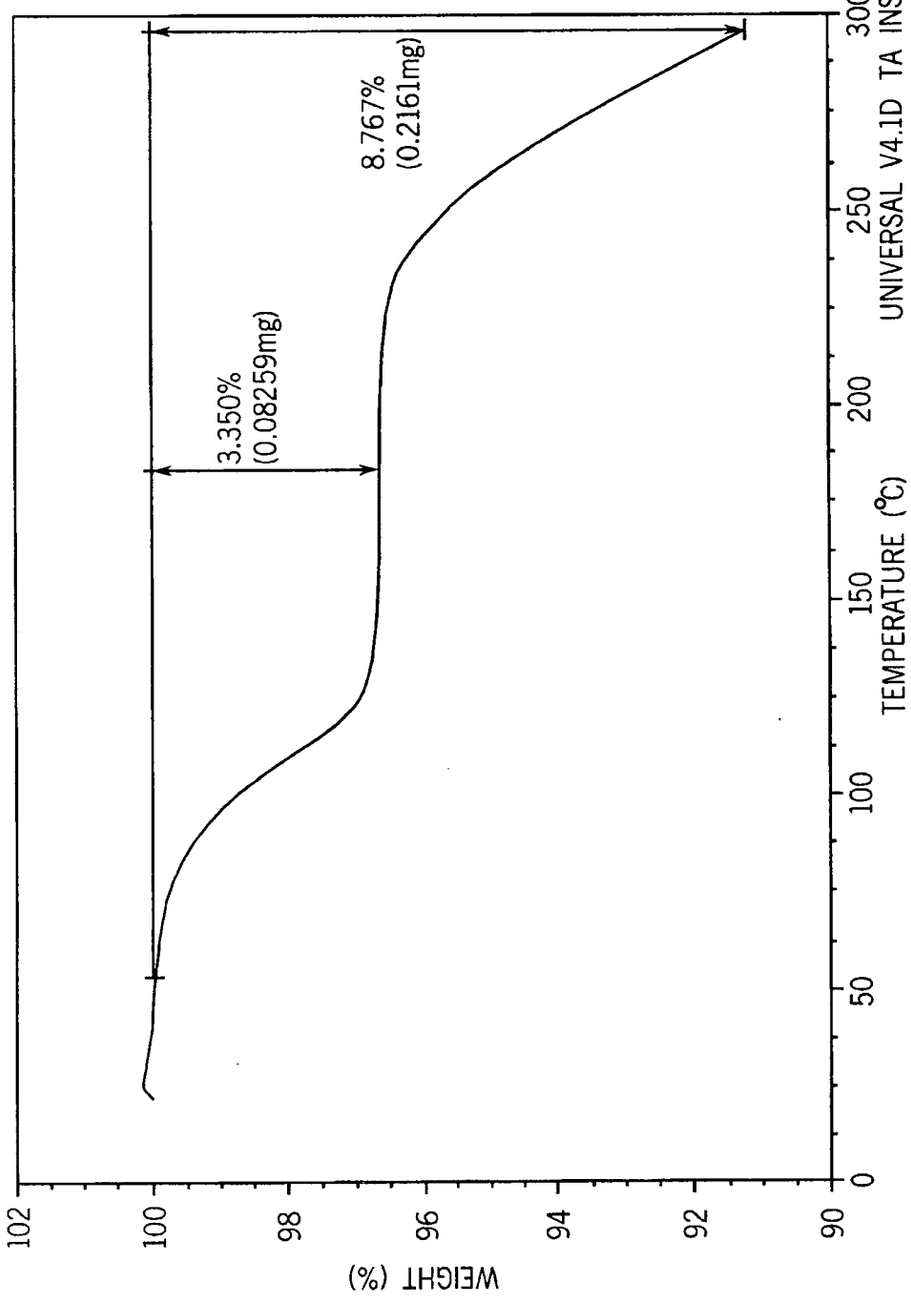

8.767%
(0.2161mg)
3.350%
(0.08259mg)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
92
90
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 34
FORM B

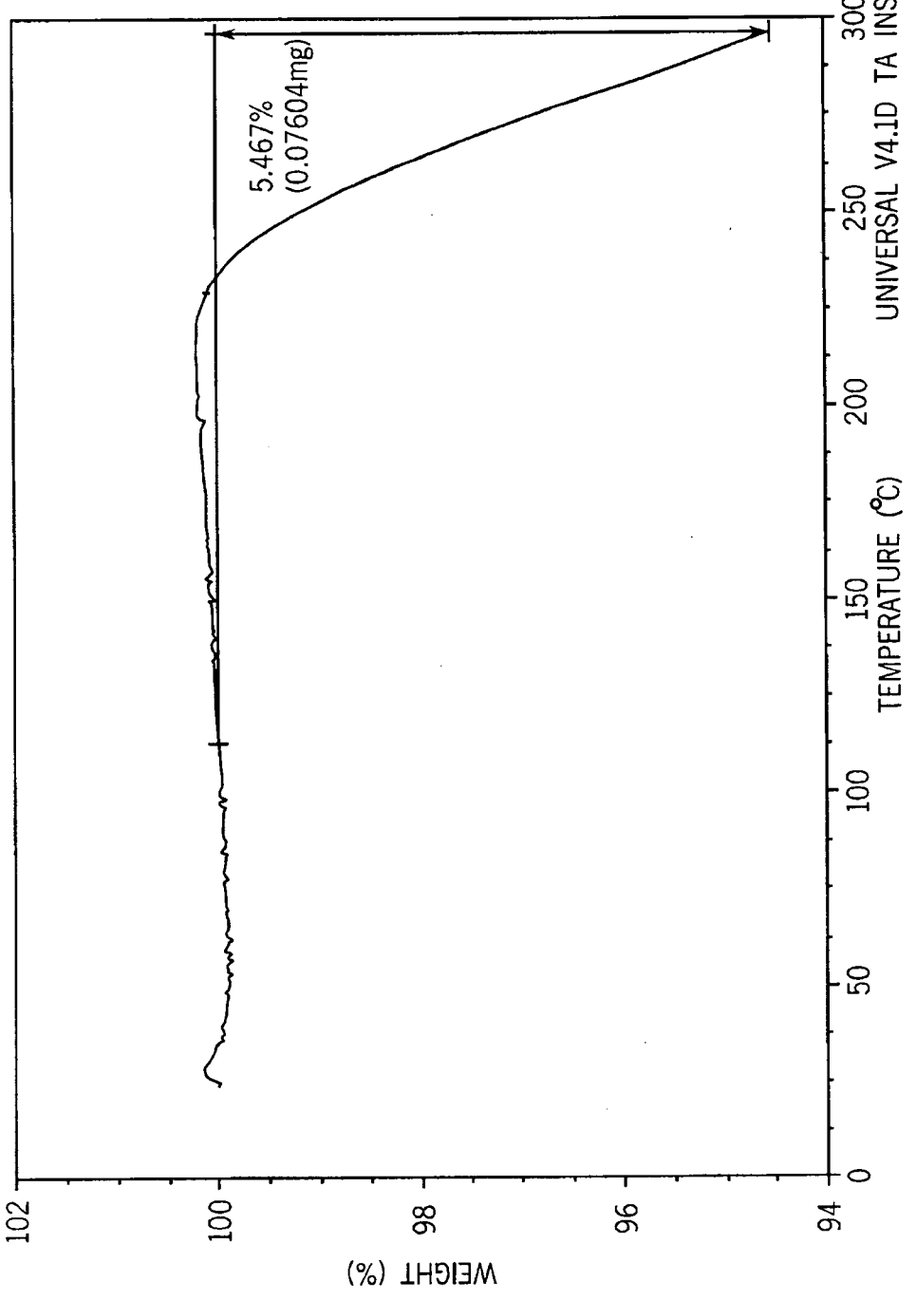

5.467%
(0.07604mg)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
TEMPERATURE (°C)
WEIGHT (%)
0
50
100
150
200
250
300
94
96
98
100
102

FIG. 35
FORM C

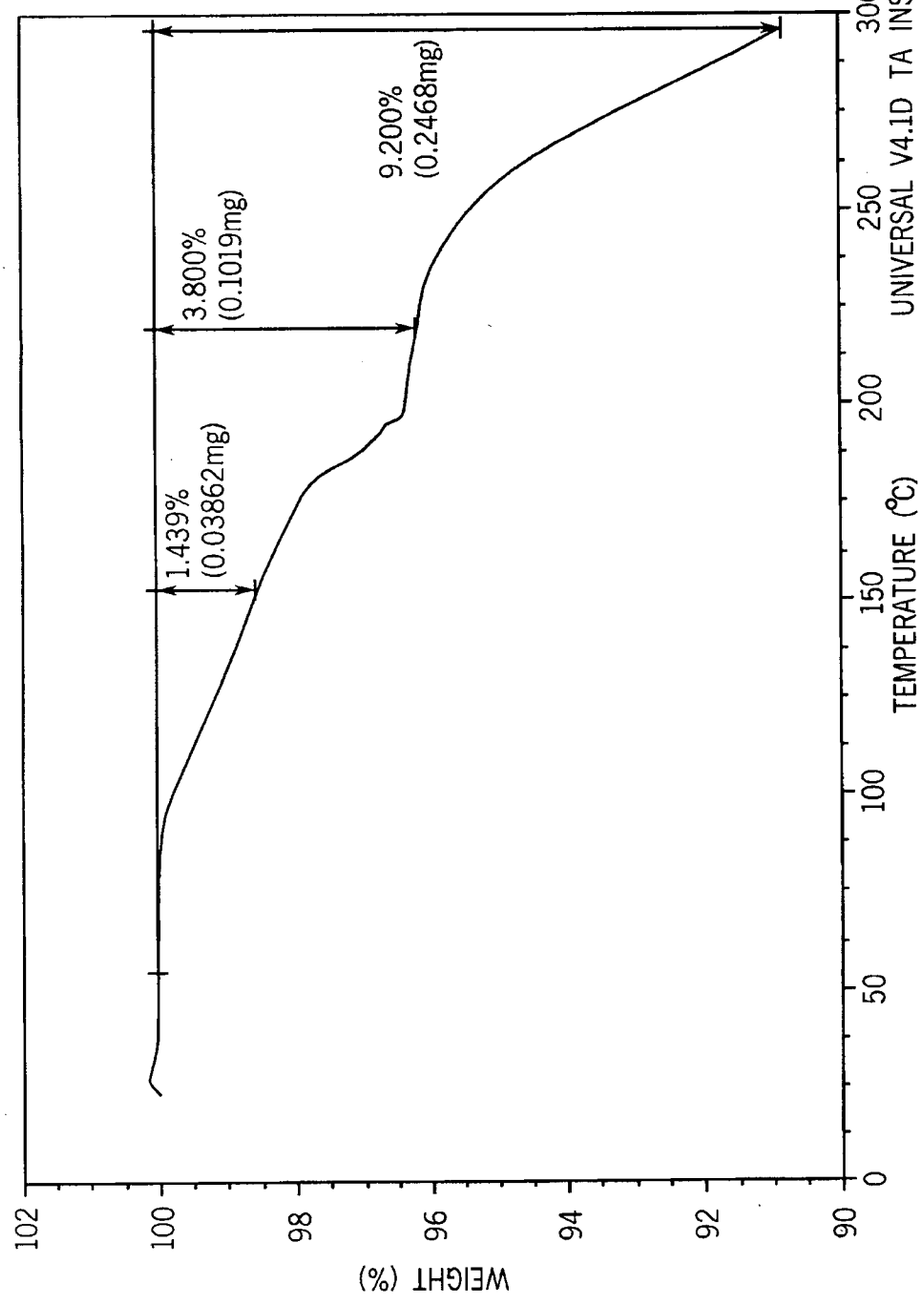

1.439%
(0.03862mg)
3.800%
(0.1019mg)
9.200%
(0.2468mg)
WEIGHT (%)
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 36
FORM D

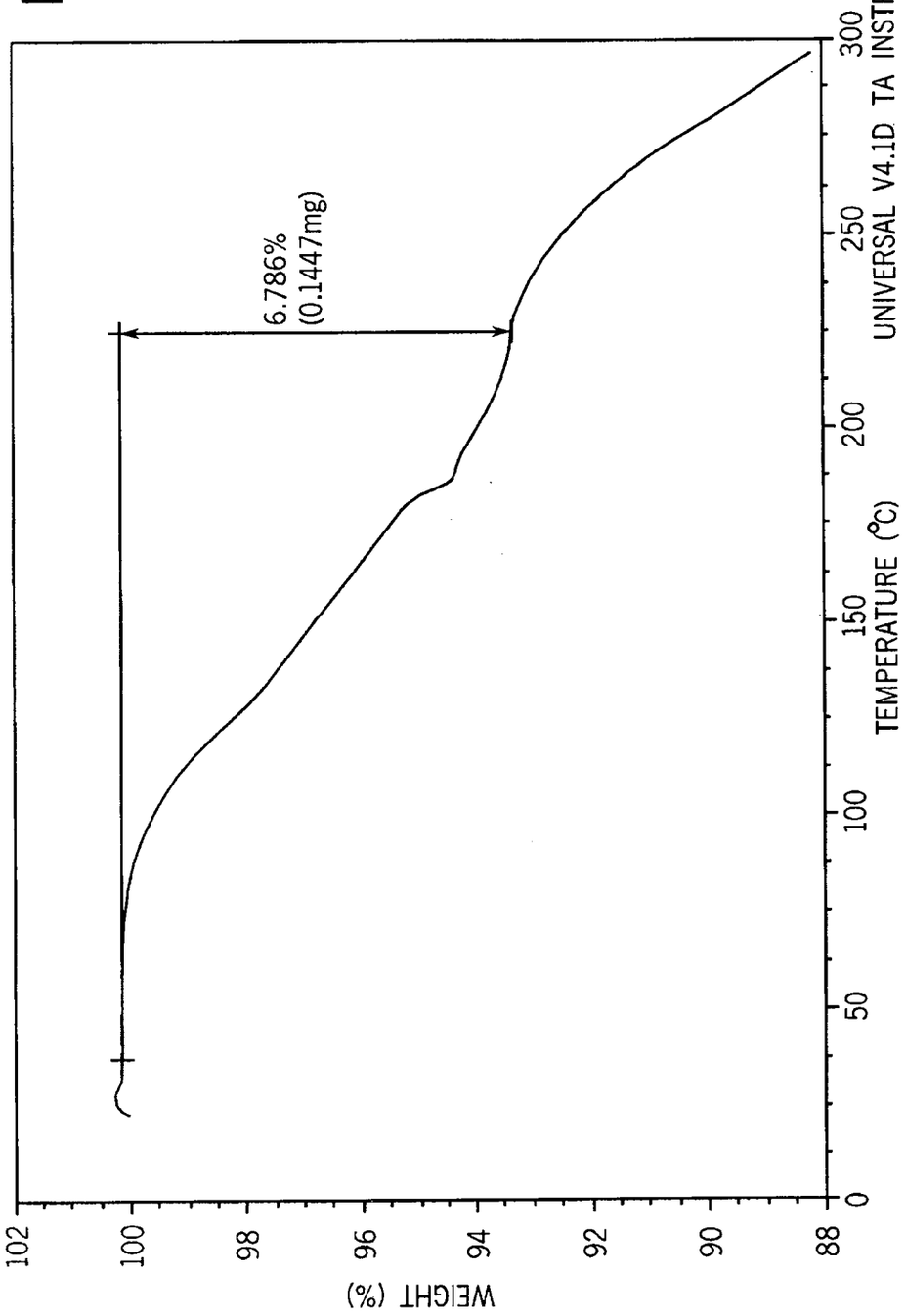
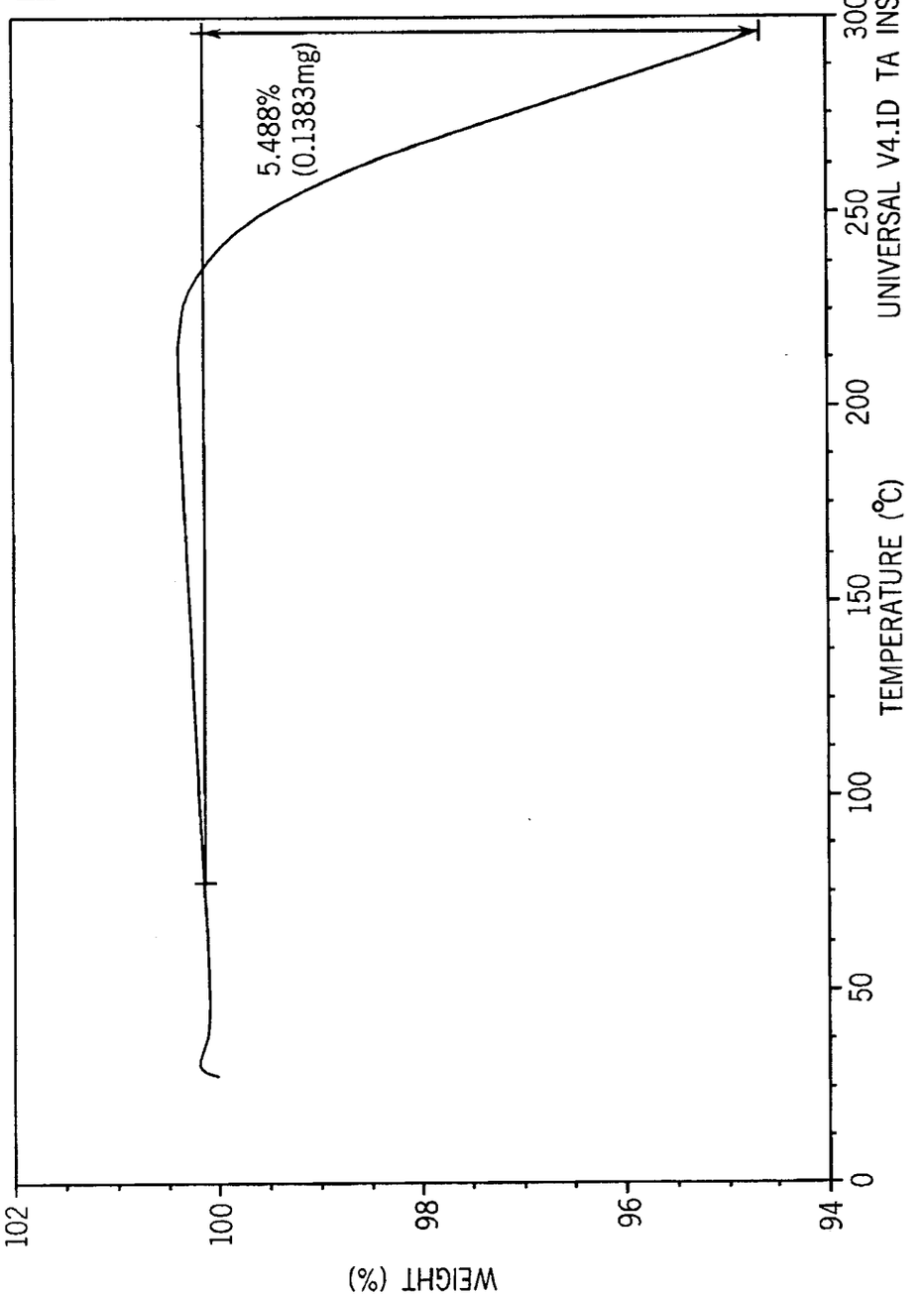

6.786%
(0.1447mg)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
92
90
88
TEMPERATURE (°C)
0
50
100
150
200
250
300
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 37
FORM E


5.488%
(0.1383mg)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
TEMPERATURE (°C)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
0
50
100
150
200
250
300

356

FIG. 38
FORM F

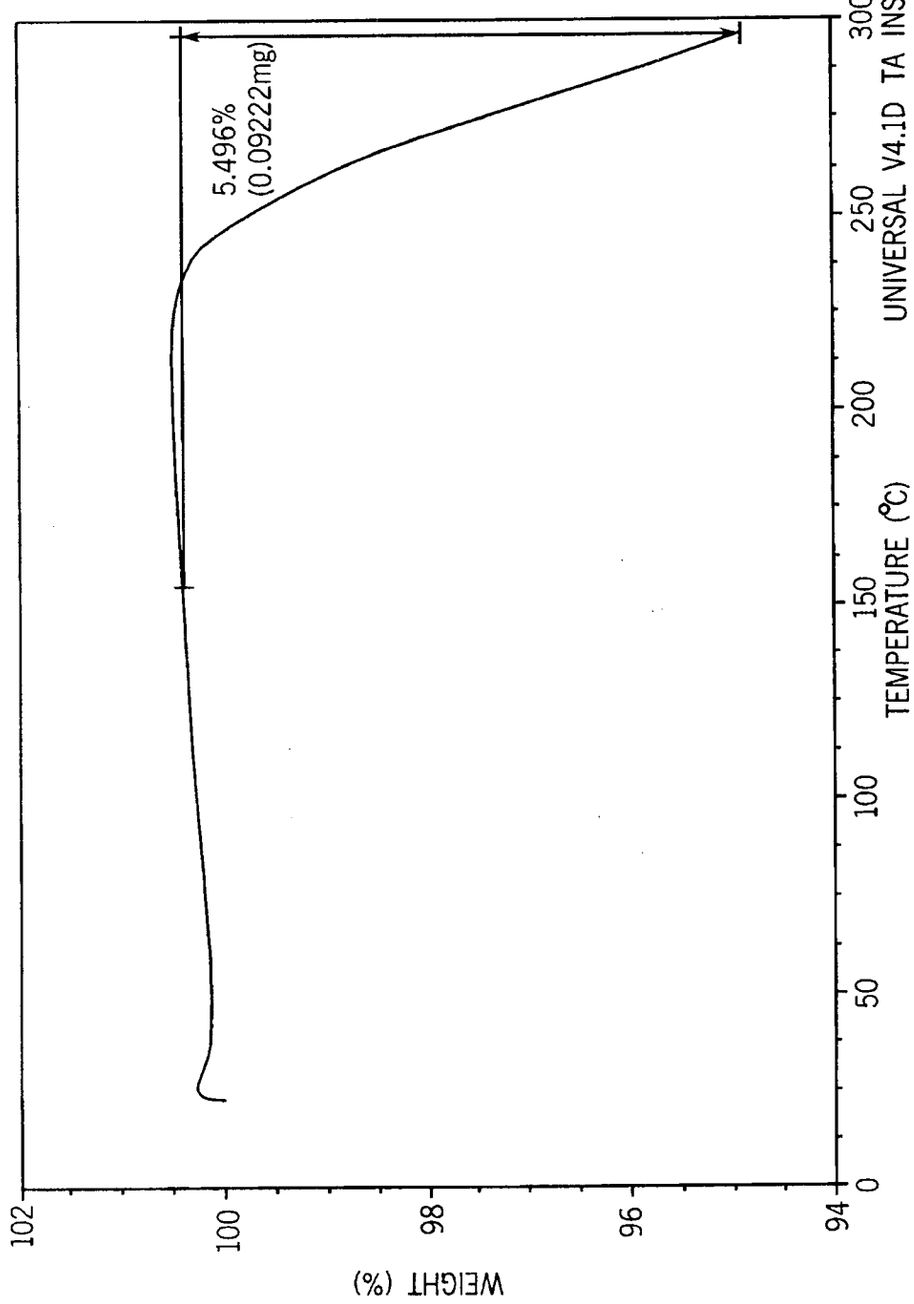


FIG. 39
FORM G

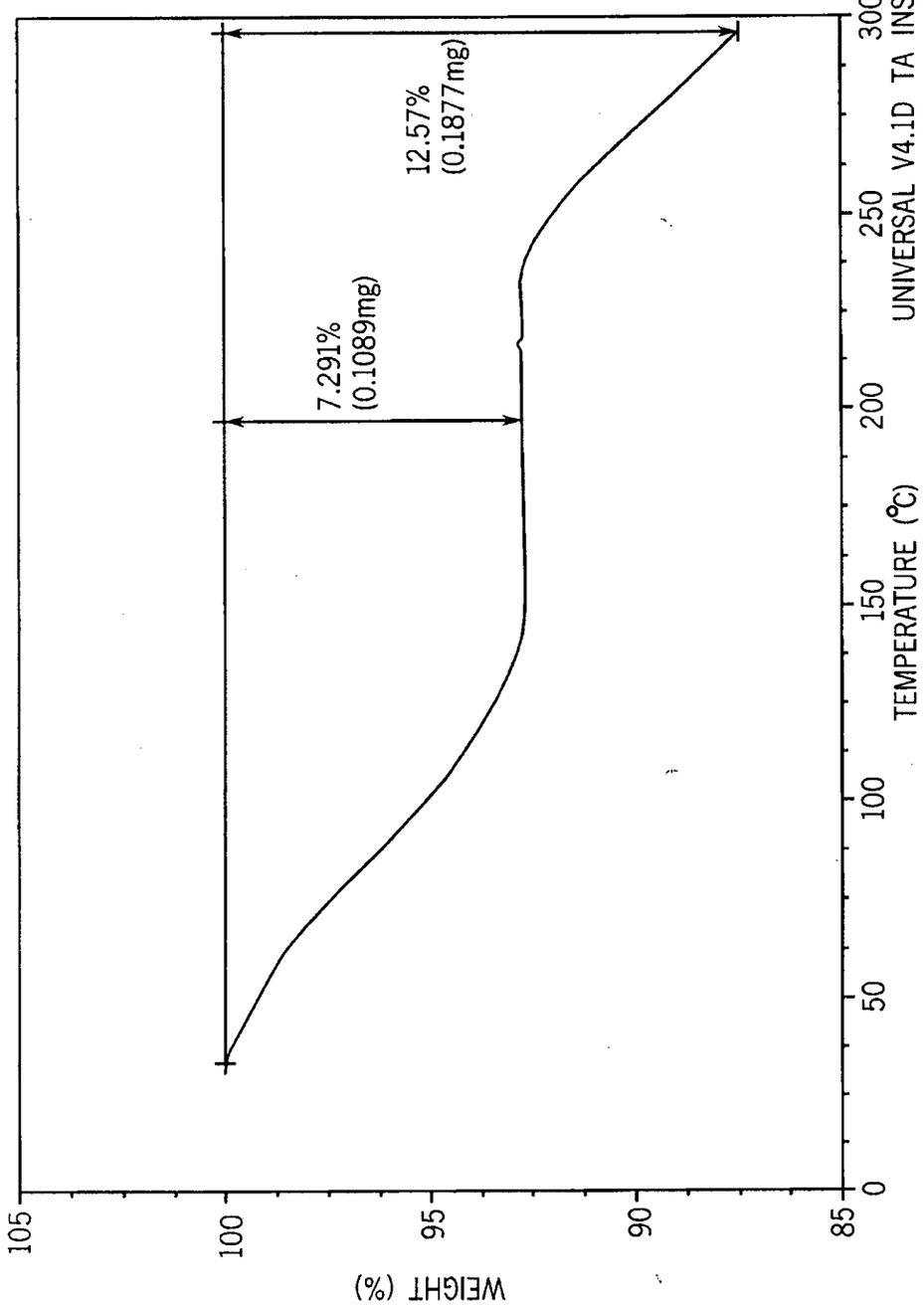

12.57%
(0.1877mg)
7.291%
(0.1089mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 40
FORM H

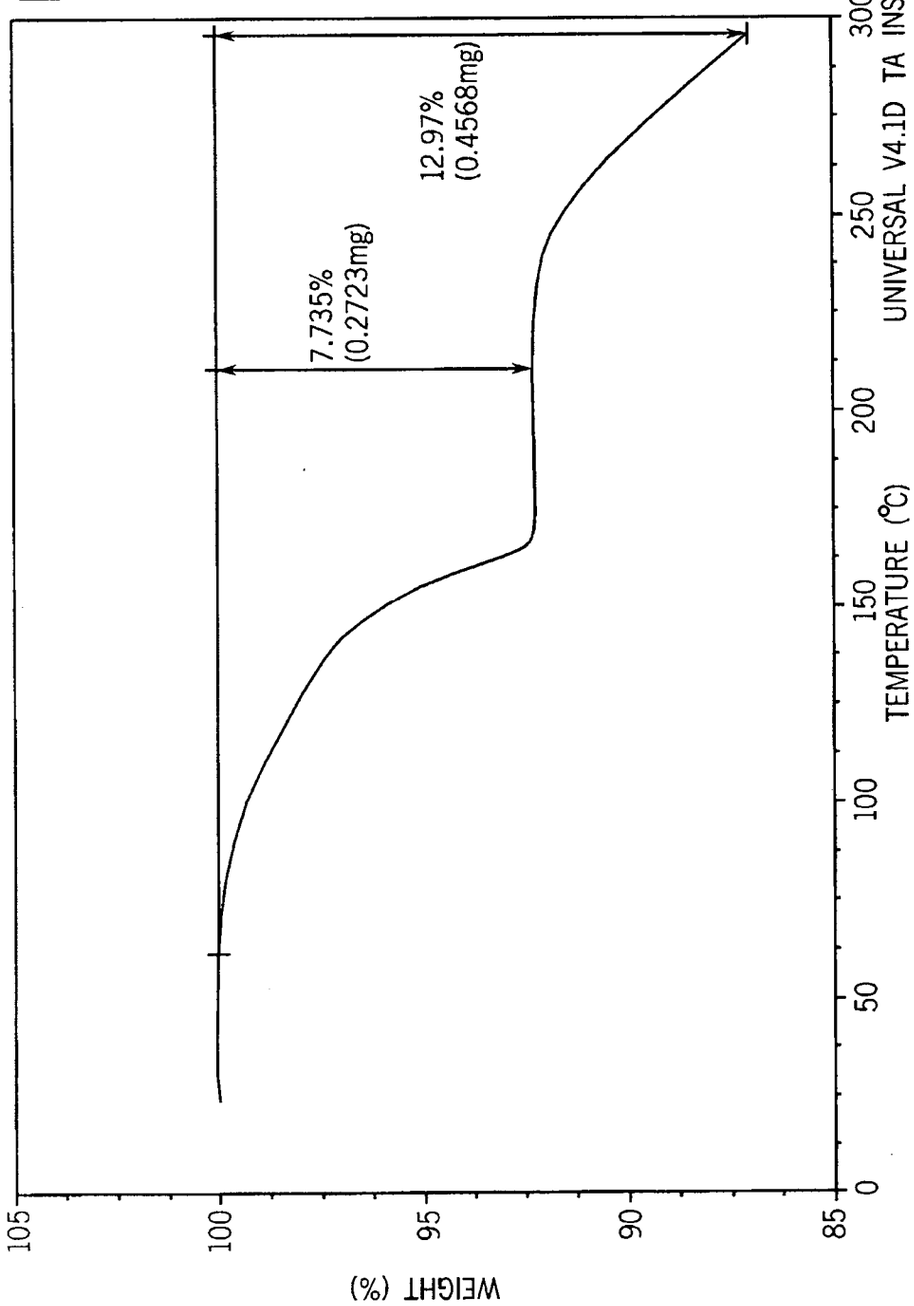

12.97%
(0.4568mg)
7.735%
(0.2723mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 41
FORM I

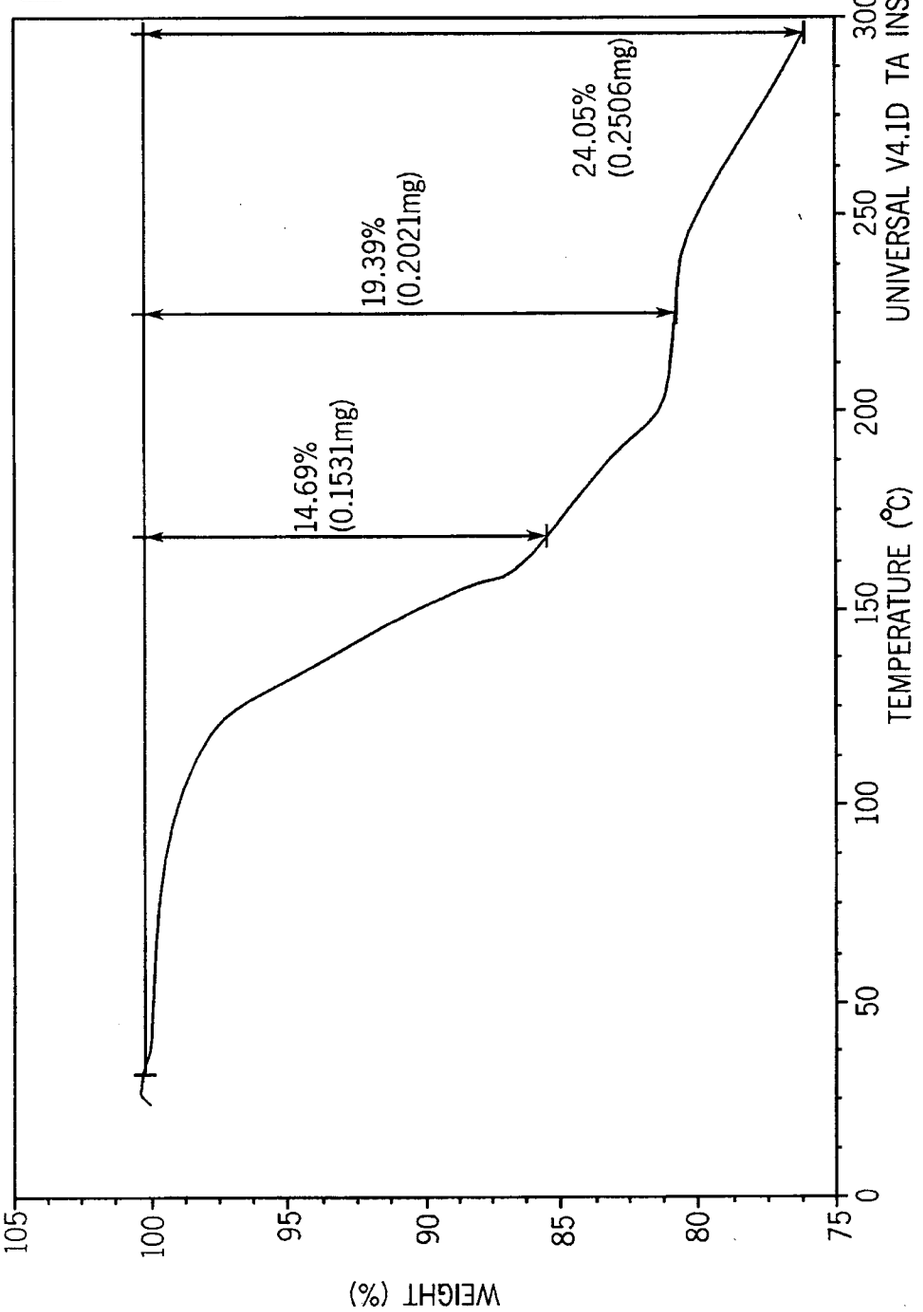
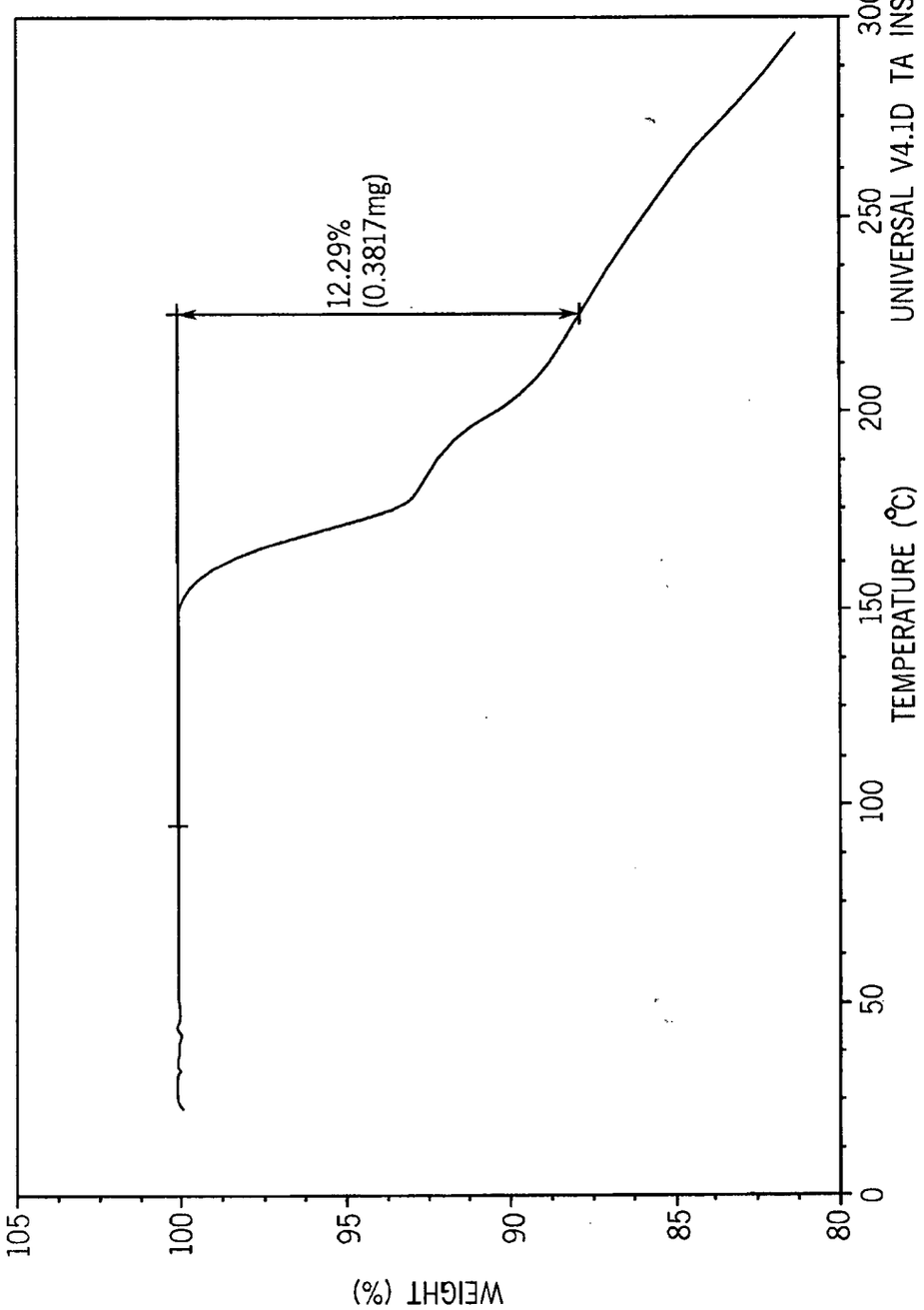

14.69%
(0.1531mg)
19.39%
(0.2021mg)
24.05%
(0.2506mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 42
FORM J


12.29%
(0.3817mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

361

FIG. 43
FORM K

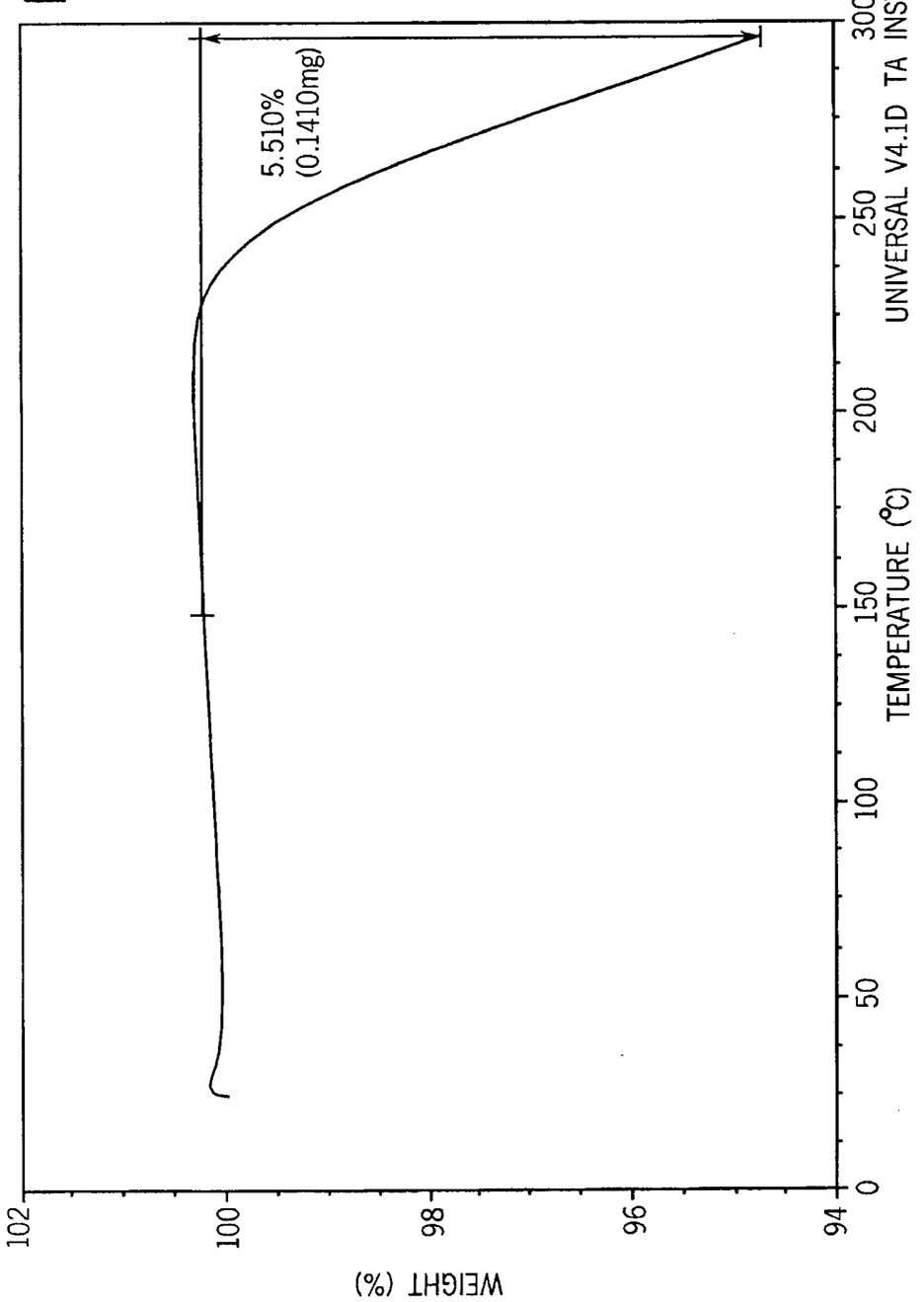


FIG. 44
FORM L

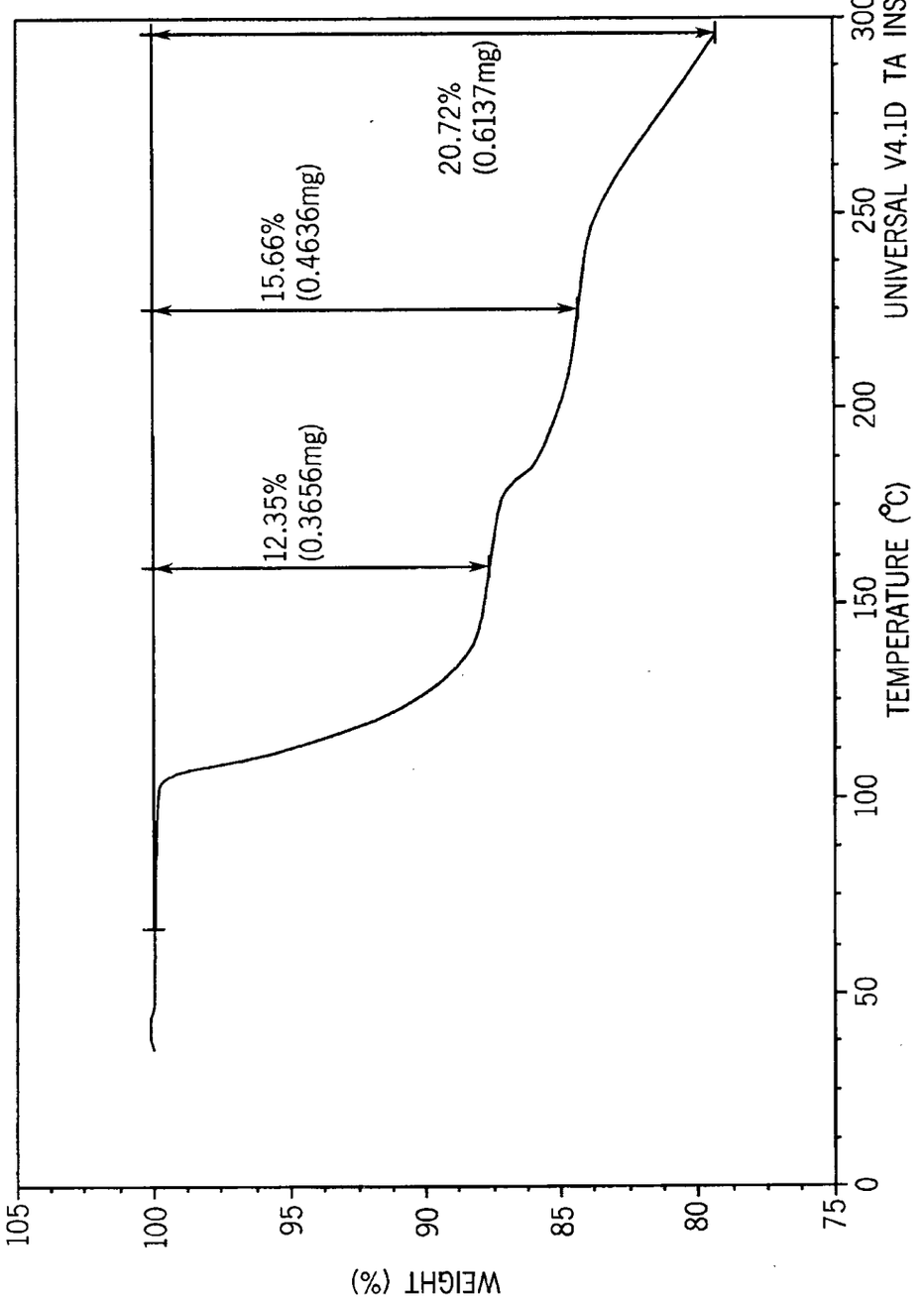

12.35%
(0.3656mg)
15.66%
(0.4636mg)
20.72%
(0.6137mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
80
75
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 45
FORM M

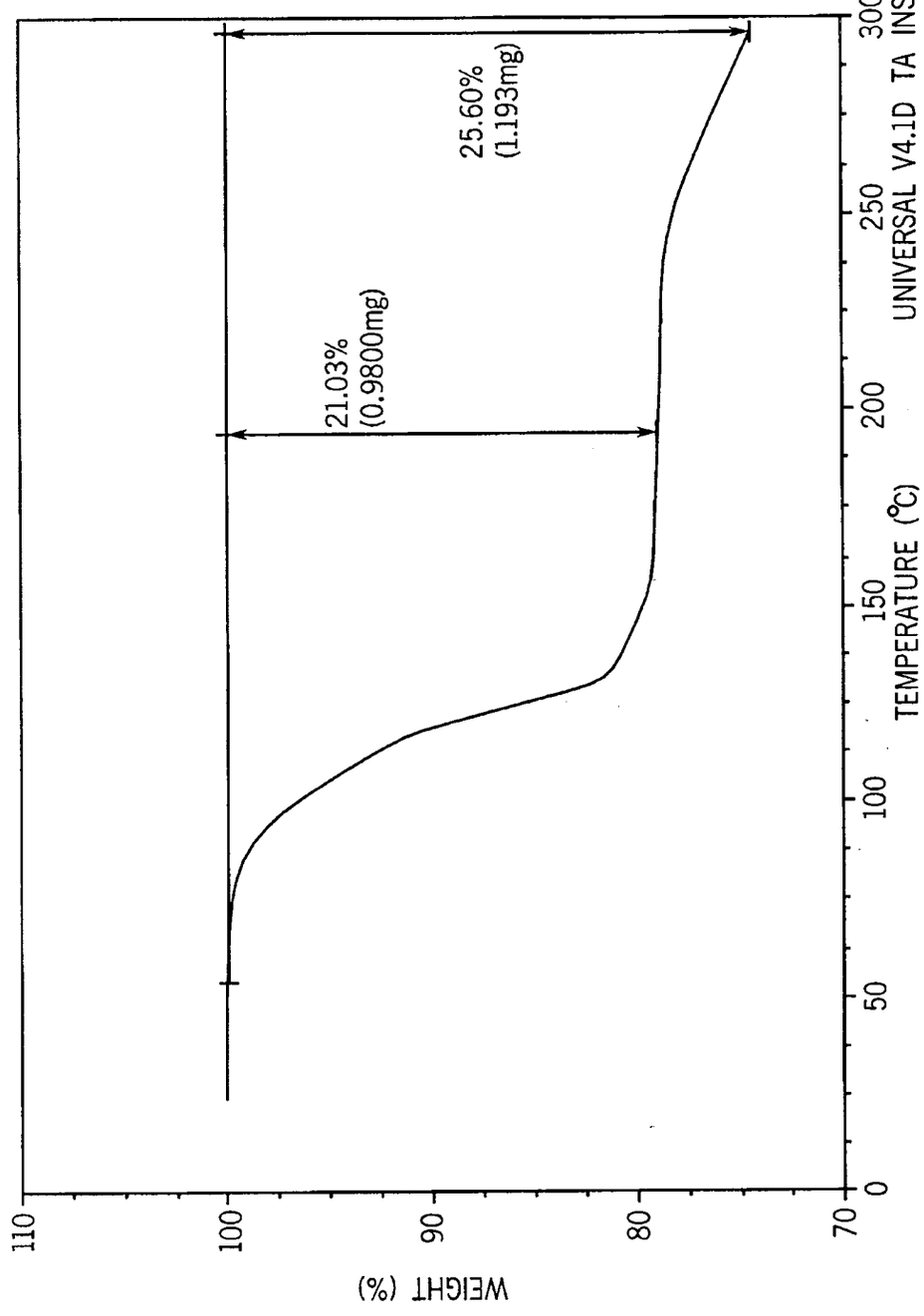

25.60%
(1.193mg)
21.03%
(0.9800mg)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
TEMPERATURE (°C)
WEIGHT (%)
0
50
100
150
200
250
300
70
80
90
100
110

FIG. 46
FORM N

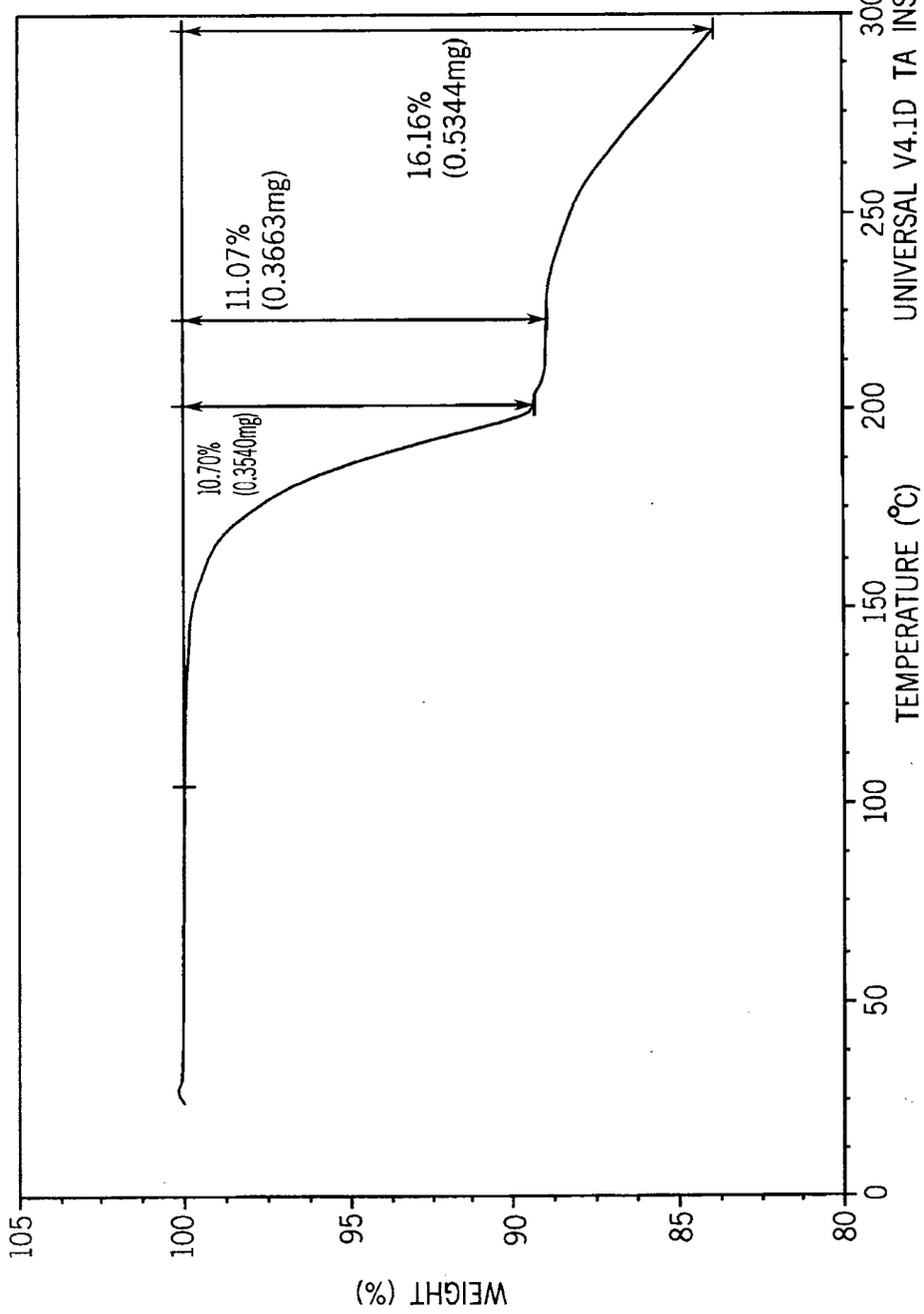

16.16%
(0.5344mg)
11.07%
(0.3663mg)
10.70%
(0.3540mg)
105
100
95
90
85
80
WEIGHT (%)
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

FIG. 47
FORM O

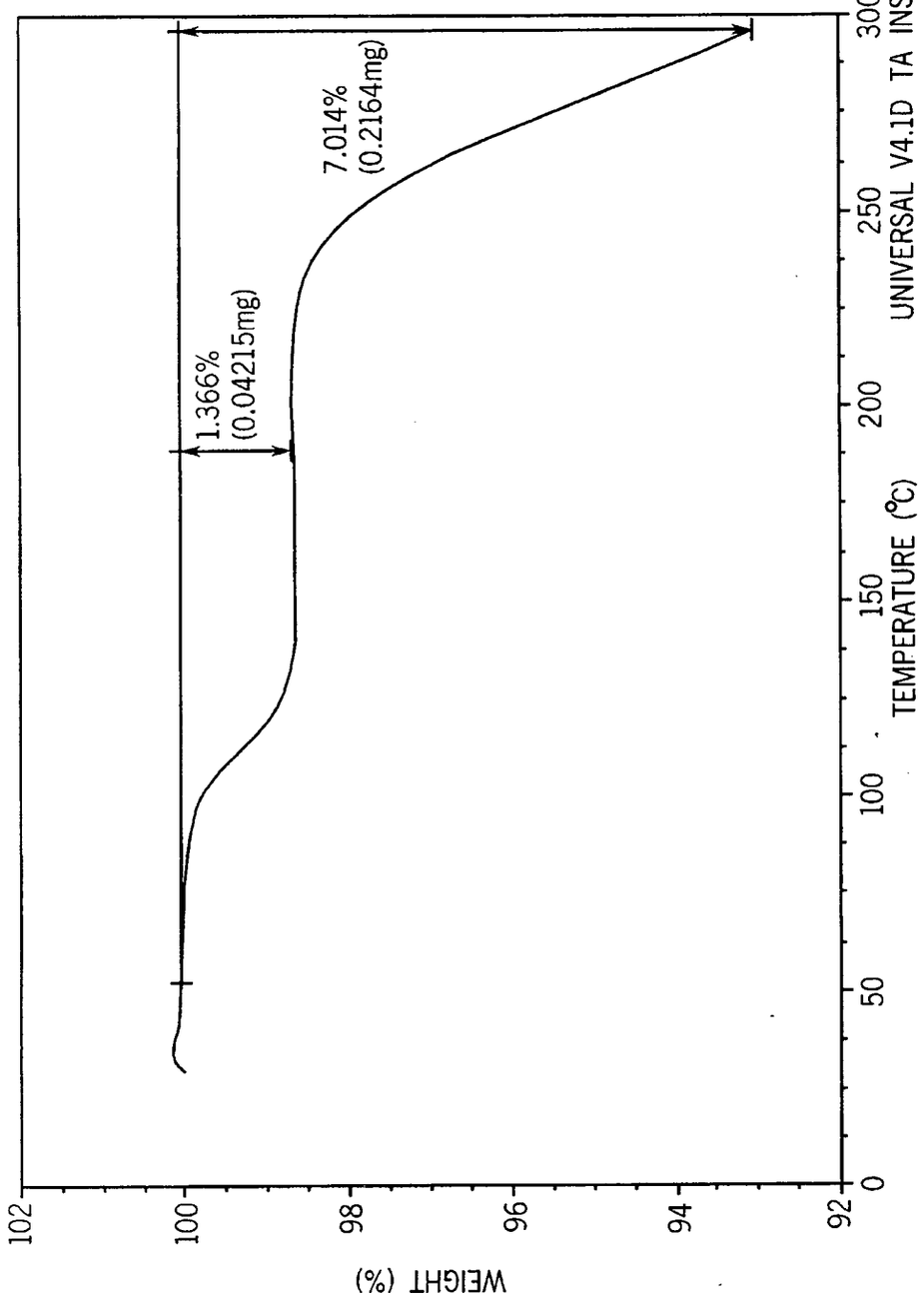
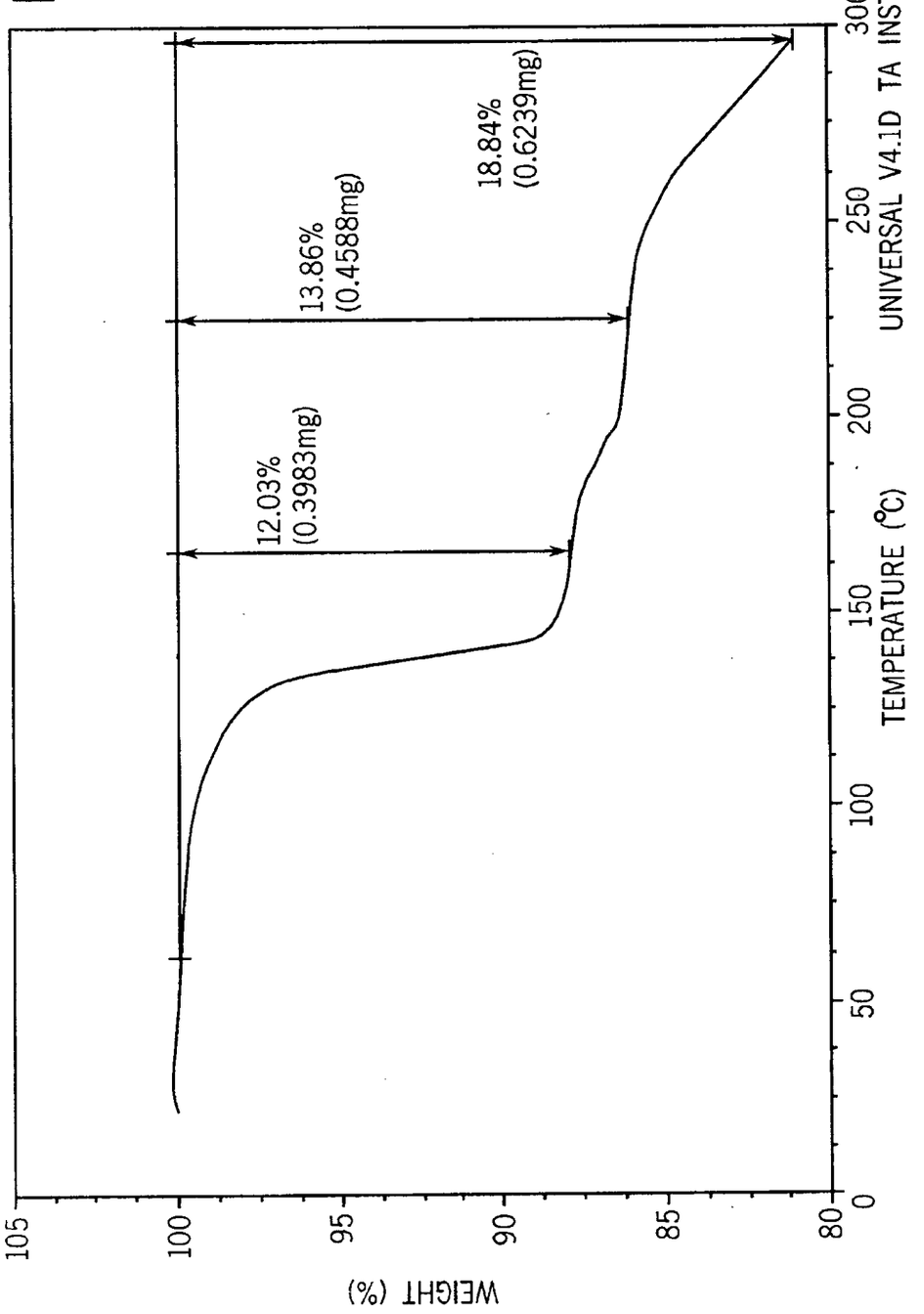

1.366%
(0.04215mg)
7.014%
(0.2164mg)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS
TEMPERATURE (°C)
WEIGHT (%)
102
100
98
96
94
92
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 48
FORM P


18.84%
(0.6239mg)
13.86%
(0.4588mg)
12.03%
(0.3983mg)
WEIGHT (%)
105
100
95
90
85
80
0
50
100
150
200
250
300
TEMPERATURE (°C)
UNIVERSAL V4.1D TA INSTRUMENTS

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/055227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61P35/00 A61K31/4439

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 A61P 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)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/049622 A1 (DIMITROFF MARTIN [US] ET AL) 1 March 2007 (2007-03-01) page 20; example 1 page 40, paragraph 528-536; example 68 page 44; examples 78,79	1-11, 144-155
P,X	WO 2008/011154 A (NOVARTIS AG [CH]; HASHASH AHMAD [US]; RITCHIE SEAN [US]; LIN KANGWEN [) 24 January 2008 (2008-01-24) page 30, paragraph 124; example 3	1-11, 144-155
E	WO 2008/027523 A (NOVARTIS AG [CH]; GULLAPALLI RAMPURNA [US]; HASHASH AHMAD [US]; KARPIN) 6 March 2008 (2008-03-06) page 33 pages 44-50; example 6	1-11, 144-155

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
5 June 2008	14/08/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Duval, Eric

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/055227

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 the whole document	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/055227

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

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

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 145-150 and 152-155 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule.6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-11, 144-155 partially

   form A

2. claims: 12-20, 144-155 partially

   form B

3. claims: 21-29, 144-155 partially

   form C

4. claims: 30-38, 144-155 partially

   form D

5. claims: 39-47, 144-155 partially

   form E

6. claims: 48-55, 144-155 partially

   form F

7. claims: 56-61, 144-155 partially

   form G

8. claims: 62-71, 144-155 partially

   form H

9. claims: 72-80, 144-155 partially

   form I

10. claims: 81-90, 144-155 partially

    form J

11. claims: 91-99, 144-155 partially

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

form K

12. claims: 100-108, 144-155 partially

form L

13. claims: 109-117, 144-155 partially

form M

14. claims: 118-126, 144-155 partially

form N

15. claims: 127-134, 144-155 partially

form O

16. claims: 135-143, 144-155 partially

form P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/055227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007049622 A1	01-03-2007	NONE	
WO 2008011154 A	24-01-2008	NONE	
WO 2008027523 A	06-03-2008	NONE	

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-106547- -00000-0000
Fecha: 2009-09-29 16:02:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 372

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10´
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	9 106547
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/055227
	Fecha inicio fase nacional	02/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11594

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 OCT. 2009
adpa11