

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32230 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/14**

(43) Date de publication :
01.04.2011

(21) N° Dépôt :
33250

(22) Date de Dépôt :
15.10.2010

(30) Données de Priorité :
19.03.2008 US 61/037,746

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2009/053222 18.03.2009

(71) Demandeur(s) :
NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)

(72) Inventeur(s) :
GIRON, Danielle ; HAMMERSCHMIDT, Walter ; PIECHON, Philippe ; POLASEK, Johanne ; SCHREINER, Andreas ; STOWASSER, Frank

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **FORMES CRISTALLINES ET DEUX FORMES SOLVATÉES DE LACTATES DE 4-AMINO-5-FLUORO -3-[5-(4-MÉTHYLPIPÉRAZIN-1-YL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-YL]QUINOLIN-2(1H)-ONE**

(57) Abrégé : L'invention concerne des formes cristallines ou des polymorphes de lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] quinolin-2(1H)-one, ainsi que leurs procédés de préparation, des compositions pharmaceutiques les comprenant et des procédés de traitement les utilisant.

ABREGE

Formes cristallines ou polymorphes des sels d'acide lactique de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one,
5 procédés de fabrication de celles-ci, compositions pharmaceutiques les comprenant et procédés de traitement les employant.

(VINGT HUIT PAGES)

NOVARTIS AG.
P. P. SABA & CO., Casablanca

01 AVR 2011

FORMES CRISTALLINES ET DEUX FORMES SOLVATÉES DE
LACTATES DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[5-(4-MÉTHYL-PIPÉRAZIN-1-YL)-
1H-BENZIMIDAZOL-2-YL]QUINOLIN-2(1H)-ONE

5

Arrière-plan de l'invention

Domaine de l'invention

La présente invention se rapporte aux formes cristallines de lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-
10 2(1H)-one, ainsi qu'à leurs procédés de production, aux compositions pharmaceutiques les comprenant et aux procédés de traitement les employant.

Arrière-plan apparenté

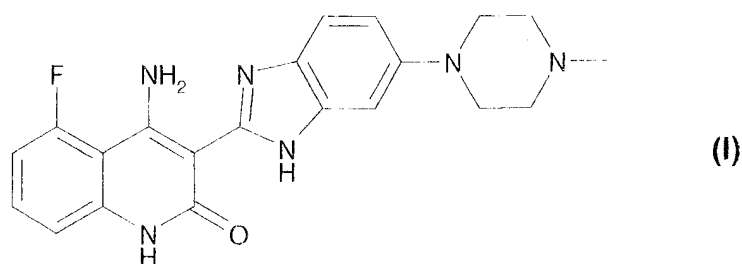
Le polymorphisme désigne l'existence de plus d'une structure cristalline
15 d'une substance. Cette capacité qu'a une substance chimique à se cristalliser en plus d'une modification cristalline peut avoir un effet important sur la durée de conservation, la solubilité, les propriétés de la préparation et les propriétés de transformation d'un médicament. En outre, l'action d'un médicament peut être affectée par le polymorphisme de la molécule du médicament. Différents
20 polymorphes peuvent présenter différents taux d'absorption par le corps, ce qui résulte en une activité biologique inférieure ou supérieure à celle souhaitée. Dans certains cas extrêmes, un polymorphe non souhaité peut même faire preuve de toxicité. L'apparition d'une forme polymorphe inconnue durant la fabrication peut avoir un impact énorme.

25 La compréhension et le contrôle du polymorphisme résultent donc en un avantage important en vue de l'apparition de nouveaux médicaments sur le marché. Tout d'abord et avant tout, la connaissance de tous les polymorphes possibles d'un produit peut être employée en vue de diminuer la contamination éventuelle par d'autres formes polymorphes durant la fabrication ou le stockage d'un médicament.
30 Dans certains cas, l'incapacité d'arrêter la contamination peut avoir des conséquences néfastes sur la durée de conservation. La cristallisation d'un polymorphe non souhaité durant la fabrication peut représenter une perte de temps

qui se calcule en semaines ou en mois alors que les scientifiques cherchent à découvrir et à corriger la cause de la nouvelle forme cristalline ou réalisent une autre série de tests en vue d'obtenir l'approbation d'une nouvelle forme.

Ensuite, le fait de savoir quelles structures cristallines sont possibles dans certains cas, permet aux chercheurs de maximiser les propriétés souhaitées d'un composé, telles que la solubilité, les propriétés de la préparation, les propriétés de transformation, et la durée de conservation. La compréhension de ces facteurs au plus tôt lors du processus de développement d'un nouveau médicament permet de produire un produit plus actif, plus stable, ou au processus de fabrication moins onéreux.

Le composé 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one possède la formule (I) :



15

tel que décrit dans US 6,774,237 et WO 2006/127926. WO 2006/127926 procure des informations au sujet des formes polymorphes et solvatées du 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

WO2006/127926 ne procure pas d'informations au sujet de la nouvelle forme anhydre II, de la forme héli-pentahydrate ou de la forme méthanol-solvate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one selon la présente invention ou de son DMF-solvate. La connaissance des éventuelles formes polymorphes des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl] quinolin-2(1H)-one est utile pour le développement d'une forme de dosage adéquate étant donné que l'incapacité d'employer une seule forme polymorphe durant les études cliniques ou de stabilité peut résulter en ce que la forme de dosage exacte employée ou étudiée ne soit pas comparable d'un lot à l'autre. Une fois choisie, il est important qu'une forme

polymorphe puisse être préparée à l'aide d'un procédé qui peut être répété et qu'elle reste inchangée pendant des périodes prolongées dans la forme de dosage développée. Il est également souhaitable de disposer d'un procédé qui permette de produire des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one lactique faisant preuve d'un haut degré de pureté étant donné que la présence d'impuretés peut produire des effets toxicologiques non souhaités.

Il a été découvert de façon surprenante que les différentes modifications cristallines (nouvelles formes polymorphes ou formes solvatées) des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one décrites ci-dessous, peuvent être préparées suite à la sélection de conditions de transformation choisies avec soin, p.ex., le choix du système de solvants, la durée de la cristallisation, etc.

15 Résumé de l'invention

La présente invention se rapporte à des formes cristallines substantiellement pures d'une nouvelle forme anhydre, d'une forme hémipentahydrate, d'une forme méthanol-solvate ou d'une forme DMF-solvate des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

L'invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques comprenant :

- (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline d'une forme anhydre, d'une forme hémipentahydrate, d'une forme méthanol-solvate ou d'une forme DMF-solvate des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one selon la présente invention ; et
- (b) au moins un vecteur, diluant, véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

30 La présente invention se rapporte également à un procédé de traitement d'une maladie qui répond à une inhibition du récepteur des tyrosine kinases tel que décrit dans US 6,774,237 et WO 2006/127926. Ces procédés comprennent, sans

toutefois y être limités, l'inhibition de l'activité de VEGFR2 et FGFR3 qui comprend une étape d'administration, à un sujet nécessitant un tel traitement, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline d'une forme anhydre, d'une forme héli-pentahydrate ou d'une forme méthanol-solvate ou d'une forme DMF-solvate des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one lactique selon la présente invention.

Brève description des dessins

La Figure 1 illustre les modèles de diffraction des rayons X sur poudre pour la nouvelle forme anhydre du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 2 illustre les modèles de diffraction des rayons X sur poudre pour la forme héli-pentahydrate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 3 illustre les modèles de diffraction des rayons X sur poudre pour la forme méthanol-solvate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 4 illustre les modèles de diffraction des rayons X sur poudre pour la forme DMF-solvate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 5A illustre le spectre FT-IR pour la nouvelle forme anhydre du sel d'acide lactique de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 5B illustre le spectre FT-IR pour la forme héli-pentahydrate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 5C illustre le spectre FT-IR pour la forme méthanol-solvate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 6A illustre le spectre de Raman pour la nouvelle forme anhydre du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 6B illustre le spectre de Raman pour la forme hémipentahydrate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La Figure 6C illustre le spectre de Raman pour la forme méthanol-solvate
5 du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

Description détaillée de l'invention

La forme polymorphe de la forme anhydre du lactate de 4-amino-5-fluoro-
10 3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one, la forme polymorphe de la forme hémipentahydrate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one et la forme méthanol-solvate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one peuvent être obtenues suite aux
15 transformations des polymorphes et des solvates décrites dans la demande de brevet du présent demandeur WO 2006/127926. Ces « modifications cristallines » (ou « forme(s) polymorphe(s) », « polymorphe(s) », ou « forme(s) cristalline(s) », ces termes seront employés de façon interchangeable dans la présente) diffèrent au niveau de la stabilité thermodynamique, des paramètres physiques, de la structure des
20 rayons X et/ou des procédés de préparation et diffèrent des polymorphes et solvates décrits dans WO 2006/127926. Les formes cristallines des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one auxquelles se rapporte la présente invention se caractérisent par les modèles de diffraction des rayons X sur poudre illustré aux Figures 1-4.

25 Tel qu'employés dans la présente, les termes « isolés » et/ou « substantiellement purs » signifient que plus de 50% de la forme cristalline des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one sont présents dans une des formes décrites dans la présente et, de préférence, qu'au moins 70%, de préférence, qu'au moins 80%, et de préférence,
30 qu'au moins 90% d'une des formes cristallines décrites dans la présente sont présents.

Le premier exemple de réalisation de la présente invention se rapporte à une forme anhydre polymorphe substantiellement pure du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one, telle qu'illustrée à la Figure 1. La forme anhydre selon la présente invention, connue
5 dans la présente sous le nom de forme anhydre II, peut être isolée à partir d'éthanol, d'un mélange éthanol/acétonitrile (98:2) ou d'isopropanol à l'aide de la forme polymorphe A décrite dans la demande de brevet du présent demandeur WO 2006/127926. La forme anhydre II peut également être isolée à partir d'éthanol, d'acétonitrile, ou d'isopropanol à l'aide de la forme B (monohydrate) décrite dans la
10 demande de brevet du présent demandeur WO 2006/127926.

Le second exemple de réalisation de la présente invention se rapporte à une forme héli-pentahydrate polymorphe substantiellement pure du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one, telle qu'illustrée à la Figure 2. La forme héli-pentahydrate selon la
15 présente invention peut être isolée par cristallisation dans des mélanges éthanol/eau. La forme héli-pentahydrate peut également être isolée à partir de mélanges éthanol/eau (d'environ 80:20 à environ 60:40) ou à partir de mélanges éthanol/eau/tétrahydrofurane ou de mélanges acétone/eau à l'aide de la forme polymorphe A décrite dans la demande de brevet du présent demandeur WO
20 2006/127926.

Le troisième exemple de réalisation de la présente invention se rapporte à une forme méthanol-solvate polymorphe substantiellement pure du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one, tel qu'illustrée à la Figure 3.

25 Divers procédés peuvent être employés de façon à obtenir les formes polymorphes des sels mentionnés ci-dessus d'un lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one. Ces procédés sont décrits plus en détails dans les exemples donnés ci-dessous.

Un autre exemple de réalisation selon la présente invention se rapporte à
30 une composition pharmaceutique comprenant :

- (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline substantiellement pure des lactates de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-

méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one
caractérisée par un des modèles XRPD illustrés aux Figures 1-4 ; et

(b) au moins un vecteur, diluant, véhicule ou excipient
pharmaceutiquement acceptable.

5 De préférence, plus de 50% de la forme cristalline présente dans la
composition consistent en l'une des formes sélectionnées.

Le terme « quantité thérapeutiquement efficace » a pour but de désigner la
quantité du polymorphe selon l'invention, administrée à un sujet le nécessitant, qui
est suffisante pour permettre le traitement des maladies qui sont amoindries par
10 l'inhibition de l'activité de VEGFR2 et FGFR3. La quantité d'un composé donné
selon l'invention qui est thérapeutiquement efficace varie en fonction de divers
facteurs, tels que la maladie et la gravité de celle-ci, l'identité du sujet nécessitant un
tel traitement, etc., cette quantité peut être déterminée à l'aide de procédés de routine
bien connus des hommes de métier.

15 Les vecteur, diluant, véhicule ou excipient pharmaceutiquement
acceptables comprenant, sans toutefois y être limités, la cellulose microcristalline, le
lactose, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le
glycolate d'amidon sodique (NaSG), la crospovidone, la croscarmellose (CC), le
laurylsulfate de sodium (SLS), le Tween, le polyéthylène glycol (PEG), la povidone,
20 l'hydroxypropyl cellulose (HPMC), le stéarate de Mg, le stéarate de Ca, l'acide
stéarique, le fumarate stéarate de sodium et le dioxyde de silicium peuvent être
facilement sélectionnés par les hommes de métier et peuvent être déterminés à l'aide
du mode d'administration souhaité. Des exemples illustratifs de modes
d'administration adéquats comprennent l'administration par voie orale, nasale,
25 parentérale, topique, transdermique et rectale. Les compositions pharmaceutiques
selon la présente invention peuvent se présenter sous n'importe quelle forme
pharmaceutique qui peut être reconnue comme étant adéquate par l'homme de
métier. Les formes pharmaceutiques adéquates comprennent les préparations solides,
semi-solides, liquides ou lyophilisées, telles que les comprimés, les poudres, les
30 capsules, les suppositoires, les suspensions, les liposomes et les aérosols.

Un autre exemple de réalisation de la présente invention se rapporte à un
procédé de traitement d'une maladie qui répond à une inhibition de l'activité de

VEGFR2 et FGFR3 comprenant l'étape d'administration, à un sujet nécessitant un tel traitement, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline substantiellement pure du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one caractérisée par un des modèles XRPD
5 illustrés aux Figures 1-4.

Les maladies qui répondent à une inhibition de l'activité de VEGFR2 et FGFR3 comprennent, sans toutefois y être limitées, les maladies telles que le cancer de la prostate, le cancer du côlon et du rectum, le cancer du sein, le myélome multiple, le cancer du pancréas, le carcinome à petites cellules, la leucémie myéloïde
10 aiguë, la leucémie myéloïde chronique, une maladie myélo-proliférative, la leucémie à non-petites cellules, la leucémie à petites cellules, la leucémie lymphoïde chronique, le sarcome, le mélanome, le lymphome, le cancer de la thyroïde, la tumeur neuro-endocrine, le cancer des cellules rénales, le cancer gastrique, la tumeur stromale gastro-intestinale, le gliome, le cancer du cerveau, le cancer de la vessie ou
15 le cholangiocarcinome. D'autres indications sont décrites dans les brevets du présent demandeur et/ou dans la demande de brevet US 6 774 237, dans les Publications US 10/644 055, 10/983 174, 10/839 793, 11/041 191 et WO 2006/127926.

Tel que décrit ci-dessus, les modes d'administration comprennent l'administration par voie orale, nasale, parentérale, topique, transdermique et rectale.
20 L'administration des formes cristallines peut être effectuée par l'administration d'une composition pharmaceutique selon l'invention ou à l'aide de tout autre dispositif efficace.

Les exemples de réalisation spécifiques de la présente invention vont maintenant être décrits en référence aux exemples qui suivent. Il doit être compris
25 que ces exemples sont décrits uniquement à des fins d'illustration de l'invention et ne doivent pas être considérés comme étant limitatifs de l'étendue de la présente invention.

DEFINITIONS

- 30 THF - Tétrahydrofurane
- DMF - Diméthylformamide



Type d'équipement et calibrage de l'équipement d'analyse :

Diffraction des rayons X sur poudre (XRPD) : Equipement : Bruker D8 Advance, Reflection, rayonnement CuK_α

FT-IR dans du Nujol, Instrument : Bruker VERTEX 70

5 Structure cristalline unique : Equipement : Bruker AXS, rayonnement CuK_α

FT-Raman : Bruker RFS100-S, puissance du laser 50 mW (1004 nm)

Exemple 1: Forme anhydre II du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one

Après équilibrage par maintien sous agitation de la forme anhydre A et, de préférence, de l'excès d'acide lactique dans des solvants organiques, tels que l'éthanol, ou éthanol 98:2 (v/v) acétonitrile, isopropanol, la forme anhydre A se transforme en la forme anhydre II.

15 Après équilibrage de la forme monohydrate B, de préférence, en présence d'un excédent d'acide lactique, on obtient la forme anhydre II dans de l'éthanol ou de l'isopropanol ou de l'acétonitrile.

Le titrage du 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one à l'aide d'acide perchlorique et le titrage de l'acide lactique illustrent la stœchiométrie 1:1 de la base et de l'acide lactique.

20 Thermogravimétrie : eau <0,5%, pureté CLHP >99,5%.

Le réchauffement de la forme anhydre II la transforme en la forme anhydre A tel qu'observé par la cellule de réchauffement aux rayons X à environ 160°C. A l'aide d'une calorimétrie à balayage différentiel (DSC), la transformation se produit avec des endothermes qui montrent que la forme anhydre A et la forme anhydre II sont en relation énantiotropique. Cela est confirmé par la chaleur de la solution dans l'eau à 25°C, la Forme B est plus endothermique que la Forme A : 9,2 kJ/mole comparés à 4,6 KJ/mole.

30 Dans des mélanges éthanol/eau se présentant sous forme d'une bouillie, la forme anhydre II peut se transformer en la forme monohydrate B (faibles quantités d'eau) ou en l'hémi-pentahydrate (quantités plus importantes en eau).

Le réchauffement de la forme monohydrate B à 100-140°C permet d'obtenir la forme anhydre A ou la forme anhydre II ou des mélanges de celles-ci.

Solubilité de la forme anhydre II comparée à la forme anhydre A

Solvant	Éthanol	Acétone	Isopropanol	Butanol	Eau
Forme anhydre II	0,71 mg/ml	0,51 mg/ml	0,08 mg/ml	0,34 mg/ml	68 mg/ml
Forme anhydre A	0,84 mg/ml	0,84 mg/ml	0,16 mg/ml	0,95 mg/ml	107 mg/ml

5

Exemple de préparation

Une bouillie de 7 g de la forme B lactate monohydrate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one, dans 70 ml d'éthanol absolu, est équilibrée en la maintenant sous agitation à 25°C durant 24 h. Le solide filtré est séché et se compose de la forme anhydre II du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

10

La structure cristalline unique aux rayons X est déterminée et est confirmée par la diffraction des rayons X sur poudre.

15

Exemple 2 : Lactate héli-pentahydrate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one

Suite à une étape de cristallisation dans un mélange éthanol/eau caractérisé par une forte teneur en eau, on obtient l'héli-pentahydrate.

20

Après équilibrage de la forme anhydre A, on observe une transformation complète en l'héli-pentahydrate dans des mélanges éthanol/eau allant de 80:20 jusqu'à 60:40 à une température comprise entre 25 et 50°C ou dans des mélanges éthanol/eau/THF ou dans un mélange acétone/eau 90:10. La perte au séchage déterminée par thermogravimétrie avant la perte d'acide lactique est de : 8,6% (théorie pour l'héli-pentahydrate 8,5%).

25

Titration à l'aide d'acide perchlorique : 100,0%, titration de l'acide lactique sur une base anhydre 18,9%, eau : 8,1-8,6%, pureté par CLHP > 99,5%.

L'hémi-pentahydrate fait preuve d'une chaleur plus endothermique de la solution dans de l'eau à 25°C comparativement aux formes anhydres A ou B: 30 kJ/mole.

Le réchauffement de l'hémi-pentahydrate le transforme en une nouvelle
5 forme, éventuellement en un hémi-hydrate (TG : 1,39%) tel qu'observé par la cellule de réchauffement aux rayons X à environ 100°C. La DSC permet de donner lieu à la transformation suite à la fonte et à la recristallisation à 130-140°C en la forme anhydre A. Des observations similaires sont constatées à l'aide d'une expérience de réchauffement aux rayons X. Lorsque l'on équilibre les bouillies de l'hémi-
10 pentahydrate dans des solvants organiques, tels que de l'éthanol, de l'acétone, du THF, l'hémi-pentahydrate se transforme en la forme anhydre A ou en un mélange de la forme anhydre A et de la forme anhydre B.

Solubilité de l'hémi-pentahydrate à 25°C : eau : 6,2 mg/ml ; HCl 0,1N : 55 mg/ml ; éthanol : 2 mg/ml.

15

Exemple de préparation

5 g de la base libre 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one sont dissous dans un mélange de 27,6 g d'éthanol et de 2,4 g d'eau. 0,5 g d'acide lactique sont ajoutés et la solution est
20 gardée sous agitation à 50°C pendant 40-48 heures. Une suspension est obtenue et le solide filtré est séché et consiste en l'hémi-pentahydrate du lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one.

La structure cristalline unique aux rayons X est déterminée et confirmée par la diffraction des rayons X sur poudre (voir, Tableau 1).

25

Exemple 3 : Méthanol-solvate de lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one

Suite à l'équilibrage de la bouillie de la forme monohydrate ou de la forme anhydre A ou de la forme anhydre II dans du méthanol, on observe une
30 transformation complète dans le solvate à 25°C.

La structure cristalline unique aux rayons X est déterminée et confirmée par la diffraction des rayons X sur poudre (voir, Tableau 1).



Exemple 4 : DMF-solvate de lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one

Suite à l'équilibrage de la bouillie de la forme monohydrate ou de la forme anhydre A dans du DMF, on observe une transformation en le solvate à 25°C, par exemple, le monohydrate est entièrement transformé en le solvate : TG : 15,5% (théorie : 13,1%).

La structure cristalline unique aux rayons X est déterminée et confirmée par la diffraction des rayons X sur poudre (voir, Tableau 1).

10 **Tableau 1. Données cristallographiques**

	Forme anhydre II	Hémi-pentahydrate	Méthanol-Solvate	DMF-Solvate
Formule empirique	C21 H22 F N6 O, C3 H5 O3ç	C24 H32 F N6 O6,50	C25 H31 F N6 O5	C28 H34 F N7 O5
Poids de la formule	482,52 g.mole-1	527,56 g.mole-1	514,52 g.mole-1	555,61 g.mole-1
Température	100(2) K	293(2) K	100 (2) K	100 (2) K
Longueur d'ondes	1,54178 Å	1,54178 Å	1,54178 Å	1,54178 Å
Système cristallin	Monoclinique	Monoclinique	Monoclinique	Triclinique
Groupe spatial	P21/n	C2/c	P21/n	P1
Dimensions de la cellule unitaire	a=13,310(6) Å b=7,816(3) Å c=21,612(9) Å alpha= 97,62(3)° beta= 90° gama=90°	a=13,687(2) Å b=13,465(2) Å c=27,081(4) Å alpha= 101,626(8)° beta=90° gamma=90°	a=16,326(6) Å b=8,093 (3) Å c=18,860(6) Å alpha= 100,886 (2)° beta= 90° gama=90°	a=7,963 (2) Å b=9,486 (2) Å c=18,670(4) Å alpha=99,943 (1)° beta=94,9432 (1)° gamma= 108,994 (1)
Volume	2229(16) Å ³	4888 (12) Å ³	2447 (15) Å ³	1297 (5) Å ³

Z	4	8	4	2
Densité (théorique)	1,438 g.cm-3	1,434 g.cm-3	1,310 g.cm-3	1,422 g.cm-3

Les bandes d'absorption du spectre FT-IR des Figures 5A, 5B et 5C sont données au Tableau 2.

5 **Tableau 2.**

Forme	Bandes d'absorption caractéristiques [cm ⁻¹]
Anhydre A	3507, 3417, 3278, 2925*, 2855*, 1645, 1630, 1604, 1543, 1525, 1459*, 1411, 1378*, 1353, 1236, 1218, 1169, 1141, 1088, 1062, 1054, 1039, 997, 898, 804, 665, 545
Anhydre B (ou Anhydre II)	3524, 3376, 3305, 2924*, 2854*, 1644, 1617, 1585, 1520, 1464*, 1411, 1360, 1313, 1235, 1218, 1174, 1056, 989, 957, 899, 802, 796, 760, 660, 558, 489
Hemi-pentahydrate	~3265, 1642, 1601, 1523, 1490, 1458*, 1411, 1348, 1299, 1267, 1232, 1179, 1156, 1133, 1084, 1059, 1034, 995, 969, 853, 796, 758, 741, 713, 660, 566, 511, 490
Solvate méthanol	3524, 3244, 2831, 1615, 1564, 1538, 1494, 1462, 1409, 1360, 1277, 1254, 1236, 1168, 1138, 1118, 1057, 990, 969, 894, 852, 796, 758, 663, 642

Les bandes d'absorption du spectre de Raman des Figures 6A, 6B, 6C données au Tableau 3.

10 **Tableau 3.**

Forme	Bandes d'absorption caractéristiques [cm ⁻¹]
Anhydre A	3061, 2992, 2956, 1641, 1589, 1543, 1527, 1489, 1464, 1375, 1282, 1239, 1219, 1168, 1135, 1054, 974, 789, 739, 664, 609, 512, 501, 493, 370, 257,

Forme	Bandes d'absorption caractéristiques [cm ⁻¹]
	230, 150, 129,
Anhydre II	3079, 2963, 1645, 1589, 1540, 1520, 1492, 1464, 1412, 1361, 1348, 1298, 1282, 1237, 1138, 1056, 970, 736, 667, 608, 160, 105
Hémi-pentahydrate	3078, 2983, 1637, 1616, 1585, 1533, 1495, 1434, 1407, 1360, 1330, 1283, 1243, 1198, 1141, 1067, 959, 823, 743, 603, 519, 385, 130, 107

Alors que l'invention a été décrite ci-dessus en référence à des exemples de réalisation spécifiques, il apparaît clairement que toute modification et variation peut être effectuée sans porter atteinte au concept de l'invention décrit dans la présente.

- 5 De même, la présente invention a pour but d'inclure toutes ces modifications et variations qui tombent dans l'esprit et le cadre des revendications annexées. Toutes les demandes de brevet, les brevets et autres publications citées dans la présente sont incorporées par références dans leur totalité.



REVENDEICATIONS

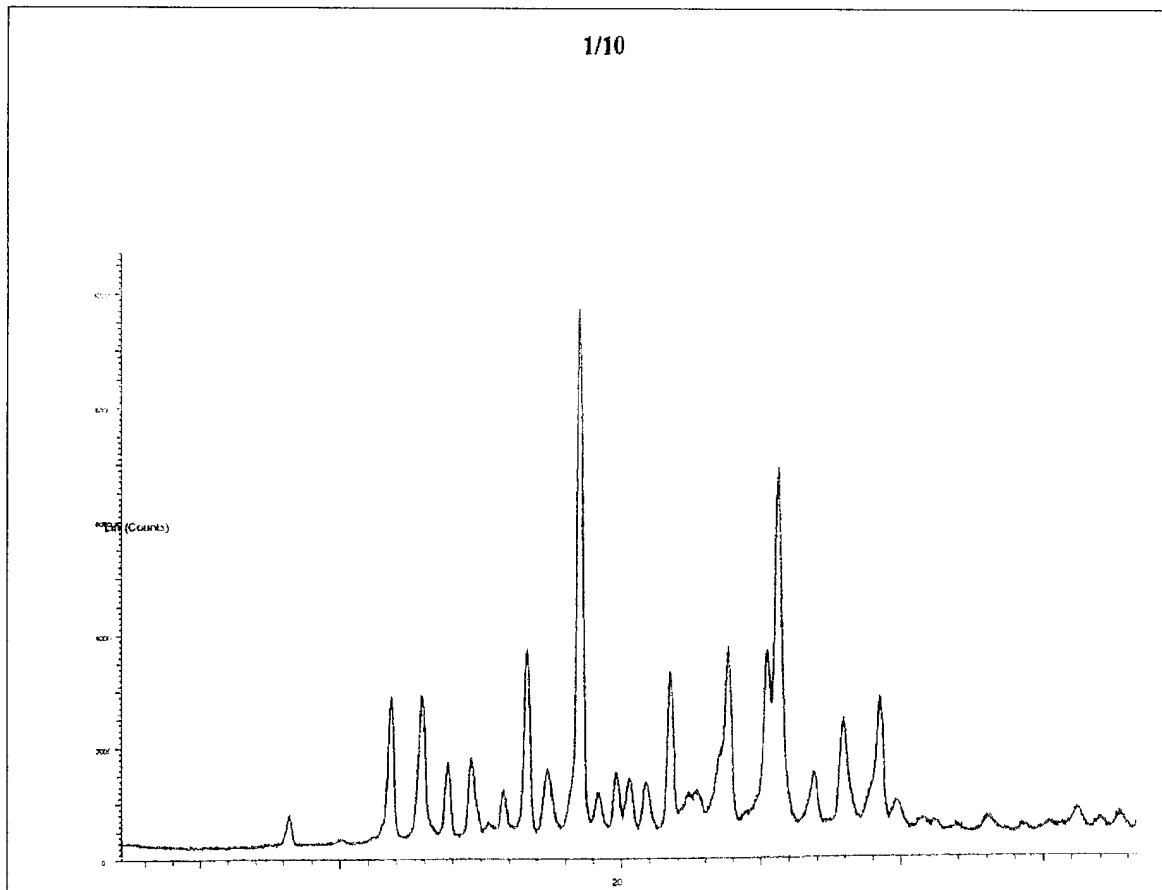
1. Forme anhydre II cristalline substantiellement pure d'un lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one caractérisée par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre qui présente un maximum caractéristique à 18,5 degrés, 2 thêta.
5
2. Forme anhydre II cristalline substantiellement pure d'un lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one caractérisée par le modèle de diffraction des rayons X sur poudre illustré à la Figure 1.
10
3. Forme cristalline substantiellement pure selon la revendication 2, caractérisée en ce que le modèle de diffraction des rayons X sur poudre présente des maximums caractéristiques à 8,2, 11,8, 12,9, 13,8, 14,7, 16,6, 18,5, 20,3, 23,5 degrés, 2 thêta.
15
4. Forme héli-pentahydrate cristalline substantiellement pure d'un lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one caractérisé par le modèle de diffraction des rayons X sur poudre qui présente un maximum caractéristique à 22,5 degrés, 2 thêta.
20
5. Forme héli-pentahydrate cristalline substantiellement pure d'un lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one lactique caractérisée par le modèle de diffraction des rayons X sur poudre illustré à la Figure 2.
25
6. Forme cristalline substantiellement pure selon la revendication 5, caractérisée en ce que le modèle de diffraction des rayons X sur poudre présente des maximums caractéristiques à 6,8, 9,3, 12,1, 12,7, 13,1, 13,4, 16,5, 17,3, 18,7, 19,3, 19,8, 20,4, 22,5, 23,3, 25,8, 26,2, 27,1 degrés, 2 thêta.
30

- 7. Forme méthanol-solvate cristalline substantiellement pure d'un lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one caractérisée par le modèle de diffraction des rayons X sur poudre qui présente un maximum caractéristique à 19,5 degrés, 2 thêta.
5
- 8. Forme méthanol-solvate cristalline substantiellement pure d'un lactate de 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one caractérisée par le modèle de diffraction des rayons X sur poudre illustré à la Figure 3.
10
- 9. Forme cristalline substantiellement pure selon la revendication 8, caractérisée en ce que le modèle de diffraction des rayons X sur poudre présente des maximums caractéristiques à 6,5, 9,4, 11,9, 12,2, 18,0, 19,5, 22,5, 24,0, 26,3 degrés, 2 thêta.
15
- 10. Composition pharmaceutique comprenant :
 - (a) une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1-9 ; et
 - (b) au moins un vecteur, diluant, véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.
20
- 11. Procédé de traitement d'une maladie qui répond à une inhibition de l'activité de VEGFR2 et FGFR3 comprenant l'étape d'administration, à un sujet nécessitant un tel traitement, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1-9.
25
- 12. Procédé de traitement d'une maladie selon la revendication 11, caractérisé en ce que ladite maladie est sélectionnée parmi le groupe composé du cancer de la prostate, du cancer du côlon et du rectum, du cancer du sein, du myélome multiple, du cancer du pancréas, du carcinome à petites cellules, de la leucémie myéloïde aiguë, de la leucémie myéloïde chronique, d'une maladie myélo-proliférative, de la leucémie à non petites cellules, de la leucémie à
30



petites cellules, de la leucémie lymphoïde chronique, du sarcome, du mélanome, du lymphome, du cancer de la thyroïde, de la tumeur neuro-endocrine, du cancer des cellules rénales, du cancer gastrique, de la tumeur stromale gastro-intestinale, du gliome, du cancer du cerveau, du cancer de la vessie et du cholangiocarcinome.

5



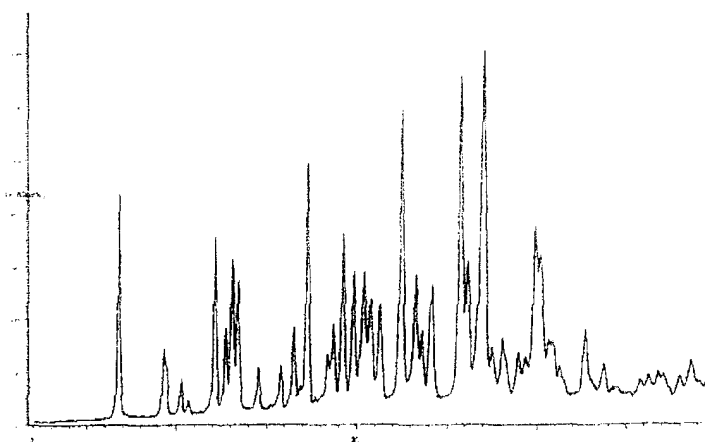
Pics de diffraction des rayons X sur poudre de la forme anhydre II

° deg 2 θ	d-espace	Intensité relative (%)
11,8	7,499	Faible (30)
12,9	6,862	Faible (30)
13,8	6,410	Faible (18)
14,7	6,037	Faible (19)
16,6	5,328	Moyenne (38)
18,5	4,788	Forte (100)
20,3	4,374	Faible (15)
23,5	3,785	Faible (19)

5

FIGURE 1

2/10

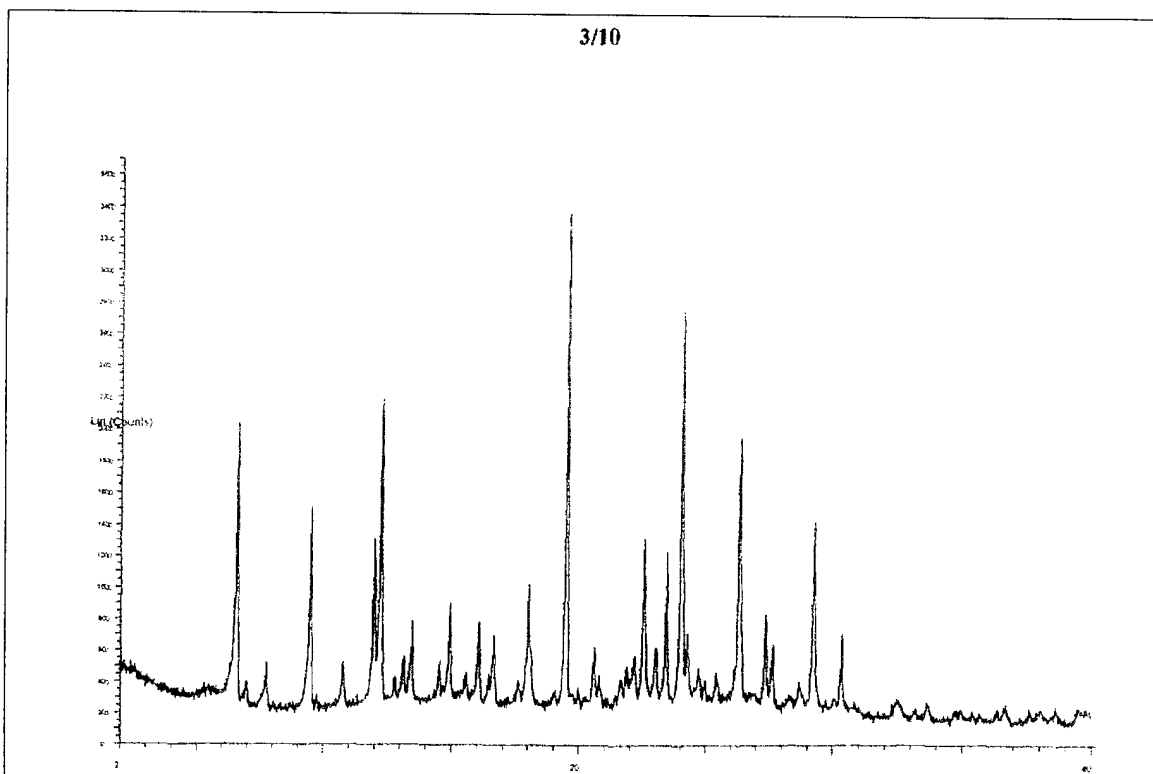


Pics de diffraction des rayons X sur poudre de l'hémi-pentahydrate (pics entre 20-100%)

° deg 2 θ	d-espace	Intensité relative (%)
6,8	13,074	Forte (62)
9,3	9,486	Faible (21)
12,1	7,284	Moyenne (51)
12,7	6,952	Faible (26)
13,1	6,757	Moyenne (45)
13,4	6,596	Moyenne (39)
16,5	5,366	Faible (26)
17,3	5,129	Forte (70)
18,7	4,731	Faible (27)
19,3	4,606	Moyenne (51)
19,8	4,472	Moyenne (41)
20,4	4,346	Moyenne (41)
20,8	4,275	Faible (34)
21,3	4,161	Faible (32)
22,5	3,943	Forte (85)
23,3	3,820	Moyenne (40)
23,6	3,766	Faible (25)
24,2	3,681	Faible (38)
25,8	3,451	Forte (94)
26,2	3,404	Moyenne (44)
27,1	3,290	Forte (100)
27,5	3,238	Faible (21)
28,1	3,173	Faible (23)

5

Figure 2

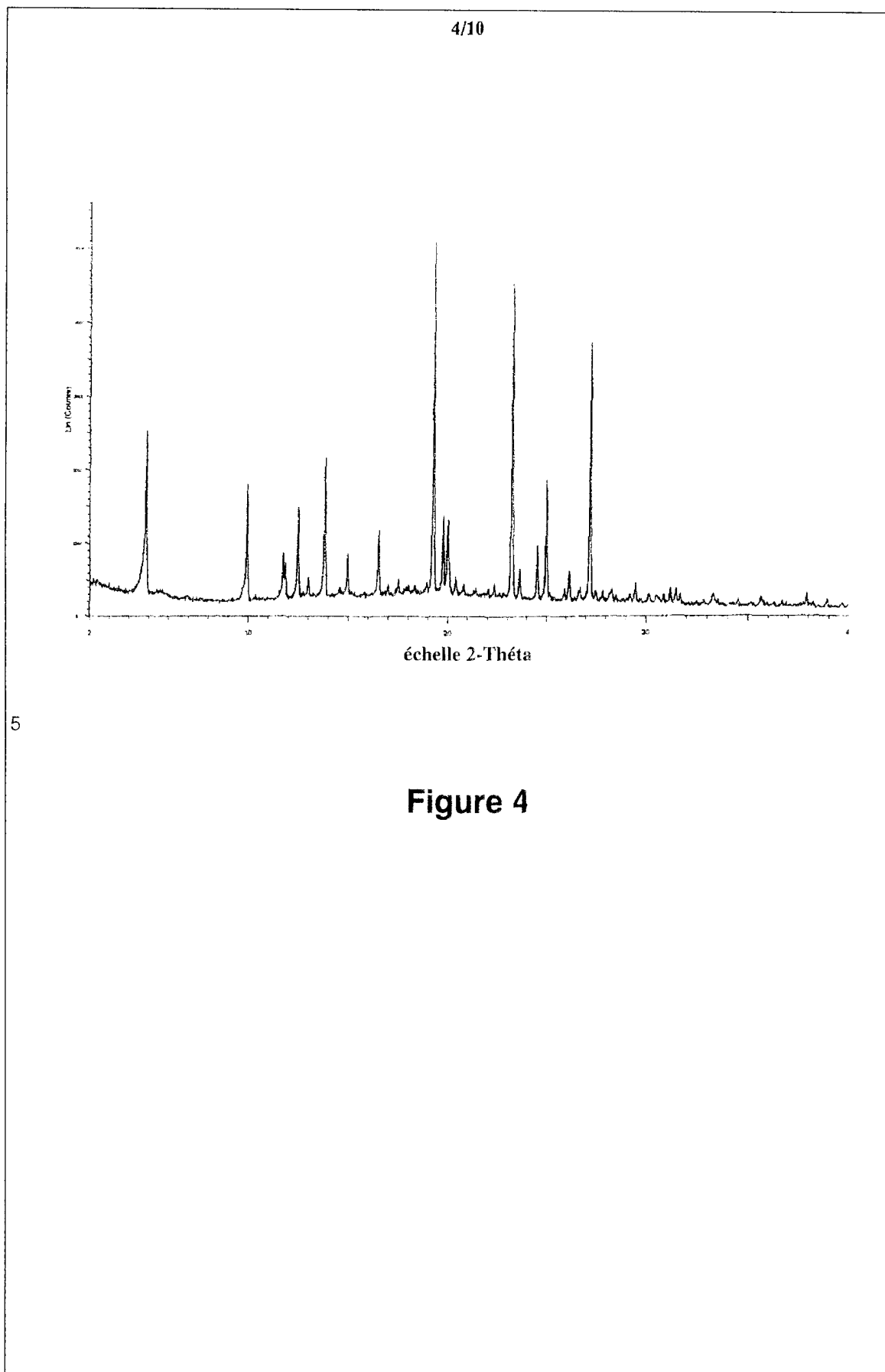


Pics de diffraction des rayons X sur poudre du méthanol-solvate (pics entre 15-100%)

° deg 2 θ	d-espace	Intensité relative (%)
6,5	13,532	Forte (60)
9,4	9,357	Moyenne (45)
10,7	8,229	Faible (15)
11,9	7,411	Moyenne (39)
12,2	7,255	Forte (63)
13,1	6,751	Faible (16)
13,4	6,598	Faible (23)
14,5	6,105	Faible (16)
14,9	5,943	Faible (27)
16,0	5,528	Faible (23)
16,6	5,333	Faible (21)
18,0	4,928	Moyenne (30)
19,5	4,559	Forte (100)
20,6	4,316	Faible (18)
22,5	3,942	Moyenne (39)
23,0	3,866	Faible (18))
23,4	3,801	Moyenne (37)
24,0	3,702	Forte (82)
26,3	3,383	Forte (58)
27,4	3,256	Faible (25)
27,6	3,224	Faible (19)
29,2	3,053	Moyenne (42)

Figure 3





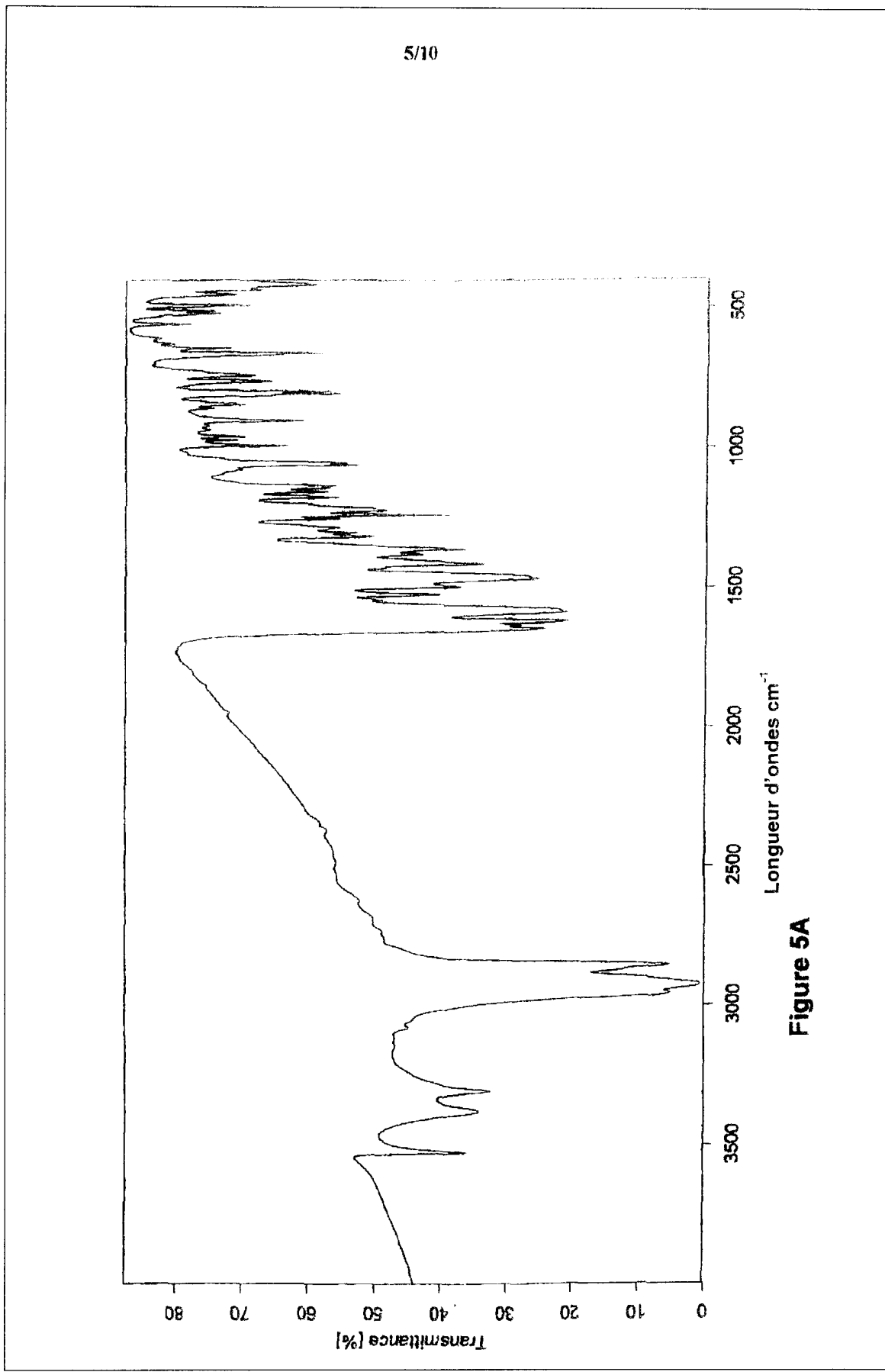


Figure 5A



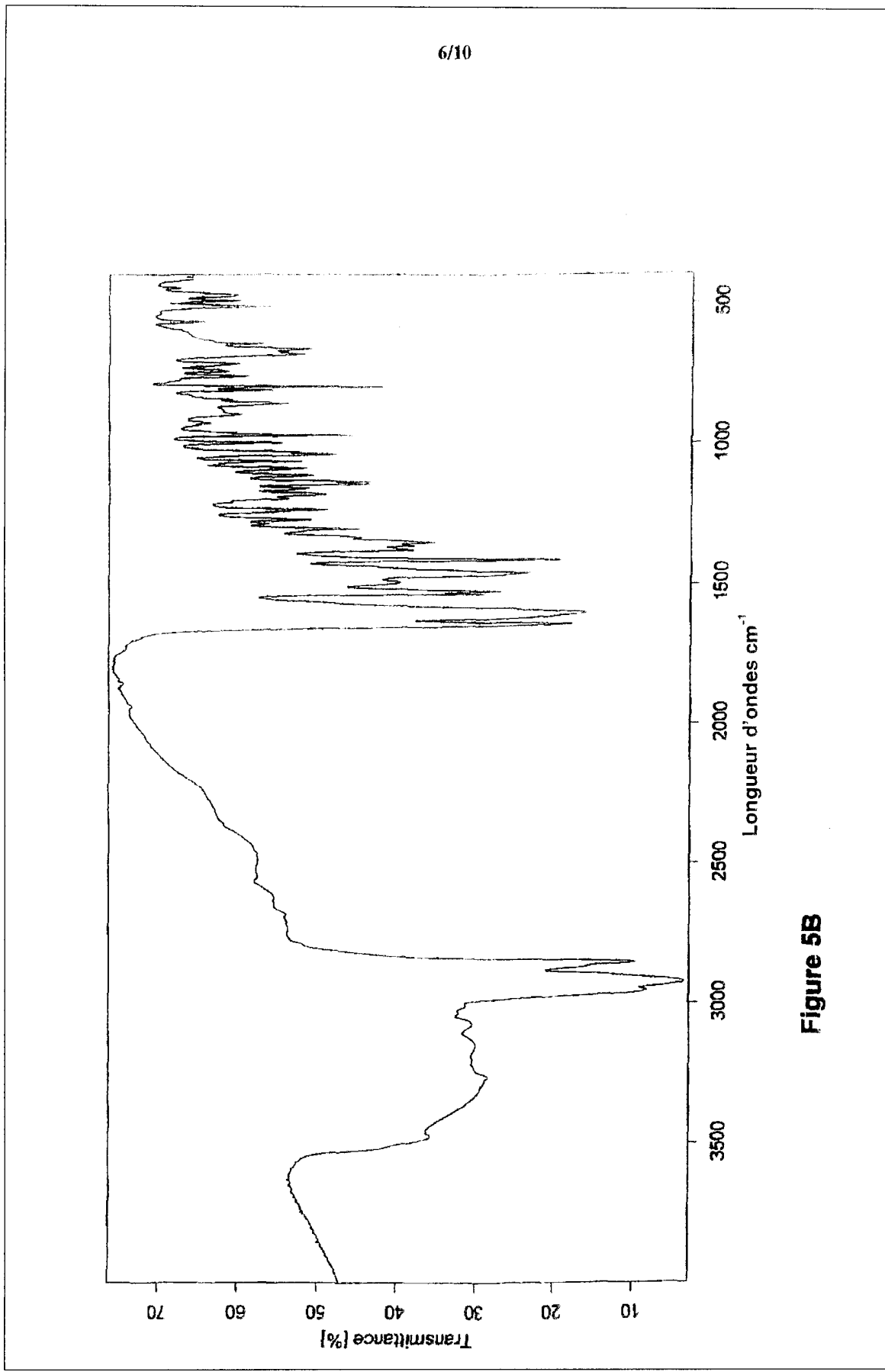


Figure 5B



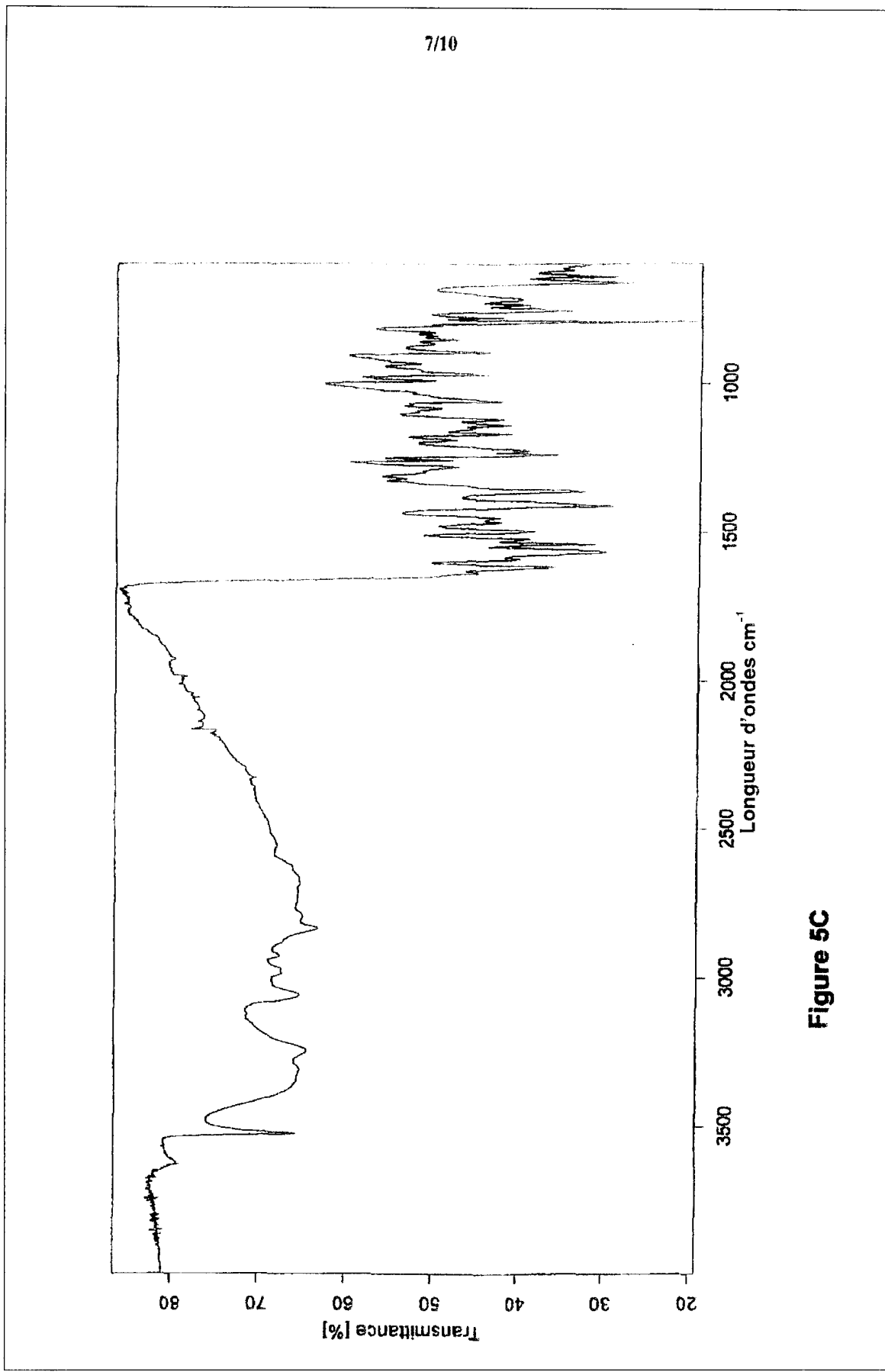


Figure 5C



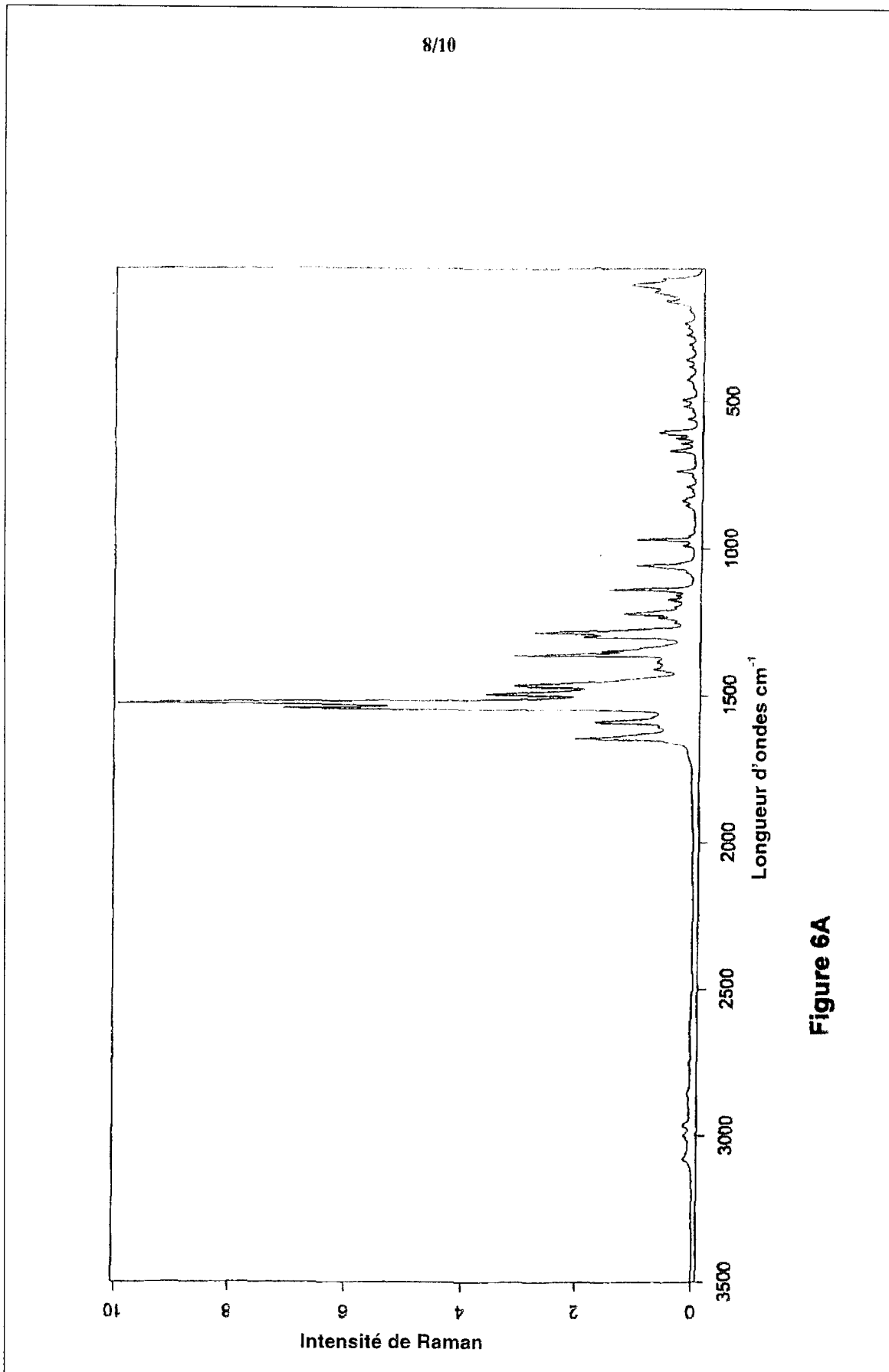
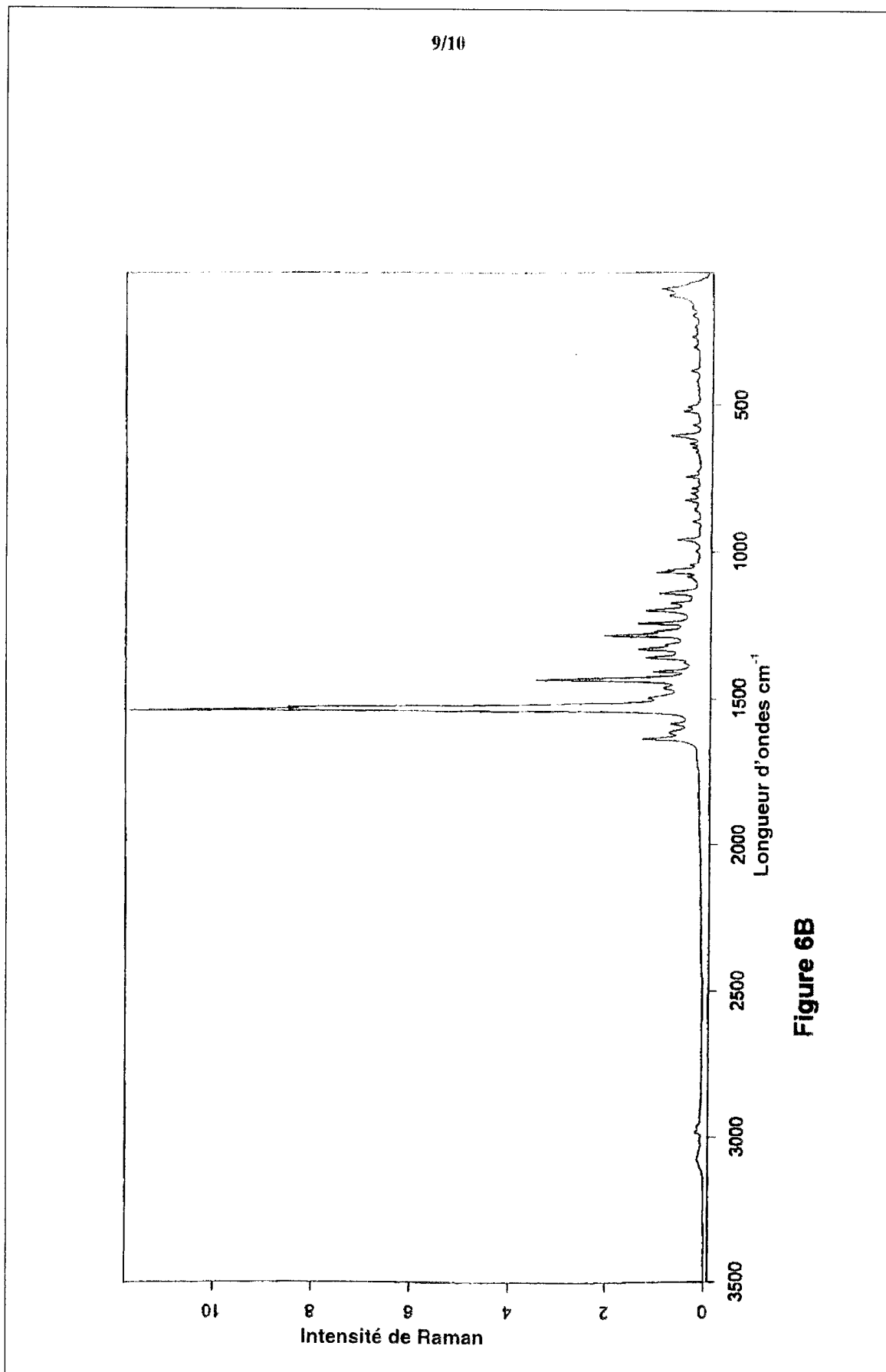


Figure 6A



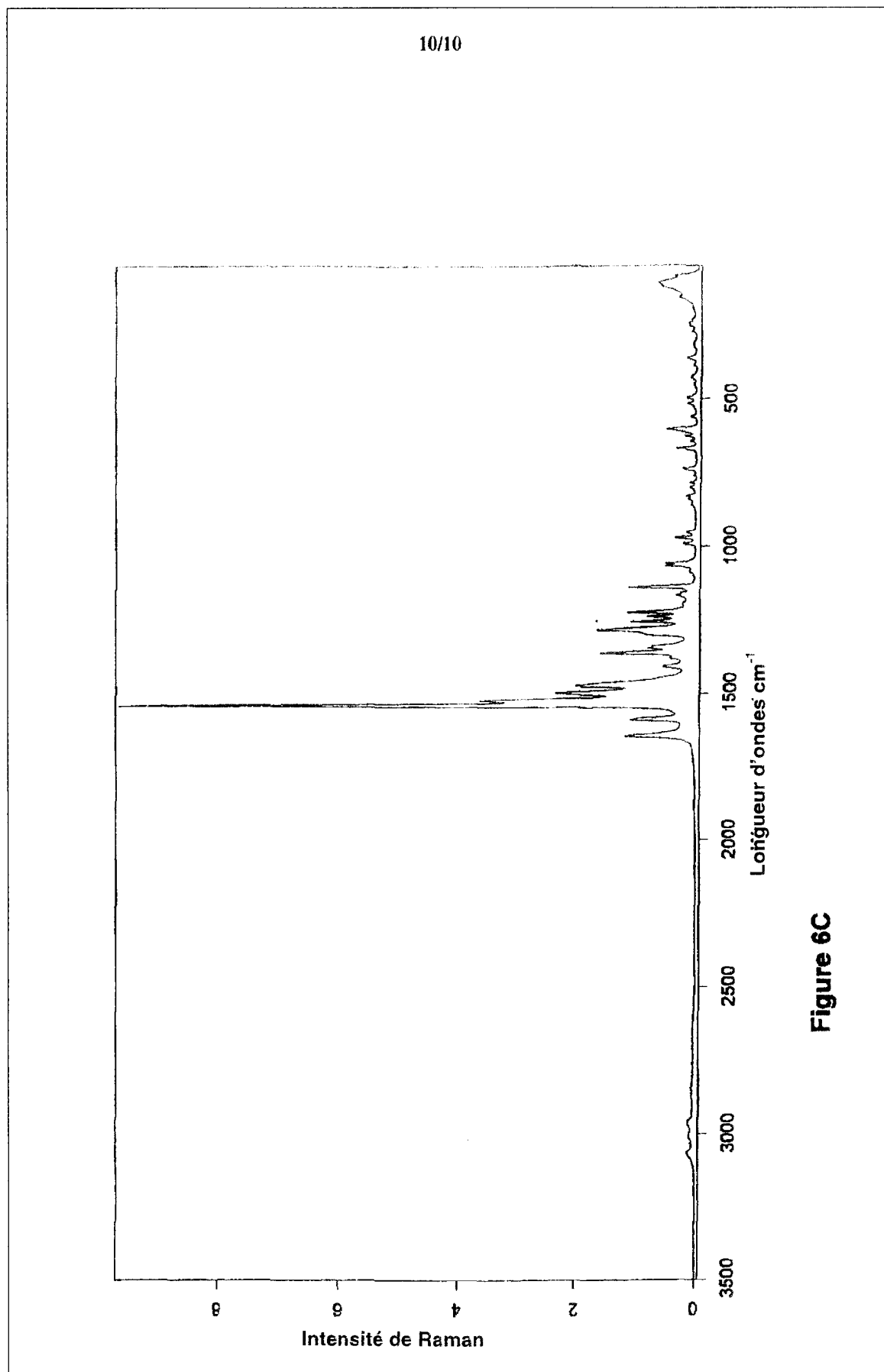


Figure 6C