

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-050683- -00011-0000

Fecha: 2013-08-13 16:51:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL

DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-192681- -00000-0000

Fecha: 2013-08-13 16:51:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

TITULO: SALES Y FORMAS DE CRISTAL DEL 2-METIL-2-[4(-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DIHIDRO-IMIDAZO-[4,5-C]-QUINOLIN-1-IL)-FENIL]PROPIONITRIL

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

EXPEDIENTE No. 09-050.683 B

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 13 de agosto de 2013

P2009/000065B

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-192681-00000-0000

Fecha: 2013-08-13 16:51:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-050683-00011-0000

Fecha: 2013-08-13 16:51:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín

María Clara Múnera

Re: Expediente N° 09-050.683B

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "SALES Y FORMAS DE CRISTAL
DEL 2-METIL-2-[4(-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DIHIDRO-
IMIDAZO-[4,5-C]-QUINOLIN-1-IL)-FENIL]PROPIONITRILO"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000065B

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

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

Atentamente,

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

Anexo: Solicitud Divisional B

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000065B

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: Frank STOWASSER, Markus BÄNZIGER, Sudhakar Devidasrao GARAD.

Dirección: Wieladinger Strasse 3, 79730 Murg, Alemania; Dahlienstrasse 27, CH-4416 Bubendorf, Suiza; 36 Jonathan Lane, Malden, Massachusetts 02148 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Alemana, Suiza; India

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/084893

Fecha Noviembre 16, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/064093

Fecha Mayo 29, 2008

6

Título (54) SALES Y FORMAS DE CRISTAL DEL 2-METIL-2-[4-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DIHIDRO-IMIDAZO-[4,5-C]-QUINOLIN-1-IL)-FENIL]PROPIONITRILO

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/4745, A61P 35/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 20, 2006

(31) Número de Solicitud

60/866,483

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha

10

ANEXOS

☒

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

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Ver expediente No. 09-050.683

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 09-050.683

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente No. 09-050.683

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

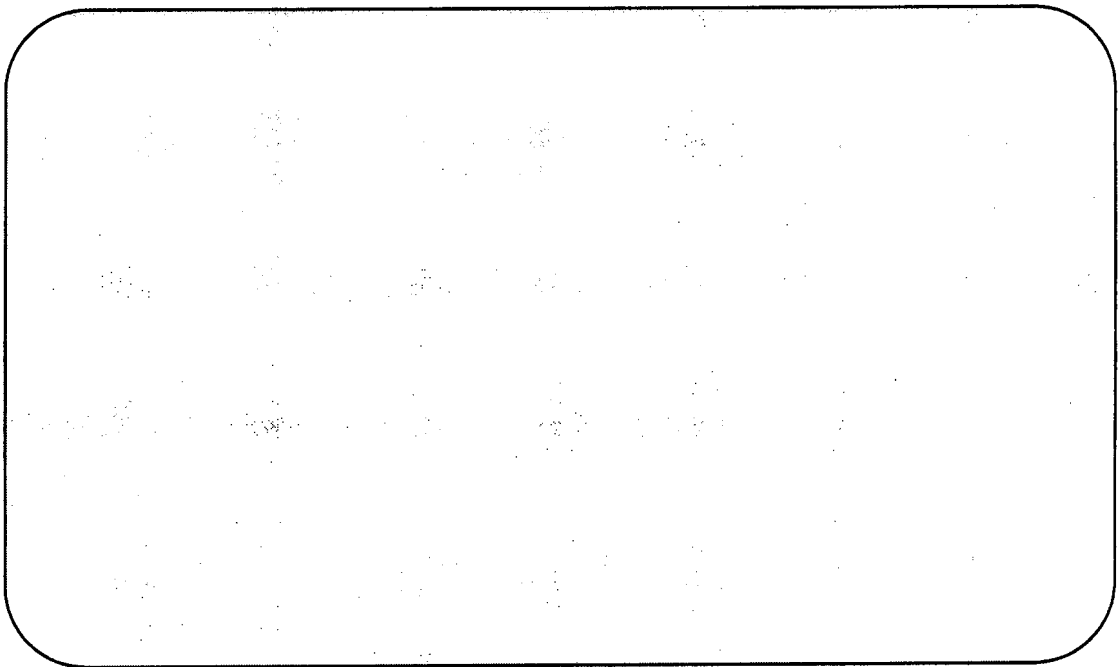
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

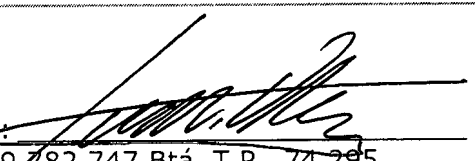


12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0080811
		Bogotá D.C., Agosto 13 de 2013 - 16:33:55

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

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	75351	29/07/2013		150.000.00
RECIBO DE CA	999999999	75353	29/07/2013		360.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-192681- -00000-0000

Fecha: 2013-08-13 16:51:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-050683- -00011-0000

Fecha: 2013-08-13 16:51:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 13 de 2013 - 16:33:55

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 08 / 13 / AAAA MM DD	Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	09-50683-	11	7
2	13-192681-	0	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
ANEXO 1 CD

Ce

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.



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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

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 Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

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.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

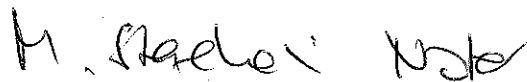
Attestation

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

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

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

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



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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

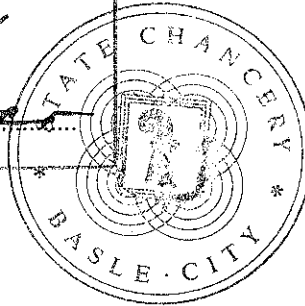
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *2009/18584*

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

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 May 2008 (29.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/064093 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/084893

(22) International Filing Date:

16 November 2007 (16.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/866,483 20 November 2006 (20.11.2006) 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): **STOWASSER, Frank** [DE/DE]; Wieladinger Strasse 3, 79730 Murg (DE). **BÄNZIGER, Markus** [CH/CH]; Dahlienstrasse 27, CH-4416 Bubendorf (CH). **GARAD, Sudhakar Devidas-rao** [IN/US]; 36 Jonathan Lane, Malden, Massachusetts 02148 (US).

(74) Agent: **MANZARI, Oona A.**; Novartis, Intellectual Property, 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, 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.

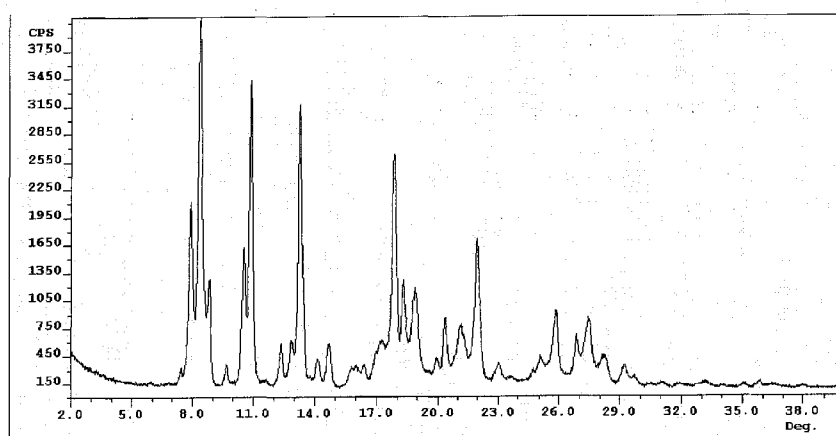
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

(54) Title: SALTS AND CRYSTALL FORMS OF 2-METHYL-2-[4-(3-METHYL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-YL-2,3-DIHYDRO-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-1-YL)-PHENYL]-PROPIONITRILE

Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile



(57) Abstract: The invention relates to particular crystalline forms of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile, its hydrates and solvates, its salts and hydrates and solvates of its salts, certain processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing these crystalline forms, and their use in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans, and their use as an intermediate or for the preparation of pharmaceutical preparations for use in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans.

WO 2008/064093 A2

Salts and crystall forms of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

The invention relates to particular solid, preferably crystalline or amorphous, especially crystalline, forms of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile (compound I, see below), its hydrates and solvates, its salts and hydrates and solvates of its salts, certain processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing these solid forms, and their use in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans, and their use as an intermediate or for the preparation of pharmaceutical preparations for use in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans.

Background to the invention

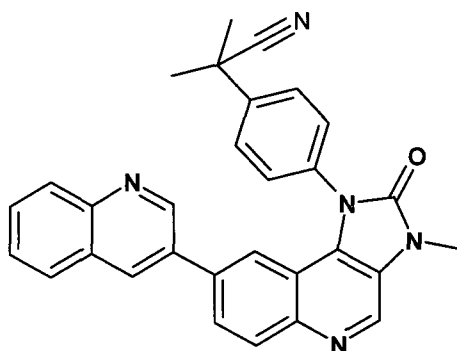
2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile, its inhibition of the activity of the lipid kinases, such as the PI3-kinase and/or members of the PI3-kinase-related protein kinase family (also called PIKK and include DNA-PK, ATM, ATR, hSMG-1 and mTOR), such as the DNA protein-kinase; its preparation; and its use, especially as an anti-tumour agent, are described in WO2006/122806. The compound is exemplified therein in free form (see for instance Example 7) and as 4-toluenesulfonic acid salt in a stoichiometric ratio of 1:1. The synthesis of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile is also described in the experimental part as Example 1.

It has now been surprisingly found that under certain conditions new particular crystalline forms of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile, its hydrates and solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts may be found, which are described hereinafter, and which have advantageous utilities and properties. They exhibit new physical properties which which may have substantial differences in certain pharmaceutical properties and which can be utilized in drug substance and drug product development; e.g. for the dissolution of drug substances and/or facilitated routes of manufacturing/purification.

Detailed description of the invention

The invention is described in more detail in the following with the help of drawings and other aids.

The invention relates especially to essentially pure crystal forms of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile of formula I (compound I),



of a hydrate or solvate of the compound of formula I, or of a salt of the compound of formula I, or of a hydrate or solvate of a salt of the compound of formula I.

Description of the drawings

In the X-ray diagrams discussed below, the angle of diffraction 2Theta is plotted on the horizontal axis (x-axis) and the intensity (counts) on the vertical (y-axis).

FIG. 1 Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 8.4° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 7.9° and 10.5°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 7.9°, 8.4°, 10.5°, 10.9°, 13.3°, 17.9°, 22.0°. X-ray powder data measured with Scintag instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.020 °, Range 2.00-40.00 (Deg.), Const. Scan Rate 0.50 Deg/min (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 2 Form B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 6.9° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 14.2° and 17.7°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 6.9°, 8.7°, 10.1°, 14.2°, 17.7°, 20.5°, 21.1°. X-ray powder data measured with Scintag instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.020 °, Range 2.00-40.00 (Deg.), Const. Scan Rate 0.50 Deg/min (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 3 Simulated X-ray powder pattern of form C of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 14.7° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 11.4° and 18.6°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 6.6°, 11.4°, 14.7°, 15.6°, 18.3°, 18.6°, 19.8°, 22.7°, 24.5° (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 4 Form D of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 23.9° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 20.6° and 22.1°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 8.5°, 19.9°, 20.2°, 20.6°, 22.1°, 23.9°, 26.1°, 27.2°. X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha1 radiation source; Slit 4 mm/2 mm; transmission between kapton foil; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Å, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 s/step (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 5 Form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monohydrate

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 17.6° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having

a relative intensity of more than 10% at 18.8° and 22.5°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 5.6°, 6.9°, 8.5°, 9.2°, 13.8°, 17.6°, 18.8°, 22.5°, 24.0°. X-ray powder data measured with Bruker D8 Discover GADDS in reflection geometry (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 6 Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 5.7° having a relative intensity of 100 %. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 5.4° and 17.2°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 5.4°, 5.7°, 16.4°, 17.2°, 18.3°, 19.0°, 22.0°, 23.1°, 23.4°, 27.5°. X-ray powder data measured with Scintag instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.020 °, Range 2.00-40.00 (Deg.), Const. Scan Rate 0.50 Deg/min (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 7 Form B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 5.8° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 17.8° and 18.7°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 5.8°, 16.4°, 17.2°, 17.8°, 18.4°, 18.7°, 22.1°, 22.7°, 23.7°. X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha1 radiation source; Slit 4 mm/2 mm; transmission between kapton foil; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Å, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 s/step (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 8 Simulated X-ray powder pattern of form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate monohydrate (calculated from the corresponding single crystal structure)

Crystallographic data of compound I monotosylate monohydrate:

Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a, Å	9.790(3)
b, Å	12.431(3)
c, Å	27.209(8)
α, β, γ	90, 92.560(16), 90
V, Å ³	3308.0(16)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.325
Z	4

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 6.5° having a relative intensity of 100%. Four further lines were observed having a relative intensity of more than 50% at 7.8°, 19.6°, 23.1° and 26.2°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 6.5°, 7.8°, 9.0°, 11.4°, 14.9°, 19.3°, 19.6°, 23.1°, 26.2° (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 9 *Simulated X-ray powder pattern of form H_B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate dihydrate (calculated from the corresponding single crystal structure)*

Crystallographic data of compound I monotosylate dihydrate:

Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a, Å	7.1921(2)
b, Å	13.8439(3)
c, Å	17.5657(4)
α, β, γ	111.203(1), 90.980(1), 96.388(1)
V, Å ³	1617.33(7)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.318
Z	2

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 6.9° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 19.5° and 26.6°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 6.9°, 10.2°, 13.4°, 13.8°, 16.4°, 16.9°, 19.5°, 21.1°, 26.6° (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 10 Simulated X-ray powder pattern of form S_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diformic acid solvate (calculated from the corresponding single crystal structure)

Crystallographic data of compound I monotosylate formic acid solvate:

Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a, Å	9.4104(3)
b, Å	12.5101(5)
c, Å	30.3995(11)
α, β, γ	90, 92.183(2), 90
V, Å ³	3576.2(2)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.547
Z	4

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 5.8° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 7.6° and 20.9°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 5.8°, 7.9°, 11.7°, 13.1°, 13.6°, 14.5°, 17.3°, 20.9°, 22.6°, 24.5° (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 11 Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile ditosylate

Crystallographic data of compound I ditosylate:

Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a, Å	10.3246(2)
b, Å	12.0935(3)
c, Å	31.5031(7)
α, β, γ	90, 99.416(1), 90
V, Å ³	3880.50(15)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.159
Z	4

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 22.4° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having

a relative intensity of more than 10% at 21.5° and 25.0°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 5.6°, 7.7°, 15.8°, 16.8°, 18.6°, 19.1°, 21.5°, 22.4°, 25.0°. X-ray powder data measured with Bruker D8 Advance instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.017°, Cnt. time 0.3 s., Range 2.00-40.00 (Deg.), variable divergence slit 12 mm, VANTEC PSD detector (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 12 *Simulated X-ray powder pattern of form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile ditosylate trihydrate (calculated from the corresponding single crystal structure)*

Crystallographic data of compound I ditosylate trihydrate:

Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a, Å	9.120(3)
b, Å	12.646(4)
c, Å	37.827(12)
α, β, γ	90, 95.565(16), 90
V, Å ³	4342(2)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.328
Z	4

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 4.7° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 9.4° and 12.6°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 4.7°, 7.4°, 8.4°, 9.4°, 12.6°, 13.7°, 14.7°, 18.3°, 20.8°, 24.1° (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 13 *Amorphous form of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate*

X-ray powder data measured with Bruker D8 Advance instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.017°, Cnt. time 0.3 s., Range 2.00-40.00 (Deg.), variable divergence slit 12 mm, VANTEC PSD detector.

FIG. 14 Raman spectra of amorphous form of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

Raman spectrum of the sample measured by dispersive Raman spectrometer with 1064 nm laser excitation source (Bruker RFS 100). The significant bands in the spectra are expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}).

FIG. 15 FT-IR spectra of amorphous form of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

The infrared absorption spectrum for the sample obtained using Fourier Transform Infrared Microscope (Bruker Vertex 70). The significant bands in the spectra are expressed in reciprocal wave numbers (cm^{-1}).

FIG. 16 Simulated X-ray powder pattern of form S_C of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diformic acid solvate monohydrate (calculated from the corresponding single crystal structure)

Crystallographic data of compound I monotosylate formic acid solvate monohydrate:

Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a, Å	9.304(3)
b, Å	12.421(4)
c, Å	31.500(10)
α, β, γ	90, 91.571(18), 90
V, Å ³	3639(2)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.372
Z	4

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 5.6° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 20.7° and 22.2°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 5.6°, 7.6°, 12.9°, 13.3°, 14.3°, 20.7°, 22.2°, 24.5°, 25.2°, 26.2°, 29.3 (all 2Theta values +/- 0.3).

FIG. 17 Simulated X-ray powder pattern of form S_B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diacetic acid solvate (calculated from the corresponding single crystal structure)

Crystallographic data of compound I monotosylate acetic acid solvate:

Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a, Å	9.590(2)
b, Å	12.372(3)
c, Å	31.220(8)
α, β, γ	90, 91.487(11), 90
V, Å ³	3702.9(15)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.367
Z	4

The strongest line in the X-ray diffraction diagram is observed at an angle of diffraction 2Theta of 5.7° having a relative intensity of 100%. Two further lines were observed having a relative intensity of more than 10% at 7.7° and 22.3°. More broadly, this form is characterized by diffractions peaks at angles of diffraction 2Theta of 5.7°, 7.7°, 12.7°, 13.4°, 14.3°, 14.6°, 20.1°, 20.5°, 20.7°, 22.3°, 23.7°, 24.0°, 24.2°, 24.9°, 26.0° (all 2Theta values +/- 0.3).

The term “essentially pure” is understood in the context of the present invention to mean especially that at least 90, preferably at least 95, and most preferably at least 99 per cent by weight of the crystals of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or hydrates or solvates of its salts are present in the specified crystal form according to the invention.

The term “solid form” according to the present invention includes crystalline forms and amorphous forms. Preferred solid forms are crystalline forms

In the context with stating that a crystal form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or its hydrates or solvates of its salts exhibits an X-ray diffraction diagram essentially as outlined in one of the Figures, the term “essentially” means that at least the major lines of the diagram depicted in said Figure, i.e. those having a relative line intensity of

more than 20%, especially more than 30 %, as compared to the most intense line in the diagram, have to be present.

In one preferred embodiment, the crystal form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or its hydrates or solvates of its salts exhibits an X-ray diffraction diagram essentially as outlined in one of the Figures.

Of particularly high preference are solid, preferably crystalline, form of the compound of formula I, its hydrates and solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts obtainable as described in the Examples.

One of the advantages of having access to different crystal forms of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or hydrates or solvates of its salts is the fact that distinct crystal forms are prone to incorporate distinct impurities upon crystallization, i.e. an impurity incorporated in crystal form AA is not necessarily also incorporated in the crystal form BB or in the crystal form CC. With other words, preparing consecutively distinct crystal forms of the same material increases the purity of the finally obtained substance.

Furthermore, distinct crystal forms display different physical properties such as melting points, hygroscopicities, solubilities, flow properties or thermodynamic stabilities, and, hence, distinct crystal forms allow the choice of the most suitable form for a certain use or aspect, e.g. the use as an intermediate in the process of drug manufacture or in distinct administration forms like tablets, capsules, ointments or solutions.

The solid, preferably crystalline, forms of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts possess valuable pharmacological properties and may, for example, be used in the treatment of conditions which are mediated by the activation of the PI3 kinase enzymes, such as proliferative, inflammatory or allergic conditions, or disorders commonly occurring in connection with transplantation.

The solid, amorphous or crystalline, preferably crystalline, forms of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts may preferably used in the treatment of a proliferative disease selected from a benign or malignant tumor, carcinoma of the brain, kidney, liver, adrenal gland, bladder, breast, stomach, gastric

tumors, ovaries, colon, rectum, prostate, pancreas, lung, vagina or thyroid, sarcoma, glioblastomas, multiple myeloma or gastrointestinal cancer, especially colon carcinoma or colorectal adenoma or a tumor of the neck and head, an epidermal hyperproliferation, psoriasis, prostate hyperplasia, a neoplasia, a neoplasia of epithelial character, lymphomas, a mammary carcinoma or a leukemia. Other diseases include Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome, or diseases in which the PI3K/PKB pathway is aberrantly activated.

The present invention relates especially to form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate in the treatment of one of the said diseases mentioned herein or in the preparation of a pharmacological agent for the treatment thereof.

The invention relates also to a method for the treatment of warm-blooded animals suffering from said diseases, wherein a quantity of the solid, preferably crystalline, form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or hydrates or solvates of its salts which is effective against the disease concerned, especially a quantity with antiproliferative efficacy, is administered to warm-blooded animals in need of such treatment. The invention relates moreover to the use of solid, preferably crystalline, forms of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts for the preparation of pharmaceutical compositions for use in treating the human or animal body, especially for the treatment of proliferative disease, such as benign or malignant tumor, carcinoma of the brain, kidney, liver, adrenal gland, bladder, breast, stomach, gastric tumors, ovaries, colon, rectum, prostate, pancreas, lung, vagina or thyroid, sarcoma, glioblastomas, multiple myeloma or gastrointestinal cancer, especially colon carcinoma or colorectal adenoma or a tumor of the neck and head, an epidermal hyperproliferation, psoriasis, prostate hyperplasia, a neoplasia, a neoplasia of epithelial character, lymphomas, a mammary carcinoma or a leukemia.

The solid, preferably crystalline, forms of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or hydrates or solvates of its salts described herein can be utilized to prepare stable pharmaceutical dosage forms. Hence, the invention relates also to pharmaceutical preparations which contain an amount, especially an therapeutically effective amount for

prevention or treatment of one of the diseases mentioned herein, of the solid, preferably crystalline, form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or hydrates or solvates of its salts, together with pharmaceutically acceptable carriers which are suitable for topical, enteral, for example oral or rectal, or parenteral administration and may be inorganic or organic and solid or liquid.

The present pharmaceutical preparations which, if so desired, may contain further pharmacologically active substances, are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, coating, dissolving or lyophilising processes, and contain from about 1% to 100%, especially from about 1% to about 20%, of the active substance or substances.

The present invention relates also to a process for the preparation of a pharmaceutical composition which comprises mixing a solid, preferably crystalline, form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or hydrates or solvates of its salts of the invention together with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The term "pharmaceutical composition" is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), pharmaceutically acceptable excipients that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing the active ingredient, optionally additional active ingredient(s) and pharmaceutically acceptable excipients.

The term "excipient" means a component of a pharmaceutical product that is not the active ingredient, such as filler, diluent and carrier. The excipients that are useful in preparing a pharmaceutical composition are preferably generally safe, non-toxic and neither biologically nor otherwise undesirable, and are acceptable for veterinary use, as well as human pharmaceutical use. "A pharmaceutically acceptable excipient", as used in the specification and claims, includes both one and more than one such excipient.

"Therapeutically effective amount" means the amount of a compound that, when administered for treating or preventing a disease, is sufficient to effect such treatment or prevention for the disease. The "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, etc., of the patient to be treated.

The present invention relates also to a process for the preparation of solid, preferably crystalline, forms of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts. The precise conditions under which crystals are formed may now be empirically determined and a number of methods are suitable in practice, including the crystallization conditions as described in Examples 3 to 17.

Crystallization-inducing conditions normally involve the use of an appropriate crystallization-inducing solvent, such as t-butylmethylether (TBME), methanol, ethanol, isopropanol or water or mixtures thereof. Conveniently, the amorphous compound is dissolved in the solvent at a temperature of normally at least 10° C. The solution may be produced by dissolving in a solvent any one or more of amorphous forms of the compound, and solvates thereof, such as hydrates, methanolates, ethanولات, isopropanolates, or formiates. Crystals may then be formed by conversion from solution, crystallization taking place at a temperature of between about 0° C. and the boiling point of the solvent. The dissolution and crystallization may be carried out in various conventional ways. For instance, amorphous compound may be dissolved in a solvent or a mixture of solvents in which it is readily soluble at elevated temperatures but in which it is only sparingly soluble at lower temperatures. Dissolution at elevated temperature is followed by cooling during which the desired crystals crystallize out of solution. A cooling and reheating step may be carried out several times, e.g. at least once, at least twice, at least 3x, at least 5x. The cooling and reheating temperatures are e.g. at least 5° C, at least 10° C or at least 15° C. The low temperature of the cooling/heating cycles may e.g. be less than 15° C, less than 10° C, less than 5° C or less than 0° C, whereas the high temperature may e.g. be at least 15 °C, at least 20° C, at least 25°C or at least 30° C.

Mixed solvents comprising a good solvent in which the compound is readily soluble, preferably, in amounts of at least 1% by weight at 30° C, and a poor solvent in which it is more sparingly soluble, preferably in amounts of not more than about 0.01% by weight at 30° C, may also be employed provided that crystallization from the mixture at a reduced temperature, of normally at least about, 0° C, is possible using the selected solvent mixture.

Alternatively, the difference in solubility of the crystals in different solvents may be used. For example, the amorphous compound may be dissolved in a good solvent in which it is highly soluble such as one in which it is soluble in amounts of at least 1% by weight at about 30° C and the solution subsequently mixed with a poor solvent in which it is more sparingly soluble, such as one in which it is soluble in amounts of not more than about 0.01% by weight at about 30° C. Thus, the solution of the compound in the good solvent may be added to the poor solvent, while maintaining normally a temperature in excess of about 0° C, or the poor solvent may be added to the solution of the compound in the good solvent, again while normally maintaining a temperature in excess of about 0° C. Examples of good solvents may include lower alcohols, such as methanol, ethanol and isopropanol, formic acid acetic acid or acetone. An example of a poor solvent is e.g. water. Preferably, crystallization is effected at a temperature in the range of about 0° C to about 40° C.

In an alternative embodiment of the process of the invention, solid amorphous compound is suspended at a temperature of normally at least about 0° C in a solvent in which it is incompletely soluble, preferably only sparingly soluble, at that temperature. A suspension results in which particles of solid are dispersed, and remain incompletely dissolved in the solvent. Preferably the solids are maintained in a state of suspension by agitation e.g. by shaking or stirring. The suspension is kept at a temperature of normally about 0° C or higher in order to effect a transformation of the starting solids into crystals. The amorphous solid compound suspended in a suitable solvent may be a solvate, e.g. hydrate, methanolate, ethanolate, acetate or formiate. The amorphous powder may be derived by drying a solvate.

It is preferred to add "seeds" of crystalline material to the solution in order to induce crystallization.

In accordance with a preferred embodiment of the present invention, the crystalline forms of formula I, its hydrates or solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts have a high crystallinity. A crystal form is defined herein as having a "high crystallinity" or being "crystallographically pure" when it contains at most about 0.5% (w/w), e.g. at most about 0.1% (w/w) of other form. Thus e.g. "crystallographically pure Form AA" contains about 0.5% (w/w) or less, e.g. about 0.1% (w/w) or less of Form BB and/or another crystalline form. With respect to the content of amorphous form a "crystallographically pure" form contains less

than about 5% of amorphous form or an amount below the limit of detection (i.e. no detectable amount) of amorphous form.

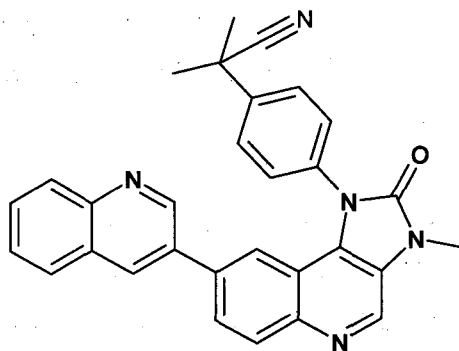
The following Examples illustrate the invention without limiting the scope thereof.

Temperatures are given in degrees Celsius (°C).

Examples

Example 1

2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile



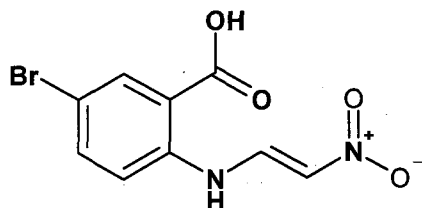
In a suitable lab glass reactor are placed 45.0 g of starting 2[4-(8-bromo-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]2-methyl-propionitrile together with 2.25 g of bistrisphenylphosphine palladium dichloride in 445 ml N,N-dimethylformamide. This mixture is heated to 95 °C and then a solution of 22.2 g of 3-quinoline boronic acid in a mixture of 225 ml DMF, 300 ml H₂O and 60 g of KHCO₃ is added. This mixture is heated for 2 h at 95 °C. Then 1080 ml H₂O are added. The product 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]propionitrile precipitates. The mixture is cooled within 1.5 h to 0 – 5 °C. After stirring at that temperature for 2 h the crude product is filtered and washed with 300 ml H₂O. This product is dried in vacuo at 60 °C for 18 h, to yield crude product.

40 g of this crude product is dissolved in 200 ml formic acid at 60 °C. 8 g of active charcoal and Smopex 234 are added. The mixture is stirred at 60 °C for 1 h, the charcoal is filtered, the residue washed with 80 ml formic acid and then 175 ml formic acid are distilled off in vacuo. Then 320 ml methanol are added and the mixture is heated at reflux for 3 h. The purified product precipitates from the reaction mixture. The mixture is cooled to 0 – 5 °C within 1 h, then stirred 2 h at that temperature is finally filtered and washed with 80 ml cold

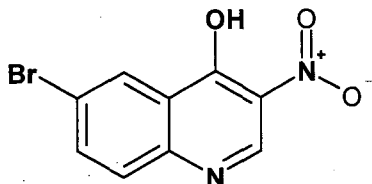
methanol. This recrystallisation procedure is repeated again. Finally the twice recrystallised material is dried in vacuo at 60 °C to yield purified 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]propionitrile.

Example 1a

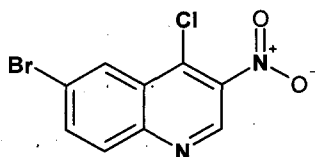
5-Bromo-2-(2-nitro-vinylamino)-benzoic acid



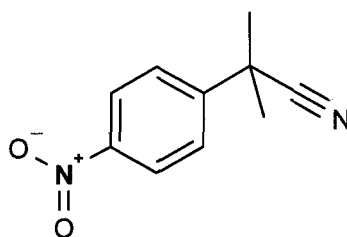
A suspension of 25 g (16 mmol) of 2-amino-5-bromo-benzoic acid (Fluka, Buchs, Switzerland) in H₂O-HCl (37%) (10:1) is stirred for 8 h and then filtered (solution A). 8.17 g (255 mmol) of nitromethane (Fluka, Buchs, Switzerland) are added over 10 min to an ice-bath cooled mixture of 35 g of ice and 15.3 g (382 mmol) of NaOH. After stirring for 1 h at 0 °C and 1 h at rt, the solution is added at 0 °C to 28 g of ice and 42 ml of HCl (37%) (solution B). Solutions A and B are combined and the reaction mixture is stirred for 18 h at rt. The yellow precipitate is filtered off, washed with H₂O and dried *in vacuo* at 40°C to give the title compound. ES-MS: 287, 289 (M + H)⁺, Br pattern; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.7-14.6/br s (1H), 12.94/d (1H), 8.07/d (1H), 8.03/dd (1H), 7.83/dd (1H), 7.71/d (1H), 6.76/d (1H).

Example 1b**6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ol**

29 g (101 mmol) of 5-bromo-2-(2-nitro-vinylamino)-benzoic acid (Example 1a) and 11.9 g (121 mmol) of potassium acetate in 129 ml (152 mmol) of acetic anhydride are stirred for 1.5 h at 120 °C. The precipitate is filtered off and washed with acetic acid until the filtrate is colorless, then is washed with H₂O and dried *in vacuo* to give the title compound. ES-MS: 269, 271 (M + H)⁺, Br pattern; analytical HPLC: *t*_{ret} = 2.70 min (Grad 1).

Example 1c**6-Bromo-4-chloro-3-nitro-quinoline**

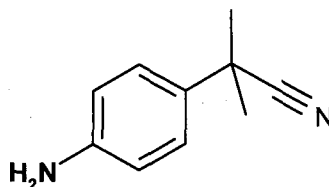
20 g (74.3 mmol) of 6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol (Example 1b) in 150 ml (1.63 mol) of POCl₃ are stirred for 45 min at 120 °C. The mixture is cooled to rt and poured slowly into ice-water. The precipitate is filtered off, washed with ice-cold water, and dissolved in CH₂Cl₂. The organic phase is washed with cold brine, and the aqueous phase is discarded. After drying over MgSO₄, the organic solvent is evaporated to dryness to provide the title compound. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.20/s (1H), 8.54/d (1H), 8.04/d (1H), 7.96/dd (1H); analytical HPLC: *t*_{ret} = 4.32 min (Grad 1).

Example 1d**2-Methyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionitrile**

To 15 g (92.5 mmol) of (4-nitro-phenyl)-acetonitrile (Fluka, Buchs, Switzerland), 1.64 mg (5.09 mmol) of tetrabutylammonium bromide (Fluka, Buchs, Switzerland) and 43.3 g (305 mmol) of iodomethane in 125 mL of CH_2Cl_2 are added 10 g (250 mmol) of NaOH in 125 ml of water. The reaction mixture is stirred for 20 h at RT. After this time, the organic layer is separated, dried over MgSO_4 , and evaporated to dryness. The residue is dissolved in diethylether and treated with black charcoal for 30 min, filtered over Celite and evaporated *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow solid. Analytical HPLC: $t_{\text{ret}} = 3.60$ minutes (Grad 1).

Example 1e

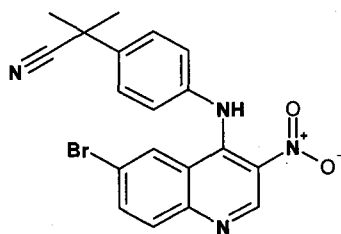
(2-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-propionitrile



16 g (84.1 mmol) of 2-methyl-2-(4-nitro-phenyl)-propionitrile (Example 1d) and 4.16 g of Raney-Ni are shaken in 160 ml of THF-MeOH (1:1) under 1.1 bar of H_2 for 12 h at rt. After completion of the reaction, the catalyst is filtered-off and the filtrate is evaporated to dryness. The residue is purified by flash chromatography on silica gel (hexane-EtOAc 3:1 to 1:2) to provide the title compound as an oil. ES-MS: 161 ($\text{M} + \text{H}^+$); analytical HPLC: $t_{\text{ret}} = 2.13$ minutes (Grad 1).

Example 1f

2-[4-(6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ylamino)-phenyl]-2-methyl-propionitrile

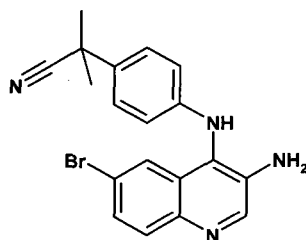


18 g (62.6 mmol) of 6-bromo-4-chloro-3-nitro-quinoline (Example 1c) and 11 g (68.9 mmol) of (2-(4-amino-phenyl)-2-methyl-propionitrile (Example 1e) are dissolved in 350 ml of acetic acid and stirred for 2 h. After this time, water is added and the yellow precipitate is filtered off and washed with H_2O . The solid is dissolved in EtOAc-THF (1:1), washed with sat. aqueous NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The organic phase is evaporated to dryness to give the title

compound as a yellow solid. ES-MS: 411, 413 ($M + H$)⁺, Br pattern; analytical HPLC: t_{ret} = 3.69 min (Grad 1).

Example 1g

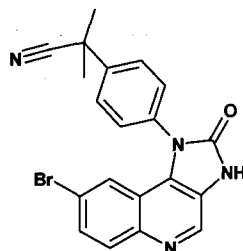
2-[4-(3-Amino-6-bromo-quinolin-4-ylamino)-phenyl]-2-methyl-propionitrile



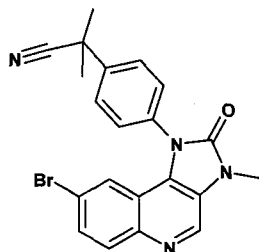
24 g (58.4 mmol) of 2-[4-(6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ylamino)-phenyl]-2-methyl-propionitrile (Example 1e) is shaken in 300 ml of MeOH-THF (1:1) under 1.1 bar of H₂ in the presence of 8.35 g of Raney-Ni for 1 h. After completion of the reaction, the catalyst is filtered off and the filtrate is evaporated to dryness to give the title compound as a yellow foam. ES-MS: 381, 383 ($M + H$)⁺, Br pattern; analytical HPLC: t_{ret} = 3.21 min (Grad 1).

Example 1h

2-[4-(8-Bromo-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionitrile



A solution of 5 g (13.1 mmol) of 2-[4-(3-amino-6-bromo-quinolin-4-ylamino)-phenyl]-2-methyl-propionitrile (Example 1g) and 1.59 g (15.7 mmol) of triethylamine in 120 ml CH₂Cl₂ is added over 40 min to a solution of 2.85 g (14.4 mmol) of trichloromethyl chloroformate (Fluka, Buchs, Switzerland) in 80 ml of CH₂Cl₂ at 0°C with an ice-bath. The reaction mixture is stirred for 20 min at this temperature then is quenched with sat. aqueous NaHCO₃, stirred for 5 min and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer is dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to give crude title compound as a brownish solid. ES-MS: 407, 409 ($M + H$)⁺, Br pattern; analytical HPLC: t_{ret} = 3.05 min (Grad 1).

Example 1i**2-[4-(8-Bromo-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionitrile**

To a solution of 3.45 g (8.47 mmol) of 2-[4-(8-bromo-2-oxo-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-2-methyl-propionitrile (Example 1h), 1.8 g (12.7 mmol) of iodomethane (Fluka, Buchs, Switzerland) and 273 mg (0.847 mmol) of tetrabutylammonium bromide (Fluka, Buchs, Switzerland) in 170 ml of CH_2Cl_2 is added a solution of 508 mg (12.7 mmol) of NaOH (Fluka, Buchs, Switzerland) in 85 ml of H_2O . The reaction mixture is stirred for 2 days and 900 mg (6.35 mmol) of iodomethane and 254 mg (6.35 mmol) of NaOH in 5 ml of H_2O are added. The reaction mixture is stirred for 1 day at rt. After this time, the reaction is quenched with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (2 $\times$). The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the title compound as a beige solid. ES-MS: 421, 423 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, Br pattern; analytical HPLC: $t_{\text{ret}} = 3.15$ min (Grad 1).

Example 2**2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]propionitrile p-toluenesulfonate salt**

26.5 g of 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]propionitrile are placed together with 55 ml formic acid into a glass reactor. This mixture is heated to 60 °C to get a clear solution. This solution is clearfiltered and washed with 36 ml formic acid. Then formic acid is distilled off until the volume of the residual solution is 55 ml. Then a solution of 11.3 g of p-toluenesulfonic acid in 228 ml acetone is added at 50 °C, followed by further addition of 822 ml acetone within 30 minutes. The salt precipitates from the reaction mixture. The mixture is cooled to 0 °C within 2 h, stirred at that temperature for 3 h, is then filtered and washed with 84 ml acetone. The product is dried at 60 °C *in vacuo* for 18 h to yield 29.8 g (82.4 %) of the 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]propionitrile p-toluenesulfonate salt (crystalline form A).

The crystalline forms of the present invention are synthesized in accordance with the following examples which are illustrative without limiting the scope of the present invention.

Example 3:

Preparation of form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

Form A of compound I can be manufactured in the following way: 241 g of free base are dissolved in 2.4 l acetic acid at 50 °C. The solution is clearfiltered, washed with 250 ml acetic acid and then at 50 °C 7.2 l of water are added. The free base starts precipitating. The mixture is cooled within 1 h to 25 °C, is then filtered and washed with 10 l H₂O. The free base is then dried in vacuo at 50 °C over night to yield 204 g of free base.

Example 4:

Preparation of form B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

0.47 g of free base (compound I) are placed into a reactor together with 2 ml of formic acid. The mixture is heated to 60 °C to get a clear solution. Then 5.2 ml of methanol are added. The mixture is heated at 65 °C for 2 h. Compound I starts to precipitate (the formic acid is esterified to the corresponding methylester under these conditions). The mixture is cooled to room temperature and is stirred at room temperature for further 2 hours. Then the precipitate is filtered, washed with 2 ml methanol and dried in vacuo at 60 °C for 17 h to yield form B of compound I.

Example 5:

Preparation of form C of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

Compound I changes its polymorphic form after equilibration in different solvents (slurry experiment with approx. 20 mg sample and 0.5 ml solvent at 25°C for 24 hours equilibration time (with agitation)). In methanol, methanol/water, DMF, ethanol, ethylacetate and THF the new form C can be observed.

Compound I (0.94 g) is added to 14 ml ethanol and heated to 62 °C. Then 3 ml of formic acid are added to get a clear solution. The mixture is stirred 2 h at 62 °C, whereby the free base starts precipitating. The mixture is cooled to room temperature, is stirred at room

temperature for 2.5 hours and is then filtered off. The filter cake is then washed with 5 ml ice cold ethanol and then dried in vacuo at 60 °C over night, to obtain form C of compound I.

Alternatively compound I is dissolved in formic acid at 60°C, clearfiltered and then methanol is added. After stirring for 2 hours at 65°C, the mixture is cooled to room temperature, the salt is filtered and washed with ice cold methanol to yield form C of compound I.

Example 6:

Preparation of form D of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

Compound I changes its polymorphic form after equilibration in different solvents (slurry experiment with approx. 20 mg sample and 0.5 ml solvent at 25°C for 24 hours equilibration time (with agitation)). In isopropanol as solvent the new form D can be observed.

Example 7:

Preparation of form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monohydrate

This compound is obtained after crystallization by slow solvent evaporation from DMF solution at room temperature.

Example 8:

Preparation of form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile (compound of formula I) is dissolved in formic acid at 56°C and the resulting solution is clear filtered. The filtrate is then concentrated and a solution of p-toluenesulfonic acid (1.05 eq) in acetone is added within 30 minutes. After 25% and 50% of the addition volume, the mixture is seeded to initiate crystallization. A further amount of acetone is added and the suspension is cooled down to 0°C. The crystallized product (form A of compound I monotosylate) is collected by centrifugation and dried at 60°C under vacuum.

Example 9:**Preparation of form B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate**

A phase transformation of form A prepared according to Example 8 to another crystalline form, further on named form B, can be observed at temperatures above 70°C (this can also be detected in the corresponding DSC. The transformation is reversible as found by DSC experiments. Form A and Form B have an enantiotropic relationship.

Example 10:**Preparation of form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate monohydrate**

A saturated solution of compound I ditosylate in ethanol/acetone (1:1) can be used in a slow solvent evaporation experiment at 25°C. The formation of single crystals of compound 1 monotosylate monohydrate (form H_A) has been observed and the single crystal structure could be calculated.

Example 11:**Preparation of form H_B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate dihydrate**

By equilibration experiment of compound I ditosylate in water (after 3 days time) at 25°C the formation of single crystals was observed. The crystal structure could be determined and was calculated to be compound I monotosylate dihydrate (form H_B).

Example 12:**Preparation of form S_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diformic acid solvate**

The single crystal structure of compound I monotosylate diformic acid solvate was determined by X-ray diffraction (modification S_A). Suitable single crystals were obtained by equilibration of compound I monotosylate in acetone/formic acid (1:1 (v/v)) solvent mixture at 50°C after cooling down to room temperature. The stoichiometry of this salt could be determined to be 1:1.7 (compound I p-toluenesulfonate salt/formic acid). The stoichiometry has been calculated to be 1:1.7 but as one solvate molecule is disordered it seems to be that a stoichiometry of 1:2 is probable. Due to the possibility for formic acid to leave the structure stoichiometric ratios below 1:2 are observed.

Example 13:**Preparation of form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile ditosylate**

When a solution of compound I in formic acid is treated with an acetone solution of p-toluene sulfonic acid (1.25 eq) the ditosylate salt of compound I can be isolated as a second crop from crystallization from the mother liquor after filtering off the monotosylate salt.

The compound I ditosylate salt has initial loss on drying of 0.4% (up to 140°C). DSC data showed a melting at approx. 262°C with a melting enthalpy of approx. 93 J/g.

Example 14:**Preparation of form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile ditosylate trihydrate**

From a saturated solution of compound I ditosylate salt in dichloromethane/methanol (1:1 (v/v)) mixture the compound I ditosylate trihydrate form (modification H_A) could be observed and single crystals were found.

Example 15:**Preparation of amorphous 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate**

Amorphous material has been produced by spray drying of compound I monotosylate. The glass transition, T_g, has been observed by DSC at approx. 128°C. After recrystallization at approx. 175°C the substance melted at approx. 279°C with an melting enthalpy of approx. 65 J/g.

Example 16:**Preparation of form S_C of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diformic acid solvate monohydrate**

The single crystal structure of compound I monotosylate diformic acid solvate monohydrate was determined by X-ray diffraction (modification S_C). Suitable single crystals were obtained by equilibration of compound I monotosylate in methylisobutylketone/formic acid (1:1 (v/v)) solvent mixture at 50°C after cooling down to room temperature.

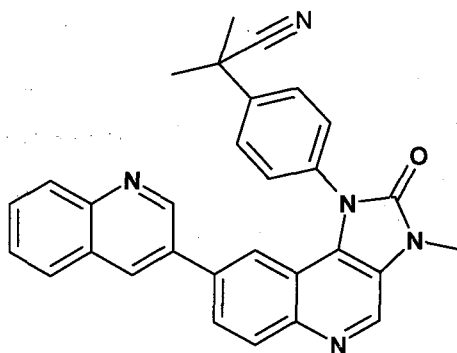
Example 17:

Preparation of form S_B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diacetic acid solvate

The single crystal structure of compound I monotosylate diacetic acid solvate was determined by X-ray diffraction (modification S_C). Suitable single crystals were obtained by equilibration of compound I monotosylate in methylisobutylketone/acetic acid (1:1 (v/v)) solvent mixture at 50°C after cooling down to room temperature.

What is claimed is:

1. A crystalline form of the compound of formula I



(I),

or of a hydrate or solvate of the compound of formula I, or of a salt of the compound of formula I, or of a hydrate or solvate of a salt of the compound of formula I.

2. Compound I according to claim 1 in crystalline form A.
3. A compound according to claim 2 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of $8.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$.
4. Compound I according to claim 1 in crystalline form B.
5. A compound according to claim 3 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of $6.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$.
6. Compound I according to claim 1 in crystalline form C.
7. A compound according to claim 6 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of $14.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$.
8. Compound I according to claim 1 in crystalline form D.
9. A compound according to claim 8 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of $23.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$.

10. A monohydrate of compound I according to claim 1 in crystalline form H_A.
11. A compound according to claim 10 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 17.6° +/- 0.3°.
12. A monotosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form.
13. A monotosylate salt of compound I according to claim 12 in crystalline form A.
14. A compound according to claim 12 or 13 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 5.7° +/- 0.3°.
15. A compound according to claim 12, 13 or 14 which shows on X-ray diffraction peaks at an angle of diffraction 2Theta of 5.4° +/- 0.3°; 5.7° +/- 0.3° and 17.2° +/- 0.3°.
16. A compound according to claim 12 or 13 which shows an X-ray diffraction diagram essentially as outlined in Fig. 6.
17. A monotosylate salt of compound I according to claim 12 in crystalline form B.
18. A compound according to claim 12 or 17 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 5.8° +/- 0.3°.
19. A compound according to claim 12, 17 or 18 which shows on X-ray diffraction peaks at an angle of diffraction 2Theta of 5.8° +/- 0.3°; 17.8° +/- 0.3° and 18.7° +/- 0.3°.
20. A monohydrate of the monotosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form H_A.
21. A compound according to claim 20 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 6.5° +/- 0.3°.

22. A dihydrate of the monotosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form H_B.
23. A compound according to claim 22 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 6.9° +/- 0.3°.
24. A diformic acid solvate of the monotosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form S_A.
25. A compound according to claim 24 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 5.8° +/- 0.3°.
26. A ditosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form.
27. A ditosylate salt of compound I according to claim 26 in crystalline form A.
28. A compound according to claim 26 or 27 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 22.4° +/- 0.3°.
29. A trihydrate of the ditosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form H_A.
30. A compound according to claim 29 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 4.7° +/- 0.3°.
31. An amorphous monotosylate salt of compound I according to claim 1.
32. A monohydrate of the diformic acid solvate of the monotosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form S_C.
33. A compound according to claim 32 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 5.6° +/- 0.3°.

34. A diacetic acid solvate of the monotosylate salt of compound I according to claim 1 in crystalline form S_B.
35. A compound according to claim 34 which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of diffraction 2Theta of 5.7° +/- 0.3°.
36. The solid form of the compound of formula I or of a hydrate or solvate of the compound of formula I, or of a salt of the compound of formula I, or of a hydrate or solvate of a salt of the compound of formula I according to any one of the claims 1 to 35, which is present in essentially pure form.
37. A pharmaceutical composition comprising a solid form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts according to any one of the claims 1 to 35, and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier.
38. The use of a solid form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts and hydrates or solvates of its salts according to any one of the claims 1 to 35 for the preparation of a medicament for the treatment of treatment of a proliferative disease selected from a benign or malignant tumor, carcinoma of the brain, kidney, liver, adrenal gland, bladder, breast, stomach, gastric tumors, ovaries, colon, rectum, prostate, pancreas, lung, vagina or thyroid, sarcoma, glioblastomas, multiple myeloma or gastrointestinal cancer, especially colon carcinoma or colorectal adenoma or a tumor of the neck and head, an epidermal hyperproliferation, psoriasis, prostate hyperplasia, a neoplasia, a neoplasia of epithelial character, lymphomas, a mammary carcinoma or a leukemia. Other diseases include Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome, or diseases in which the PI3K/PKB pathway is aberrantly activated.
39. Method of treating a disease selected from a benign or malignant tumor, carcinoma of the brain, kidney, liver, adrenal gland, bladder, breast, stomach, gastric tumors, ovaries, colon, rectum, prostate, pancreas, lung, vagina or thyroid, sarcoma, glioblastomas, multiple myeloma or gastrointestinal cancer, especially colon carcinoma or colorectal adenoma or a tumor of the neck and head, an epidermal hyperproliferation, psoriasis, prostate hyperplasia, a neoplasia, a neoplasia of epithelial character, lymphomas, a

mammary carcinoma or a leukemia. Other diseases include Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome, or diseases in which the PI3K/PKB pathway is aberrantly activated in a warm-blooded animal in need thereof comprising administering to the animal a crystalline form of the compound of formula I, its hydrates or solvates, its salts or hydrates or solvates of its salts according to any one of the claims 1 to 35 in a quantity which is therapeutically effective against the respective disease.

FIG. 1 Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

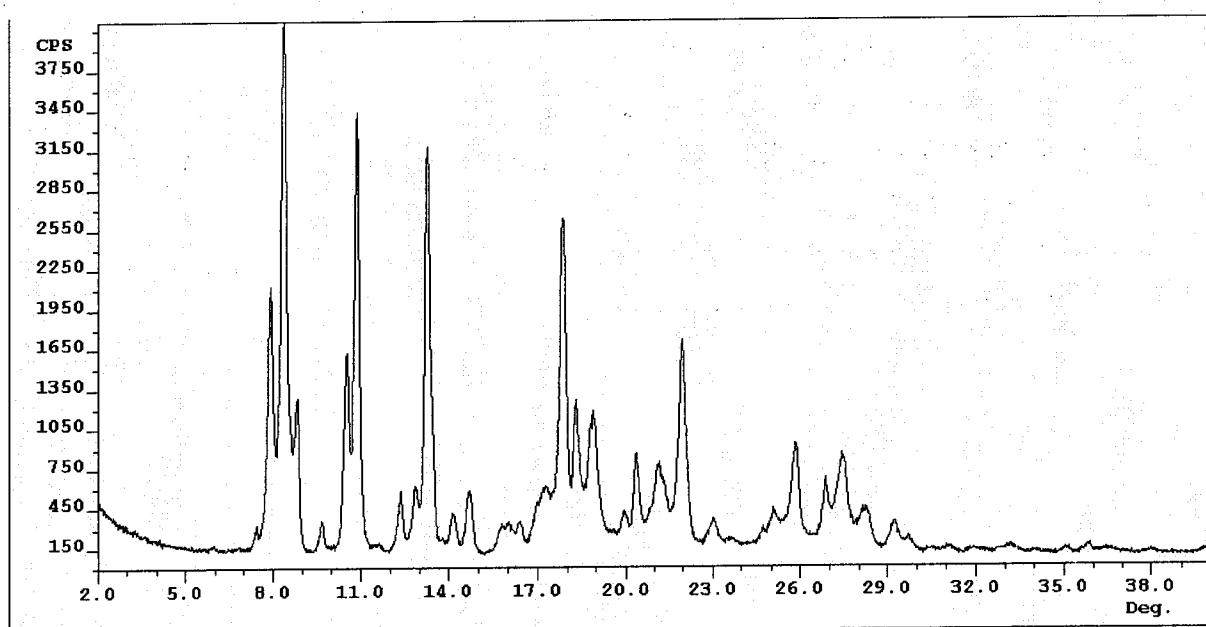


FIG. 2 Form B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

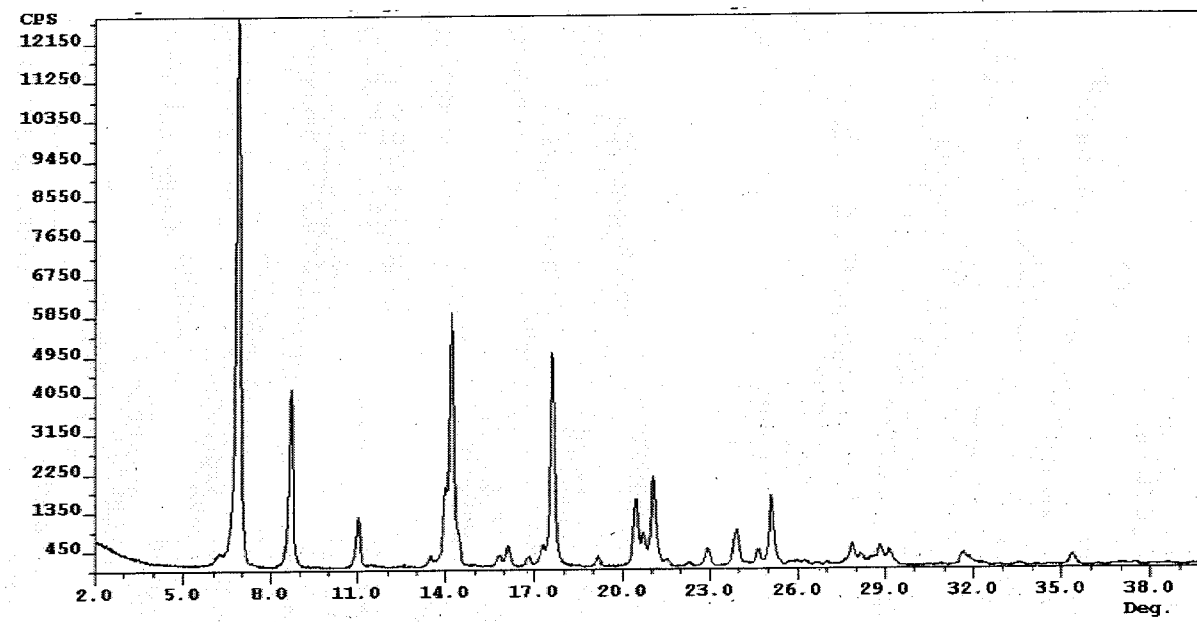


FIG. 3 Form C of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

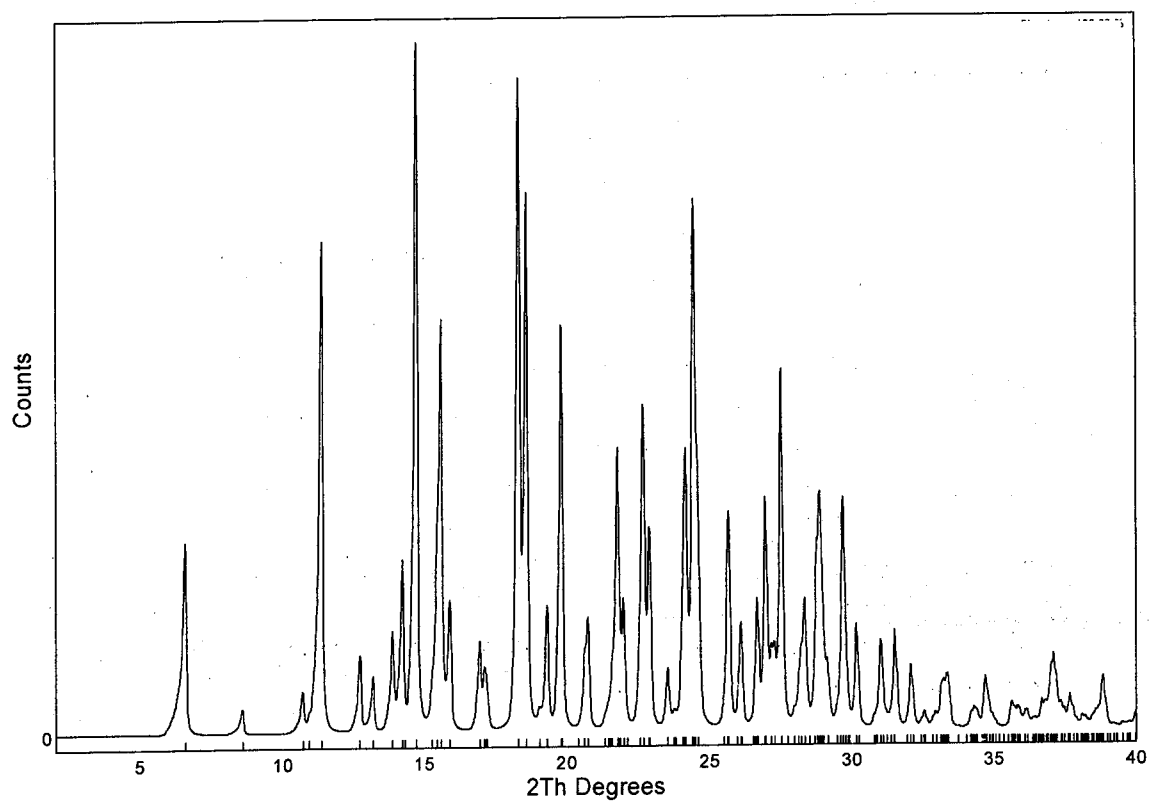


FIG. 4 Form D of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile

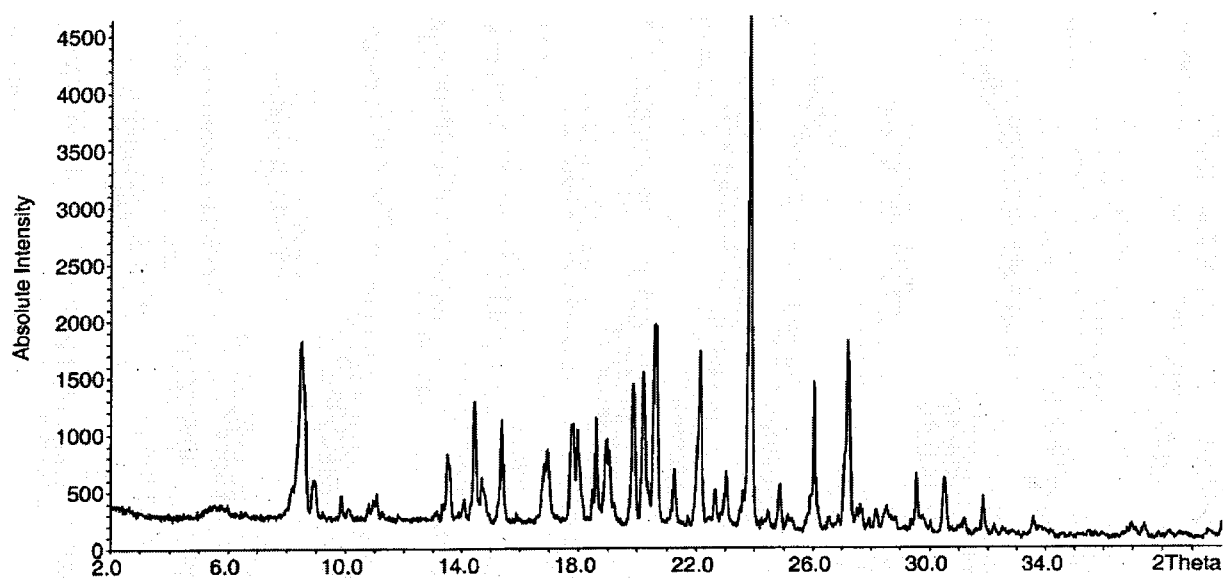


FIG. 5 Form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monohydrate

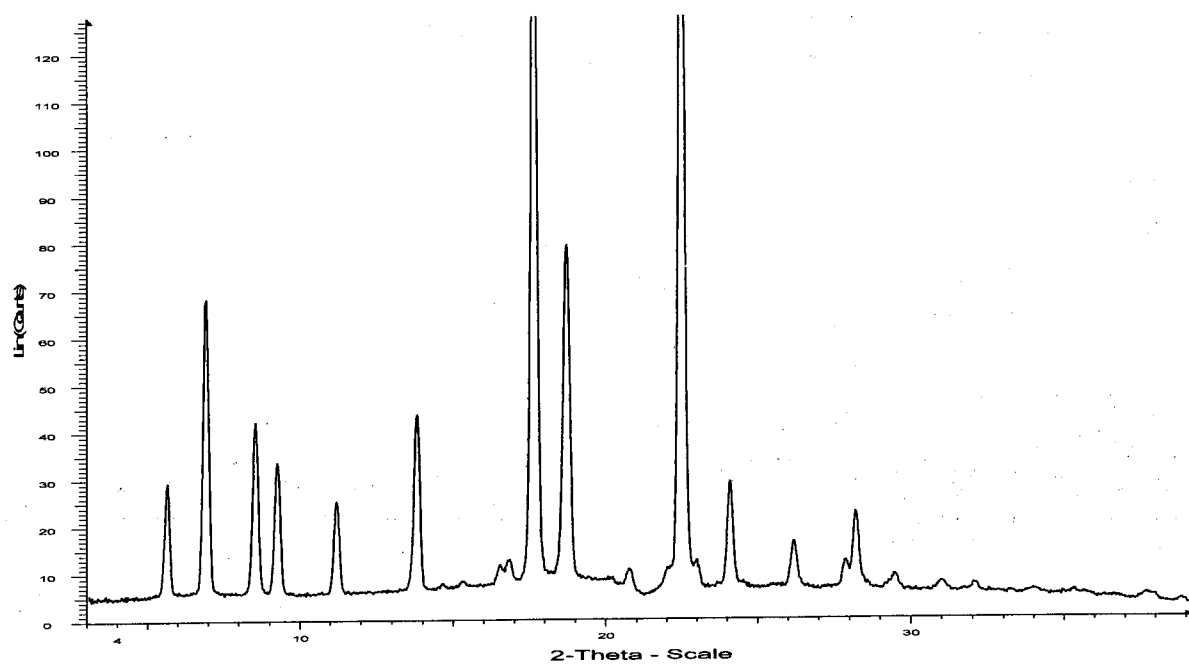


FIG. 6 Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

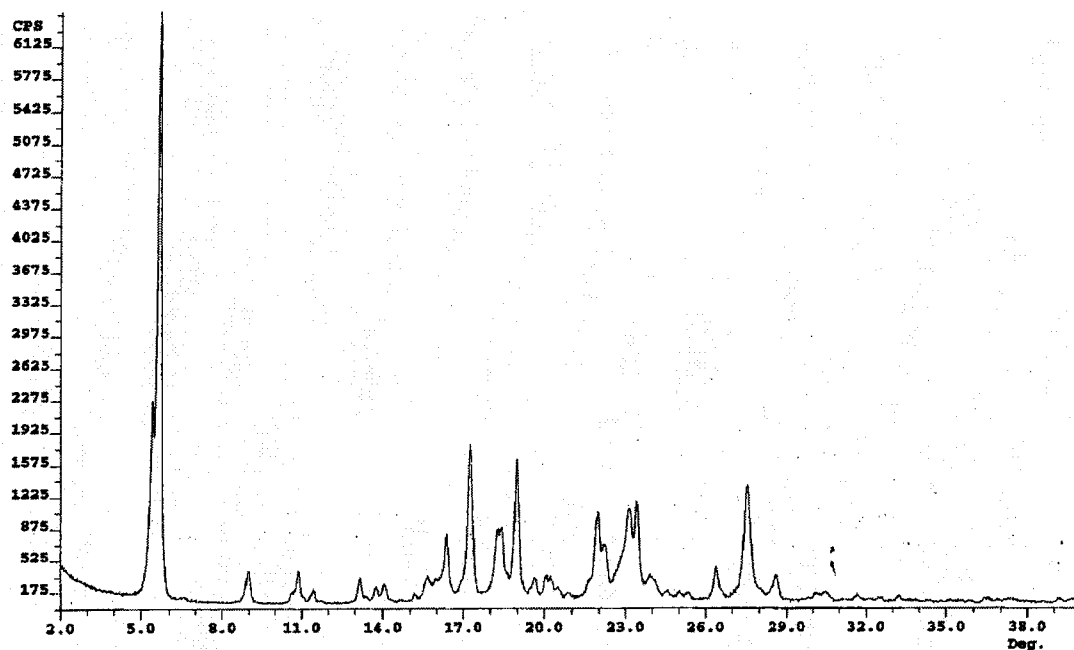


FIG. 7 Form B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

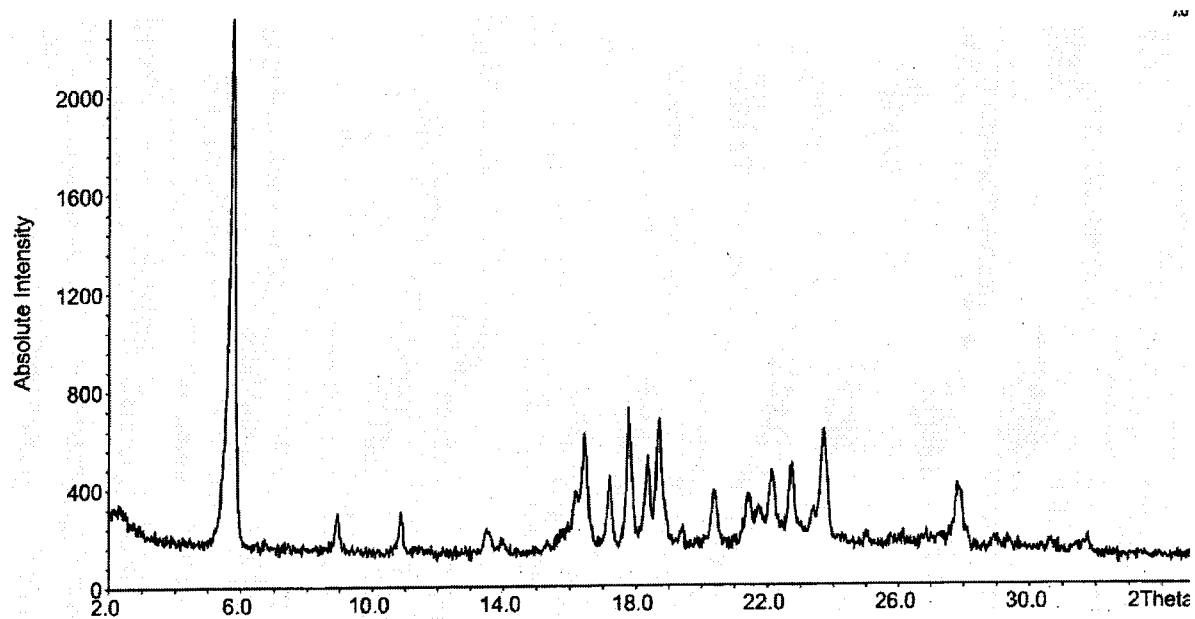


FIG. 8 Form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate monohydrate

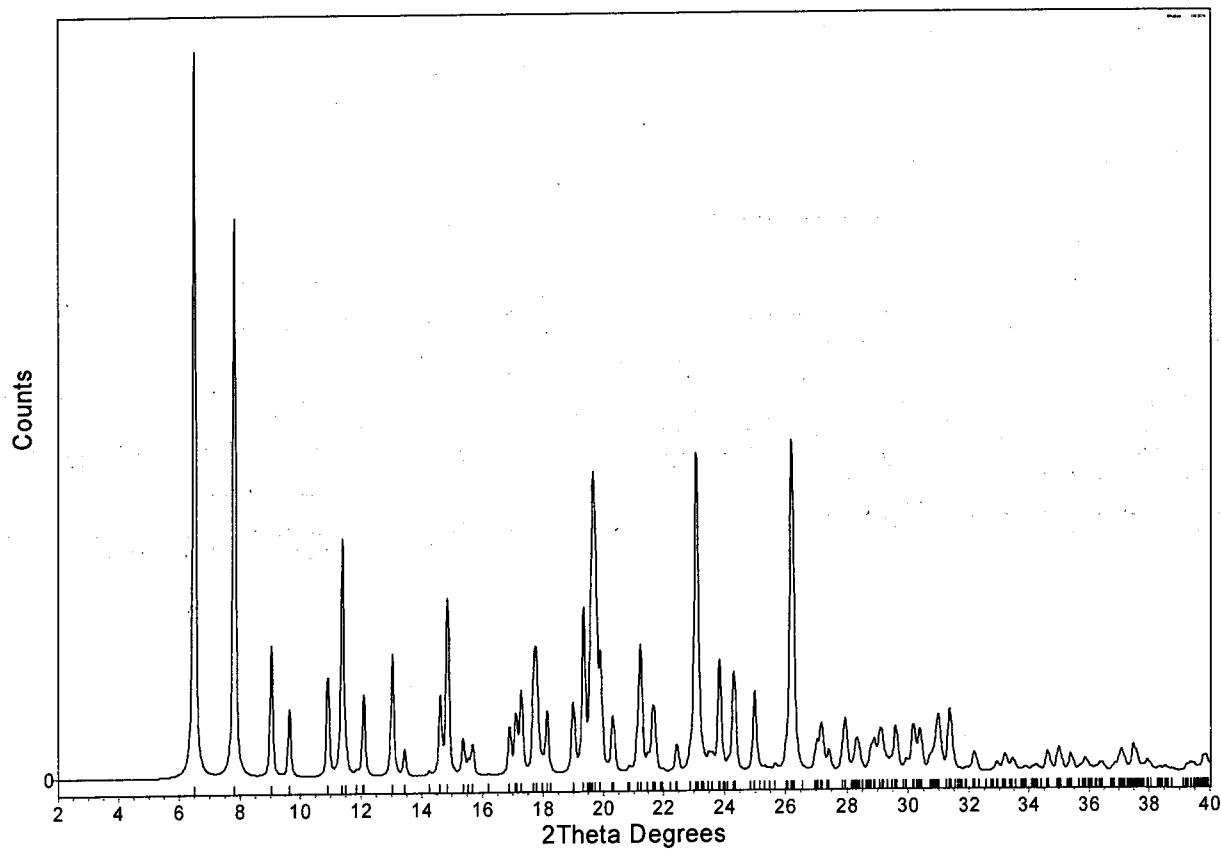


FIG. 9 Form H_B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate dihydrate

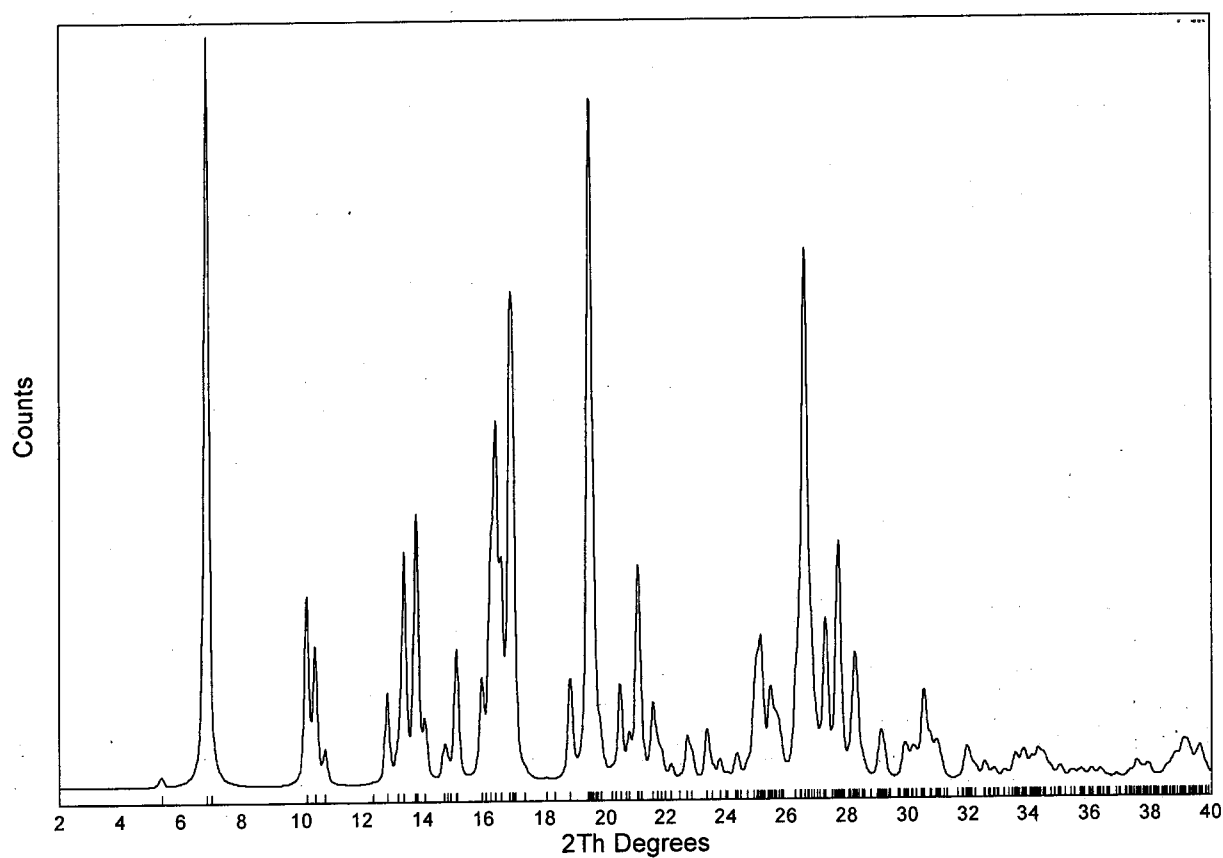


FIG. 10 Form S_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diformic acid solvate

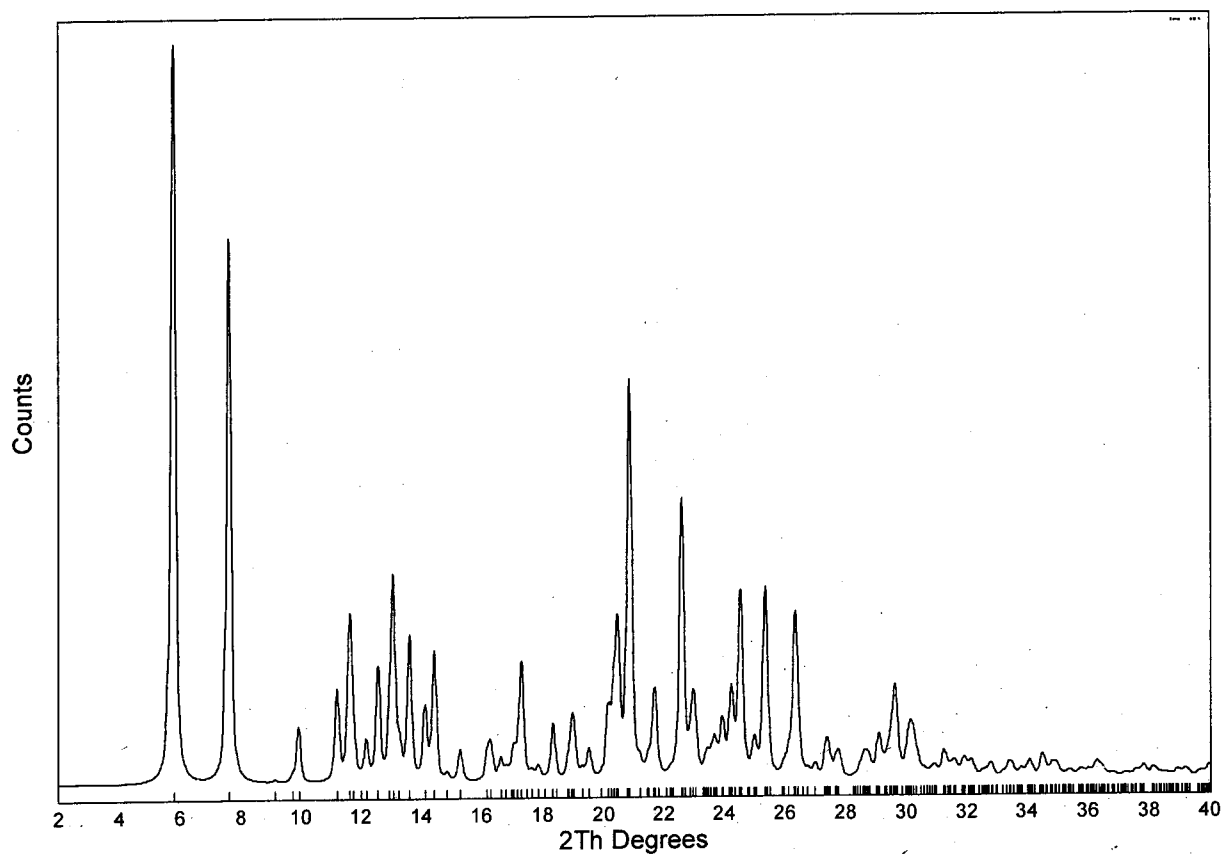


FIG. 11 Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile ditosylate

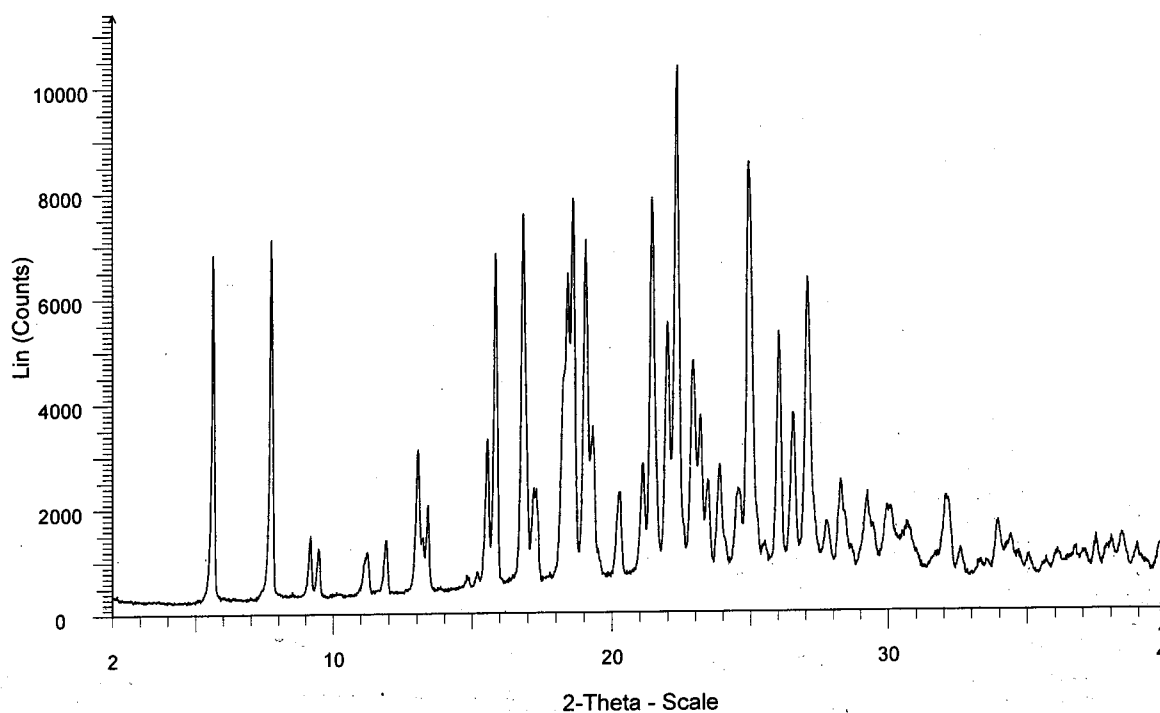


FIG. 12 Form H_A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile ditosylate trihydrate

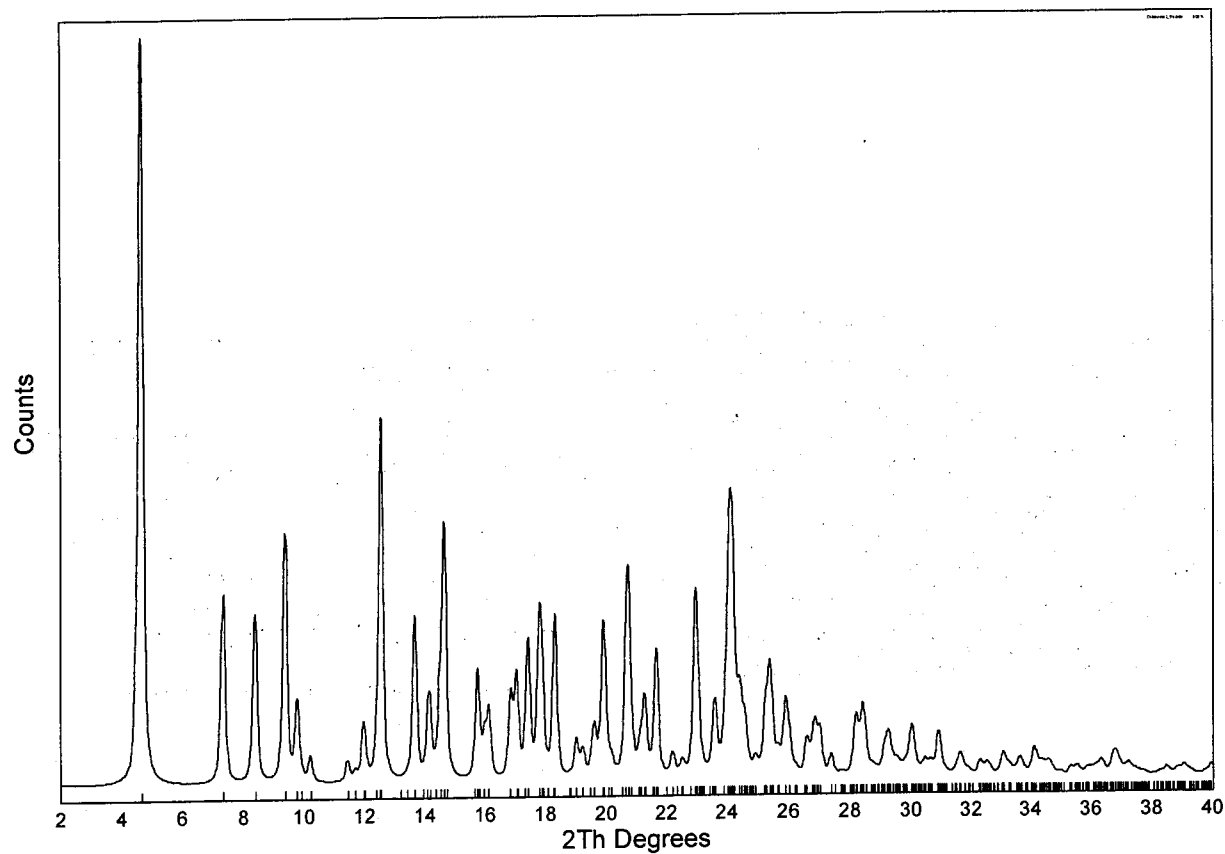


FIG. 13 Amorphous form of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

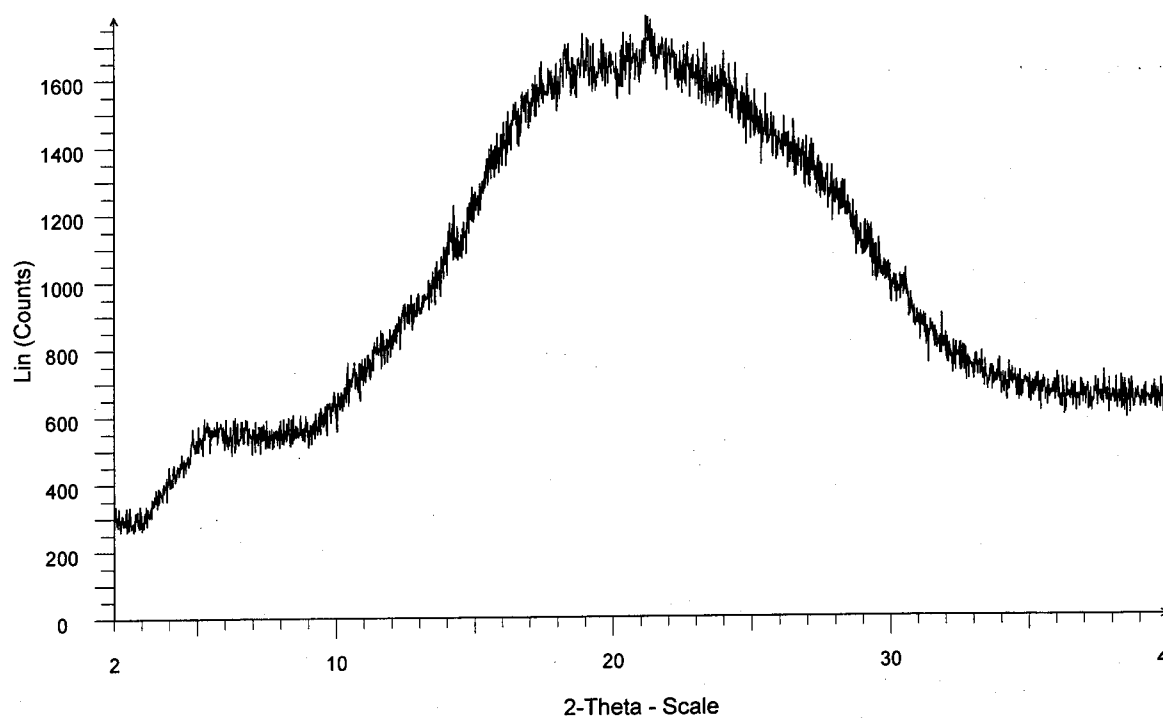


FIG. 14 Raman spectra of amorphous form of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

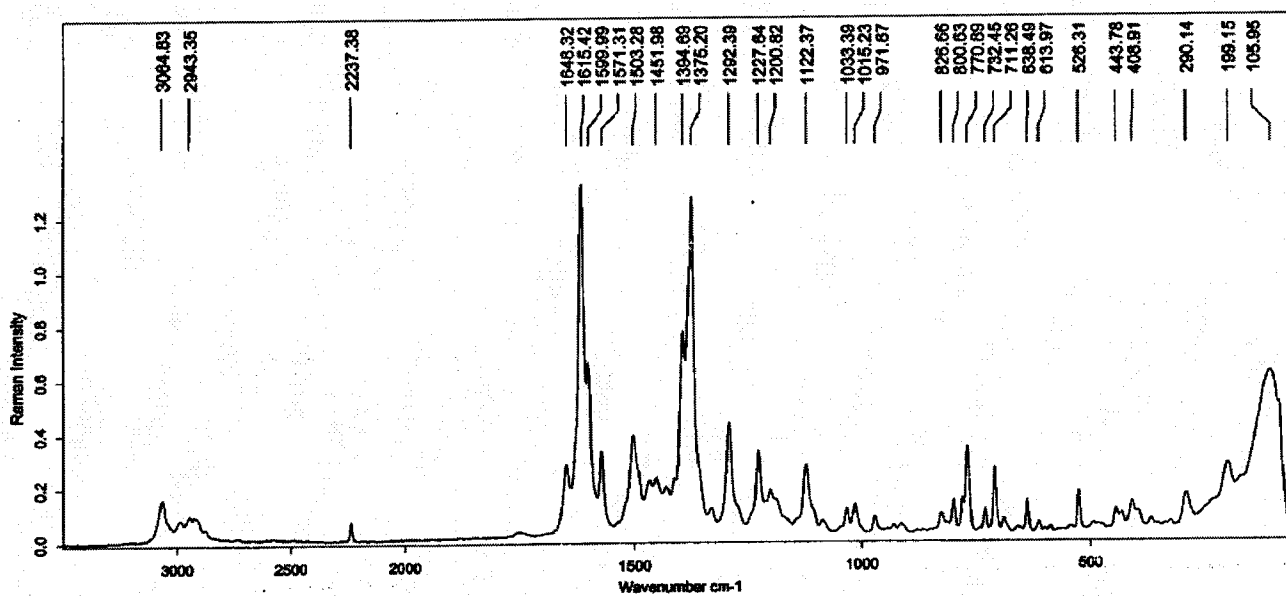


FIG. 15 FT-IR spectra of amorphous form of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate

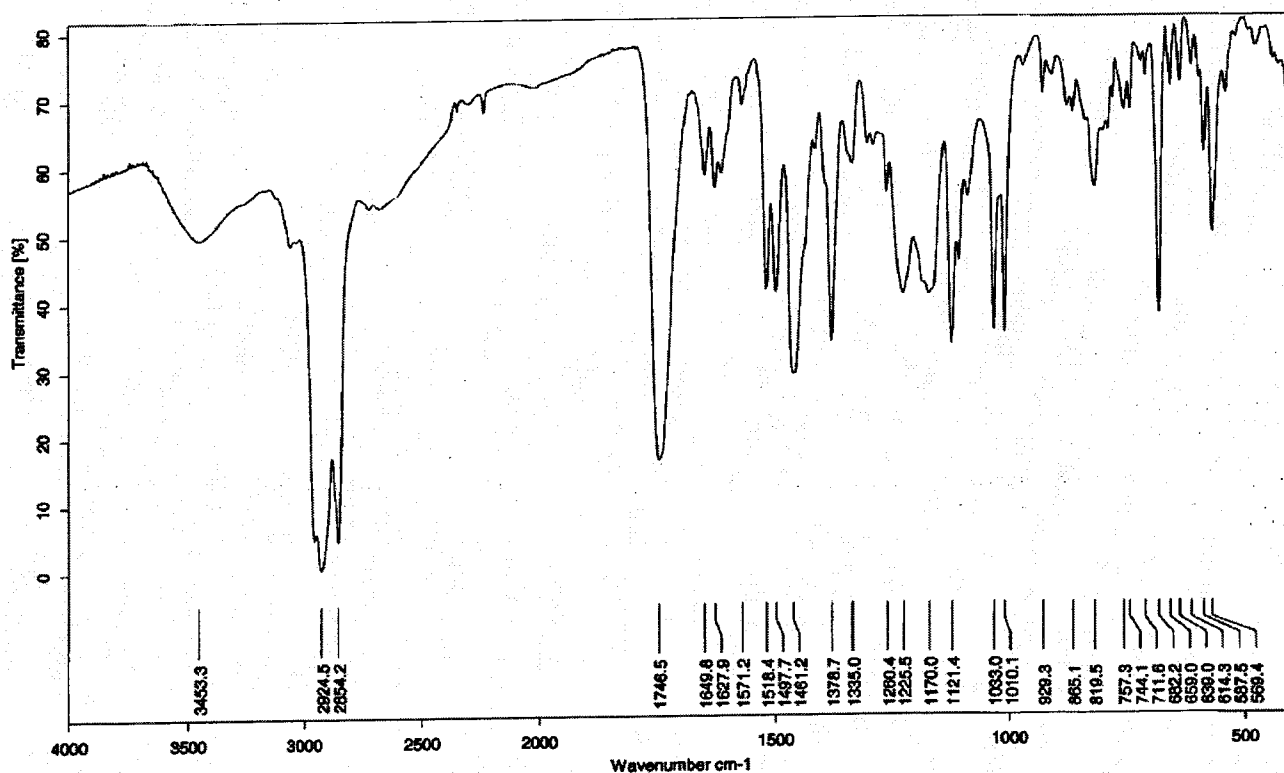


FIG. 16 Form S_C of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diformic acid solvate monohydrate

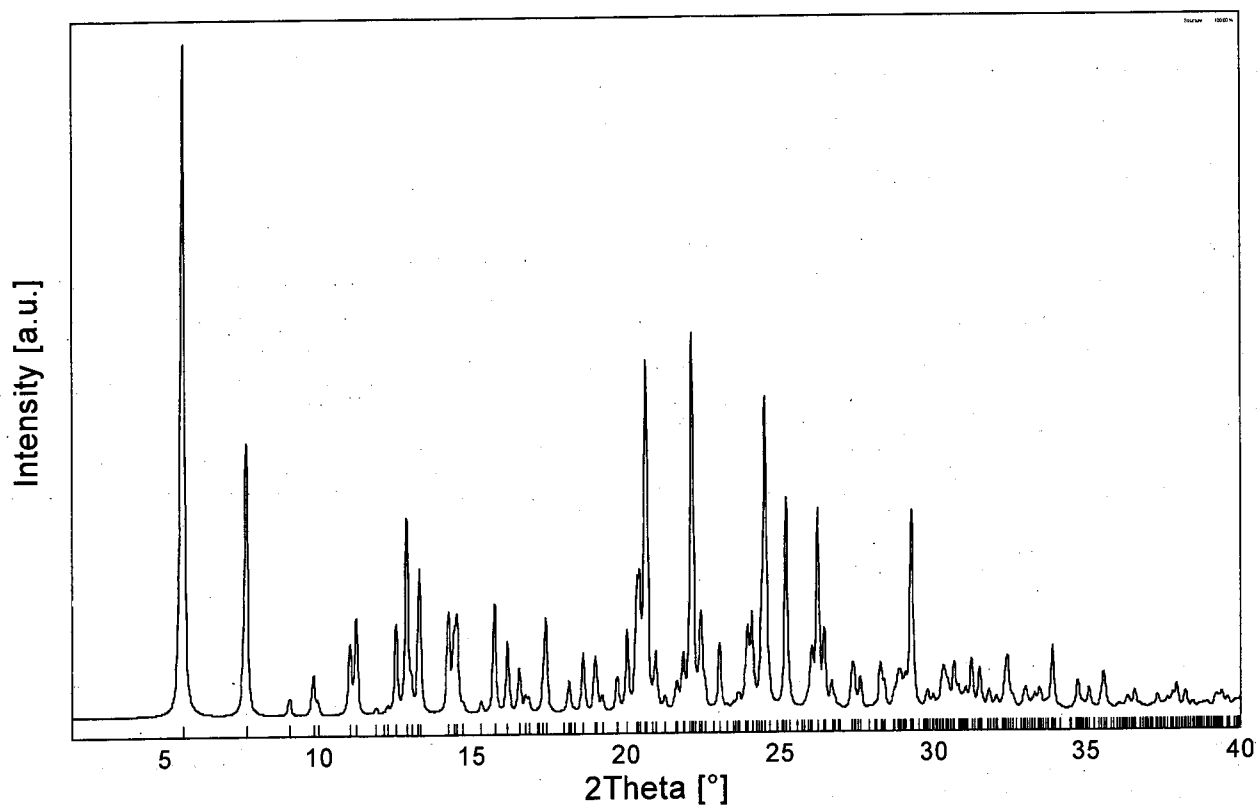
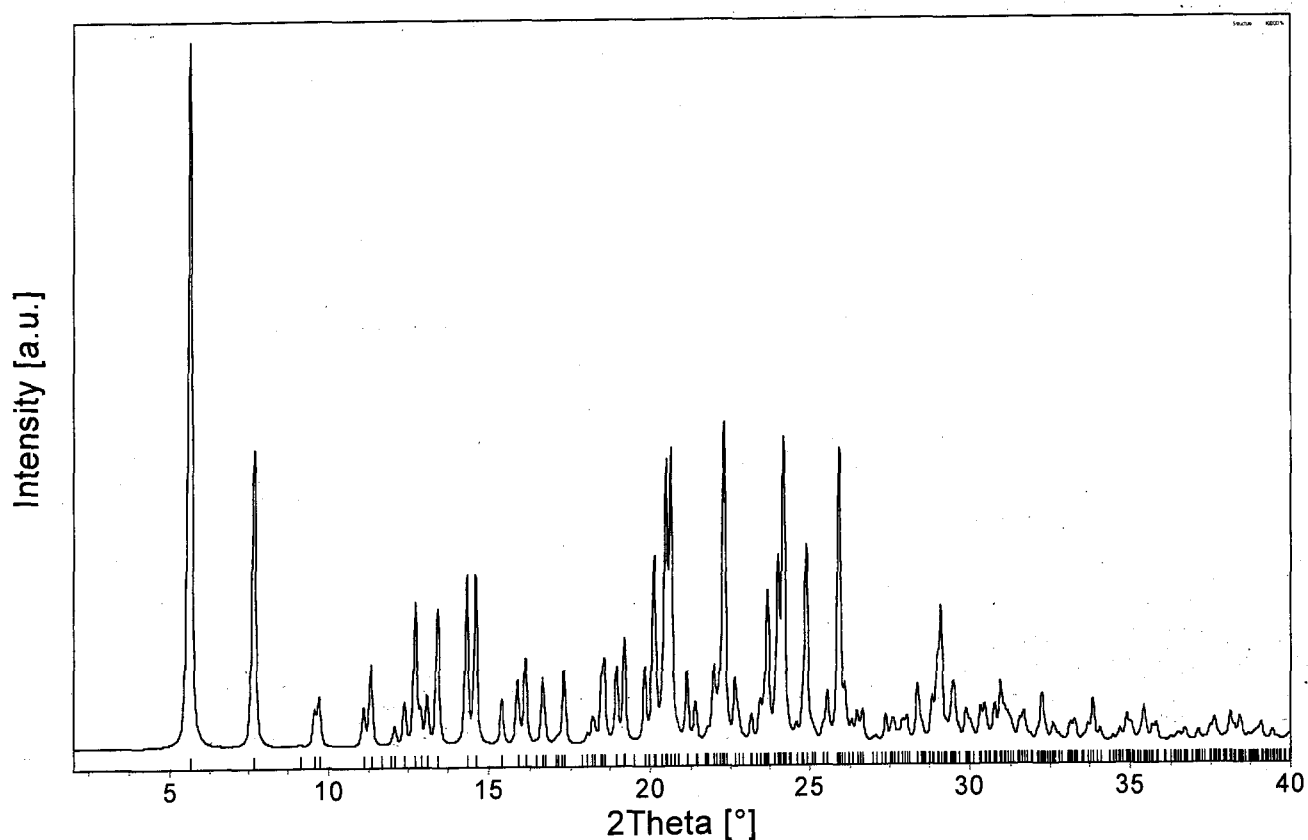
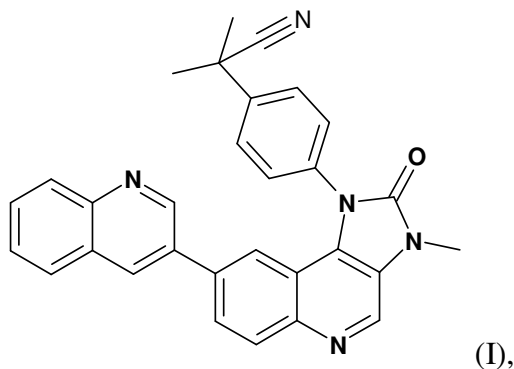


FIG. 17. Form S_B of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate diacetic acid solvate



CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Solicitud Divisional B)

1. Una forma cristalina de una sal del compuesto de Fórmula I:



o de un hidrato o solvato de una sal del compuesto de Fórmula I, donde la forma cristalina es seleccionada de la forma cristalina B de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I; la forma cristalina H_A del monohidrato de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I; la forma cristalina H_B del dihidrato de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I; la forma cristalina S_A del solvato del ácido difórmico de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I; la forma cristalina A de la sal de ditosilato del compuesto de Fórmula I; la forma cristalina H_A del trihidrato de la sal de ditosilato del compuesto de Fórmula I; la forma cristalina S_C del monohidrato del solvato del ácido difórmico de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I; o la forma cristalina S_B del solvato del ácido diacético de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I.

2. Una sal de monosilato del compuesto de Formula I de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina B la cual muestra en la difracción de rayos X un pico a un ángulo de difracción de 2θ de 5.8°, 17.8° y 18.7° +/- 0.3°.

3. Un monohidrato de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina H_A la cual muestra en la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2θ de 6.5°, 7.8°, 19.6°, 23.1° y 26.2° +/- 0.3°.

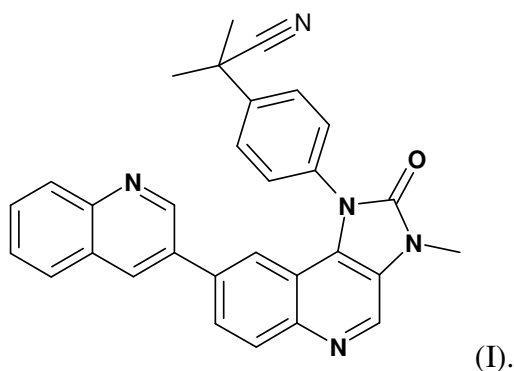
4. Un hidrato de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina H_B la cual muestra en la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2θ de 6.9°, 19.5°, y 26.6° +/- 0.3°.

5. Un solvato del ácido difórmico de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina S_A la cual muestra en la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2θ de 5.8°, 7.6°, y 20.9° +/- 0.3°.

6. Una sal de distosilato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina A la cual muestra en la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2θ de 22.4°, 21.5°, y 25.0° +/- 0.3°.

7. Un trihidrato de la sal de ditosilato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina H_A la cual muestra en la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2θ de 4.7°, 9.4°, y 12.6° +/- 0.3°.

8. Una sal de monosilato amorfa del compuesto de Fórmula I:



9. Un monohidrato del solvato de ácido difórmico de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina S_C la cual muestra en la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2θ de 5.6°, 20.7°, y 22.2° +/- 0.3°.

10. Un solvato del ácido diacético de la sal de monosilato del compuesto de Fórmula I de acuerdo a la Reivindicación 1, donde el compuesto está en la forma cristalina S_B la cual muestra en la difracción de rayos X un pico en un ángulo de difracción 2θ de 5.7°, 7.7°, y 22.3° +/- 0.3°.

11. La forma sólida de la sal del compuesto de Fórmula I o de un hidrato o solvato de una sal del compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, la cual está presente en una forma esencialmente pura.

12. Una composición farmacéutica que comprende una forma sólida del compuesto de Fórmula I e hidratos o solvatos de sus sales de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**SALES Y FORMAS DE CRISTAL DEL 2-METIL-2-[4-(3-METIL-2-
OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DIHIDRO-IMIDAZO-[4,5-C]-QUINOLIN-1-
IL)-FENIL]-PROPIONITRILLO**

5 La invención se refiere a formas sólidas particulares, de
preferencia cristalinas o amorfas, en especial cristalinas, de 2-metil-
2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-
quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (el compuesto I, véase más
adelante), a sus hidratos y solvatos, a sus sales e hidratos y
10 solvatos de sus sales, a ciertos procesos para su preparación, a
composiciones farmacéuticas que contienen estas formas sólidas, y
a su uso en métodos de diagnóstico o, de preferencia, para el
tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente, en especial
seres humanos, y a su uso como un intermediario, o para la
15 preparación de las preparaciones farmacéuticas para utilizarse en
métodos de diagnóstico o, de preferencia, para el tratamiento
terapéutico de animales de sangre caliente, en especial seres
humanos.

Antecedentes a la Invención

20 El 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-
imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, su inhibición de la
actividad de las cinasas de lípido, tales como la cinasa-PI3 y/o los
miembros de la familia de cinasa de proteína relacionada con cinasa-
PI3 (también denominada como PIKK e incluyen DNA-PK, ATM, ATR,
25 hSMG-1 y mTOR), tales como la cinasa de proteína de ADN; su

preparación; y su uso, en especial como un agente antitumoral, se describen en la Publicación Internacional Número WO2006/122806. El compuesto se ejemplifican en la misma en forma libre (véase por ejemplo, el Ejemplo 7) y como la sal del ácido 4-toluen-sulfónico en una proporción estequiométrica de 1:1. La síntesis del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo también se describe en la parte experimental como el Ejemplo 1.

Ahora se ha encontrado, de una manera sorprendente que, bajo ciertas condiciones, se pueden encontrar nuevas formas cristalinas particulares de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, sus hidratos y solvatos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales, los cuales se describen posteriormente en la presente, y los cuales tienen utilidades y propiedades convenientes. Éstos exhiben nuevas propiedades físicas que pueden tener diferencias sustanciales en ciertas propiedades farmacéuticas y que se pueden utilizar en el desarrollo de sustancias de fármaco y productos de fármaco; por ejemplo, para la disolución de sustancias de fármaco y/o rutas facilitadas de fabricación/purificación.

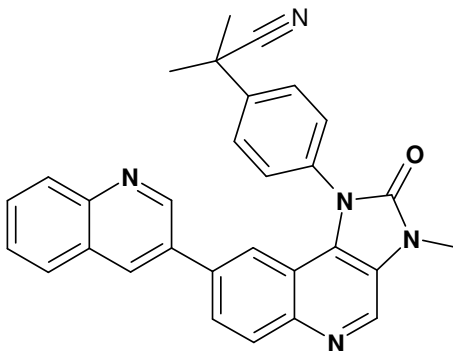
Descripción Detallada de la Invención

La invención se describe con mayor detalle en lo siguiente, con la ayuda de los dibujos y otros auxiliares.

La invención se refiere en especial a las formas esencialmente puras del cristal de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-

dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo de la fórmula I (el compuesto I):

5



10

de un hidrato o solvato del compuesto de la fórmula I, o de una sal del compuesto de la fórmula I, o de un hidrato o solvato de una sal del compuesto de la fórmula I.

Descripción de los Dibujos

15

En el diagrama de rayos-X discutido más adelante, el ángulo de difracción 2Teta se grafica sobre el eje horizontal (eje-x) y la intensidad (conteos) sobre el vertical (eje-y).

Figura 1. Forma A del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

20

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 8.4° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 7.9° y 10.5°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 7.9°, 8.4°, 10.5°, 10.9°, 13.3°, 17.9°, 22.0°. Datos de polvo de rayos-X medidos con un instrumento Scintag con una fuente de radiación de Cu K alfa;

25

Paso: 0.020°, Rango: 2.00-40.00 (Grados), Velocidad de Exploración Constante: 0.50 Grados/minuto (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

Figura 2. Forma B del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

5 La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 6.9° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 14.2° y 17.7°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 6.9°, 8.7°, 10.1°, 14.2°, 17.7°, 20.5°, 21.1°. Datos de polvo de rayos-X medidos con un instrumento Scintag con una fuente de radiación de Cu K alfa; Paso: 0.020°, Rango: 2.00-40.00 (Grados), Velocidad de Exploración Constante: 0.50 Grados/minuto (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

15 **Figura 3. Patrón en polvo de rayos-X simulado de la Forma C del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**

20 La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 14.7° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 11.4° y 18.6°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 6.6°, 11.4°, 14.7°, 15.6°, 18.3°, 18.6°, 19.8°, 22.7°, 24.5° (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

25

Figura 4. Forma D del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 23.9° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 20.6° y 22.1°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 8.5°, 19.9°, 20.2°, 20.6°, 22.1°, 23.9°, 26.1°, 27.2°. Datos de polvo de rayos-X medidos con un instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación de Cu K alfa1; Ranura de 4 milímetros/2 milímetros; transmisión entre lámina kapton; Monocromático: Germanio Curvo (111), Radiación: 1.54060 Å, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/En Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (inicio, final, paso) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 segundos/paso (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

Figura 5. Forma H_A del monohidrato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 17.6° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 18.8° y 22.5°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 5.6°, 6.9°, 18.8°, 22.5°, 23.9°, 26.1°, 27.2°.

8.5°, 9.2°, 13.8°, 17.6°, 18.8°, 22.5°, 24.0°. Datos de polvo de rayos-X medidos con un Bruker D8 Discover GADDS en geometría de reflexión (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

Figura 6. Forma A del monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 5.7° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 5.4° y 17.2°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 5.4°, 5.7°, 16.4°, 17.2°, 18.3°, 19.0°, 22.0°, 23.1°, 23.4°, 27.5°. Datos de polvo de rayos-X medidos con un instrumento Scintag con una fuente de radiación de Cu K alfa; Paso: 0.020°, Rango: 2.00-40.00 (Grados), Velocidad de Exploración Constante: 0.50 Grados/minuto (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

Figura 7. Forma B del monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 5.8° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 17.8° y 18.7°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza

por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 5.8°, 16.4°, 17.2°, 17.8°, 18.4°, 18.7°, 22.1°, 22.7°, 23.7°. Datos de polvo de rayos-X medidos con un instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación de Cu K alfa1; Ranura de 4 milímetros/2 milímetros; transmisión entre lámina kapton; Monocromático: Germanio Curvo (111), Radiación: 1.54060 Å, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/En Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (inicio, final, paso) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 segundos/paso (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

10

Figura 8. Patrón en polvo de rayos-X simulado de la Forma H_A del monohidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (calculado a partir de la única estructura del cristal correspondiente)

15

Datos cristalográficos del monohidrato de monotosilato del compuesto I:

20

Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo de espacio	P2 ₁ /c
a, Å	9.790(3)
b, Å	12.431(3)

25

c, Å	27.209(8)
α, β, γ	90, 92.560(16), 90
V, Å ³	3308.0(16)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.325
Z	4

5

10

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 6.5° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron cuatro líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 50 por ciento a 7.8°, 19.6°, 23.1° y 26.2°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 6.5°, 7.8°, 9.0°, 11.4°, 14.9°, 19.3°, 19.6°, 23.1°, 26.2° (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

15

20

Figura 9. Patrón en polvo de rayos-X simulado de la Forma H_B del dihidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (calculado a partir de la única estructura del cristal correspondiente)

25

Datos cristalográficos del dihidrato de monotosilato del compuesto I:

5	Sistema del cristal	Triclínico
	Grupo de espacio	P-1
	a, Å	7.1921(2)
	b, Å	13.8439(3)
10	c, Å	17.5657(4)
	α, β, γ	111.203(1), 90.980(1), 96.388(1)
	V, Å ³	1617.33(7)
15	D _{calc} , g cm ⁻³	1.318
	Z	2

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 6.9° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 19.5° y 26.6°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 6.9°, 10.2°, 13.4°, 13.8°, 16.4°, 16.9°, 19.5°, 21.1°, 26.6° (todos los valores

2Teta +/- 0.3).

Figura 10. Patrón en polvo de rayos-X simulado de la Forma S_A del solvato del ácido difórmico del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (calculado a partir de la única estructura del cristal correspondiente)

Datos cristalográficos del solvato de ácido fórmico del monotosilato del compuesto I:

10

15

20

25

Sistema del cristal	Monoclínico
Grupo de espacio	P2 ₁ /n
a, Å	9.4104(3)
b, Å	12.5101(5)
c, Å	30.3995(11)
α, β, γ	90, 92.183(2), 90
V, Å ³	3576.2(2)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.547
Z	4

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 5.8° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 7.6° y 20.9°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 5.8°, 7.9°, 11.7°, 13.1°, 13.6°, 14.5°, 17.3°, 20.9°, 22.6°, 24.5° (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

Figura 11. Forma A del ditosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

Datos cristalográficos del ditosilato del compuesto I:

15	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo de espacio	P2 ₁ /n
20	a, Å	10.3246(2)
	b, Å	12.0935(3)
	c, Å	31.5031(7)
25	α , β , γ	90, 99.416(1), 90

V, Å ³	3880.50(15)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.159
Z	4

5

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 22.4° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 21.5° y 25.0°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 5.6°, 7.7°, 15.8°, 16.8°, 18.6°, 19.1°, 21.5°, 22.4°, 25.0°. Datos de polvo de rayos-X medidos con un instrumento Bruker D8 Advance con una fuente de radiación de Cu K alfa; Paso 0.017°, Tiempo de conteo: 0.3 segundos, Rango: 2.00-40.00 (Grados), ranura de divergencia variable: 12 milímetros, detector VANTEC PSD (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

Figura 12. Patrón en polvo de rayos-X simulado de la Forma H_A del trihidrato de ditosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (calculado a partir de la única estructura del cristal correspondiente)

25

Datos cristalográficos del trihidrato de ditosilato del compuesto I:

	Sistema del cristal	Monoclínico
5	Grupo de espacio	$P2_1/n$
	a, Å	9.120(3)
	b, Å	12.646(4)
10	c, Å	37.827(12)
	α, β, γ	90, 95.565(16), 90
	V, Å ³	4342(2)
15	$D_{\text{calc}}, \text{g cm}^{-3}$	1.328
	Z	4

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 4.7° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 9.4° y 12.6°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 4.7°, 7.4°, 8.4°, 9.4°, 12.6°, 13.7°, 14.7°, 18.3°, 20.8°, 24.1° (todos los valores

2Teta +/- 0.3).

Figura 13. Forma amorfa del monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

5 Datos de polvo de rayos-X medidos con un instrumento Bruker D8 Advance con una fuente de radiación de Cu K alfa; Paso: 0.017°, Tiempo de conteo: 0.3 segundos, Rango: 2.00-40.00 (Grados), ranura de divergencia variable de 12 milímetros, detector VANTEC PSD.

10 **Figura 14. Espectros Raman de la forma amorfa del monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**

 Espectro Raman de la muestra medida mediante el espectrómetro de dispersión Raman con una fuente de excitación de
15 láser de 1064 nanómetros (Bruker RFS 100). Las bandas significativas en los espectros se expresan en números de onda recíprocos (cm^{-1}).

20 **Figura 15. Espectros FT-IR de la forma amorfa del monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**

 El espectro de absorción infrarroja para la muestra obtenida utilizando el Microscopio Infrarrojo de Transformación Fourier (Bruker Vertex 70). Las bandas significativas en los espectros se expresan en números de onda recíprocos (cm^{-1}).

25 **Figura 16. Patrón en polvo de rayos-X simulado de la Forma S_C**

del monohidrato de solvato del ácido difórmico de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (calculado a partir de la única estructura del cristal correspondiente)

5 Datos cristalográficos del solvato de ácido fórmico del monotosilato del compuesto I monohidrato:

	Sistema del cristal	Monoclínico
10	Grupo de espacio	P2 ₁ /n
	a, Å	9.304(3)
	b, Å	12.421(4)
15	c, Å	31.500(10)
	α , β , γ	90, 91.571(18), 90
	V, Å ³	3639(2)
20	D _{calc} , g cm ⁻³	1.372
	Z	4

25 La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 5.6° que tiene una

intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 20.7° y 22.2°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 5.6°, 7.6°, 12.9°, 13.3°, 14.3°, 20.7°, 22.2°, 24.5°, 25.2°, 26.2°, 29.3 (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

Figura 17. Patrón en polvo de rayos-X simulado de la Forma S_B del solvato del ácido diacético del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (calculado a partir de la única estructura del cristal correspondiente)

Datos cristalográficos del solvato del ácido acético del monotosilato del compuesto I:

15	Sistema del cristal	Monoclínico
	Grupo de espacio	$P2_1/n$
20	a, Å	9.590(2)
	b, Å	12.372(3)
	c, Å	31.220(8)
25	α , β , γ	90, 91.487(11), 90

V, Å ³	3702.9(15)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.367
Z	4

5

La línea más fuerte en el diagrama de difracción de rayos-X se observa en un ángulo de difracción 2Teta de 5.7° que tiene una intensidad relativa del 100 por ciento. Se observaron dos líneas adicionales que tienen una intensidad relativa de más del 10 por ciento a 7.7° y 22.3°. Más ampliamente, esta forma se caracteriza por picos de difracción en ángulos de difracción 2Teta de 5.7°, 7.7°, 12.7°, 13.4°, 14.3°, 14.6°, 20.1°, 20.5°, 20.7°, 22.3°, 23.7°, 24.0°, 24.2°, 24.9°, 26.0° (todos los valores 2Teta +/- 0.3).

10

El término “esencialmente puro” se entiende en el contexto de la presente invención, para significar en especial que, cuando menos el 90, de preferencia cuando menos el 95, y de una manera muy preferible cuando menos el 99 por ciento en peso de los cristales del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o hidratos o solvatos de sus sales, están presentes en la forma del cristal especificada de acuerdo con la invención.

15

20

El término “forma sólida” de acuerdo con la presente invención, incluye las formas cristalinas y las formas amorfas. Las formas sólidas preferidas son las formas cristalinas.

25

En el contexto con la declaración de que una forma de cristal del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o

sus hidratos o solvatos de sus sales, exhibe un diagrama de difracción de rayos-X esencialmente como se ilustra en una de las Figuras, el término “esencialmente” significa que tienen que estar presentes cuando menos las líneas mayores del diagrama ilustrado en esta Figura, es decir, las que tienen una intensidad de línea relativa de más del 20 por ciento, en especial más del 30 por ciento, comparándose con la línea más intensa en el diagrama.

En una modalidad preferida, la forma de cristal del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o sus hidratos o solvatos de sus sales, exhibe un diagrama de difracción de rayos-X esencialmente como se ilustra en una de las Figuras.

Es de una preferencia particularmente alta la forma sólida, de preferencia cristalina, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos y solvatos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales, que se pueden obtener como se describe en los Ejemplos.

Una de las ventajas de tener acceso a diferentes formas de cristal del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o hidratos o solvatos de sus sales, es el hecho de que distintas formas de cristal son susceptibles a incorporar distintas impurezas después de la cristalización, es decir, una impureza incorporada en la forma del cristal AA no necesariamente se incorpora también en la forma del cristal BB o en la forma del cristal CC. En otras palabras, la preparación de formas consecutivamente distintas del cristal del mismo material aumenta la pureza de la sustancia finalmente obtenida. Adicionalmente, distintas formas de cristal exhiben

diferentes propiedades físicas, tales como puntos de fusión, higroscopicidades, solubilidades, propiedades de flujo o estabildades termodinámicas, y, por consiguiente, distintas formas de cristal permiten la elección de la forma más adecuada para cierto uso o aspecto, por ejemplo, el uso como un intermediario en el proceso de la fabricación de fármacos, o en distintas formas de administración como tabletas, cápsulas, ungüentos o soluciones.

Las formas sólidas, de preferencia cristalinas, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales, poseen valiosas propiedades farmacológicas y, por ejemplo, se pueden utilizar en el tratamiento de condiciones que sean mediadas por la activación de las enzimas de cinasa-PI3, tales como condiciones proliferativas, inflamatorias o alérgicas, o trastornos que se presentan comúnmente en relación con los trasplantes.

Las formas sólidas, amorfas o cristalinas, de preferencia cristalinas, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales de preferencia se pueden utilizar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada a partir de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, de ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, en especial carcinoma de colon o adenoma colo-rectal o un tumor de cuello y cabeza, una hiper-proliferación

epidérmica, soriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia. Otras enfermedades incluyen síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos y síndrome de Bannayan-Zonana, o
5 enfermedades en donde se active aberrantemente la senda de PI3K/PKB.

La presente invención se refiere en especial a la forma A del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo en el
10 tratamiento de una de las enfermedades mencionadas en la presente o en la preparación de un agente farmacológico para el tratamiento de las mismas.

La invención se refiere también a un método para el tratamiento de animales de sangre caliente que sufran de las enfermedades
15 mencionadas, en donde se administra una cantidad de la forma sólida, de preferencia cristalina, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o hidratos o solvatos de sus sales, la cual es efectiva contra la enfermedad concernida, en especial una cantidad con eficacia anti-proliferativa, a animales de sangre caliente
20 que necesiten dicho tratamiento. Más aún, la invención se refiere al uso de las formas sólidas, de preferencia cristalinas, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales, para la preparación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento del cuerpo humano o
25 animal, en especial para el tratamiento de una enfermedad

proliferativa, tal como un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, de ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple
5 o cáncer gastrointestinal, en especial carcinoma de colon o adenoma colo-rectal o un tumor de cuello y cabeza, una hiper-proliferación epidérmica, soriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia.

10 Las formas sólidas, de preferencia cristalinas, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o hidratos o solvatos de sus sales, descritas en la presente, se pueden utilizar para preparar formas de dosificación farmacéutica estables. Por consiguiente, la invención se refiere también a las preparaciones
15 farmacéuticas que contienen una cantidad, en especial una cantidad terapéuticamente efectiva para la prevención o el tratamiento de una de las enfermedades mencionadas en la presente, de la forma sólida, de preferencia cristalina, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o hidratos o solvatos de sus sales, junto con
20 vehículos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y pueden ser inorgánicos u orgánicos, y sólidos o líquidos.

Las presentes preparaciones farmacéuticas que, si así se desea, pueden contener sustancias farmacológicamente activas
25 adicionales, se preparan de una manera conocida por sí misma, por

ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución, o liofilización, y pueden contener de aproximadamente el 1 por ciento al 100 por ciento, en especial de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de la sustancia o sustancias activas.

La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, el cual comprende mezclar una forma sólida, de preferencia cristalina, del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales o hidratos o solvatos de sus sales de la invención, junto con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición farmacéutica" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes activos, los excipientes farmacéuticamente aceptables que forman el vehículo, así como cualquier producto que dé como resultado, directa o indirectamente, a partir de la combinación, formación de complejo o acumulación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o a partir de la disociación de uno o más de los ingredientes, o a partir de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De conformidad con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mediante la mezcla del ingrediente activo, opcionalmente los ingredientes activos adicionales, y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

El término "excipiente" significa un componente de un producto

farmacéutico que no es el ingrediente activo, tal como un relleno, diluyente, y vehículo. Los excipientes que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica son de preferencia en términos generales seguros, no tóxicos, y ni biológicamente ni de otra manera indeseables, y son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. "Un excipiente farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y su severidad, y de la edad, peso, etc., del paciente que se vaya a tratar.

La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación de las formas sólidas, de preferencia cristalinas del compuesto de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales. Ahora se pueden determinar empíricamente las condiciones precisas bajo las cuales se forman los cristales, y en la práctica son adecuados un número de métodos, incluyendo las condiciones de cristalización, como se describen en los Ejemplos 3 a 17.

Las condiciones inductoras de cristalización normalmente

involucran el uso de un solvente inductor de cristalización apropiado, tal como terbutil-metil-éter (TBME), metanol, etanol, isopropanol o agua o mezclas de los mismos. De una manera conveniente, el compuesto amorfo se disuelve en el solvente a una temperatura de
5 normalmente cuando menos 10°C. La solución se puede producir mediante la disolución en un solvente de cualquiera o más de las formas amorfas del compuesto, y solvatos del mismo, tales como hidratos, metanolatos, etanolatos, isopropanolatos, o formiatos. Entonces se pueden formar los cristales mediante conversión a partir
10 de una solución, teniendo lugar la cristalización a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y el punto de ebullición del solvente. La disolución y cristalización se pueden llevar a cabo de diferentes formas convencionales. Por ejemplo, el compuesto amorfo se puede disolver en un solvente o en una mezcla de solventes en donde sea
15 fácilmente soluble a una temperatura elevada, pero en donde sea sólo escasamente soluble a temperaturas más bajas. La disolución a una temperatura elevada es seguida por enfriamiento, durante el cual, se cristalizan los cristales deseados fuera de la solución. Se puede llevar a cabo un paso de enfriamiento y recalentamiento varias
20 veces, por ejemplo, cuando menos una vez, cuando menos dos veces, cuando menos 3 veces, cuando menos 5 veces. Las temperaturas de enfriamiento y recalentamiento son, por ejemplo, de cuando menos 5°C, de cuando menos 10°C, o de cuando menos 15°C. La temperatura baja de los ciclos de enfriamiento/
25 calentamiento puede ser, por ejemplo, menor de 15°C, menor de

10°C, menor de 5°C, o menor de 0°C, mientras que la temperatura alta puede ser, por ejemplo, de cuando menos 15°C, de cuando menos 20°C, de cuando menos 25°C, o de cuando menos 30°C.

También se pueden emplear solventes mixtos que comprendan
5 un buen solvente en donde el compuesto sea fácilmente soluble, de preferencia en cantidades de cuando menos el 1 por ciento en peso a 30°C, y un solvente pobre en donde sea más escasamente soluble, de preferencia en cantidades de no más de aproximadamente el 0.01 por ciento en peso a 30°C, en el entendido de que sea posible la
10 cristalización a partir de la mezcla a una temperatura reducida de normalmente cuando menos aproximadamente 0°C, utilizando la mezcla de solventes seleccionada.

De una manera alternativa, se puede utilizar la diferencia en la solubilidad de los cristales en diferentes solventes. Por ejemplo, el
15 compuesto amorfo se puede disolver en un buen solvente en donde sea altamente soluble, tal como uno en donde sea soluble en cantidades de cuando menos el 1 por ciento en peso a aproximadamente 30°C, y la solución subsiguientemente se mezcla con un solvente pobre en donde sea más escasamente soluble, tal
20 como uno en donde sea soluble en cantidades de no más de aproximadamente el 0.01 por ciento en peso a aproximadamente 30°C. Por consiguiente, la solución del compuesto en el solvente bueno se puede agregar al solvente pobre, mientras que se mantiene normalmente a una temperatura mayor de aproximadamente 0°C, o
25 se puede agregar el solvente pobre a la solución del compuesto en el

solvente bueno, nuevamente mientras se mantiene normalmente a una temperatura mayor de aproximadamente 0°C. Los ejemplos de los solventes buenos pueden incluir alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol, ácido fórmico, ácido acético o acetona. Un ejemplo de un solvente pobre es, por ejemplo, agua. De preferencia, la cristalización se efectúa a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C.

En una modalidad alternativa del proceso de la invención, el compuesto amorfo sólido se suspende a una temperatura de normalmente cuando menos aproximadamente 0°C en un solvente en donde sea incompletamente soluble, de preferencia sólo escasamente soluble, a esa temperatura. Resulta una suspensión en donde las partículas de sólido están dispersadas, y permanecen incompletamente disueltas en el solvente. De preferencia, los sólidos se mantienen en un estado de suspensión mediante agitación, por ejemplo, mediante sacudimiento o agitación. La suspensión se mantiene a una temperatura de normalmente aproximadamente 0°C o más alta, con el objeto de efectuar una transformación de los sólidos de partida en cristales. El compuesto sólido amorfo suspendido en un solvente adecuado puede ser un solvato, por ejemplo, hidrato, metanolato, etanolato, acetato o formiato. El polvo amorfo se puede derivar secando un solvato.

Se prefiere agregar "semillas" del material cristalino a la solución con el objeto de inducir la cristalización.

De acuerdo con una modalidad preferida de la presente

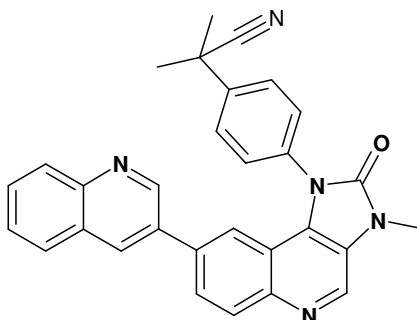
invención, las formas cristalinas de la fórmula I, sus hidratos o solvatos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales, tienen una alta cristalinidad. Una forma de cristal se define en la presente por tener una "alta cristalinidad" o por ser "cristalográficamente pura",
 5 cuando contiene cuando mucho aproximadamente el 0.5 por ciento (peso/peso), por ejemplo, cuando mucho aproximadamente el 0.1 por ciento (peso/peso) de otra forma. Por consiguiente, por ejemplo, "la Forma AA cristalográficamente pura" contiene aproximadamente el 0.5 por ciento (peso/peso) o menos, por ejemplo, aproximadamente
 10 el 0.1 por ciento (peso/peso) o menos de la Forma BB y/u otra forma cristalina. Con respecto al contenido de la forma amorfa, una forma "cristalográficamente pura" contiene menos de aproximadamente el 5 por ciento de la forma amorfa o una cantidad debajo del límite de detección (es decir, cantidad no detectable) de la forma amorfa.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance. Las temperaturas se dan en grados Celsius (°C).

Ejemplos

Ejemplo 1

20 **2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-
 [4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**



En un reactor de vidrio de laboratorio adecuado se colocan 45.0 gramos del 2[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]2-metil-propionitrilo de partida, junto con 2.25 gramos de dicloruro de bis-trifenil-fosfina-paladio en 445 mililitros de N,N-dimetil-formamida. Esta mezcla se calienta a 95°C, y entonces se agrega una solución de 22.2 gramos de ácido 3-quinolin-borónico en una mezcla de 225 mililitros de N,N-dimetil-formamida, 300 mililitros de H₂O, y 60 gramos de KHCO₃. Esta mezcla se calienta durante 2 horas a 95°C. Entonces se agregan 1,080 mililitros de H₂O. Se precipita el producto de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo. La mezcla se enfría dentro de 1.5 horas a 0–5°C. Después de agitar a esa temperatura durante 2 horas, el producto crudo se filtra y se lava con 300 mililitros de H₂O. Este producto se seca al vacío a 60°C durante 18 horas, para proporcionar el producto crudo.

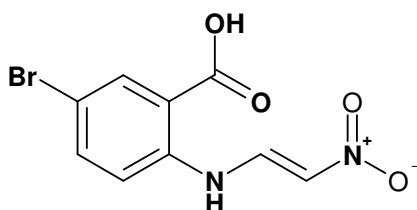
40 gramos de este producto crudo se disuelven en 200 mililitros de ácido fórmico a 60°C. Se agregan 8 gramos de carbón activado y Smopex 234. La mezcla se agita a 60°C durante 1 hora, el carbón se filtra, el residuo se lava con 80 mililitros ácido fórmico, y entonces se destilan 175 mililitros de ácido fórmico al vacío. Luego se agregan 320 mililitros de metanol, y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. El producto purificado se precipita a partir de la mezcla de reacción. La mezcla se enfría a 0–5°C dentro de 1 hora, entonces se agita durante 2 horas a esa temperatura, finalmente se filtra y se lava con 80 mililitros de metanol frío. Este procedimiento de

recristalización se repite nuevamente. Finalmente el material recristalizado dos veces se seca al vacío a 60°C, para proporcionar el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo purificado.

5

Ejemplo 1a

Ácido 5-bromo-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzoico



10

Una suspensión de 25 gramos (16 milimoles) del ácido 2-amino-5-bromo-benzoico (Fluka, Buchs, Suiza) en H₂O-HCl (al 37 por ciento) (10:1), se agita durante 8 horas, y entonces se filtra (solución A). Se agregan 8.17 gramos (255 milimoles) de nitro-

15 metano (Fluka, Buchs, Suiza) durante 10 minutos, a una mezcla enfriada en un baño de hielo de 35 gramos de hielo y 15.3 gramos (382 milimoles) de NaOH. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, y durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se agrega a 0°C a 28 gramos de hielo y 42 mililitros de HCl (al 37 por ciento)

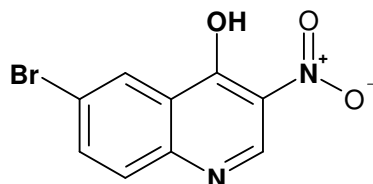
20 (solución B). Las soluciones A y B se combinan, y la mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado amarillo se filtra, se lava con H₂O, y se seca al vacío a 40°C, para dar el compuesto del título. ES-MS: 287, 289 (M + H)⁺, patrón de Br; ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13.7-14.6/br s (1H), 12.94/d (1H), 8.07/d (1H), 8.03/dd (1H), 7.83/dd (1H), 7.71/d (1H), 6.76/d

25

(1H).

Ejemplo 1b

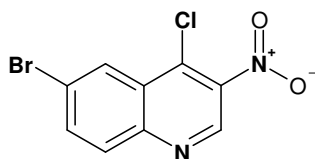
6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol



29 gramos (101 milimoles) del ácido 5-bromo-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzoico (Ejemplo 1a) y 11.9 gramos (121 milimoles) de acetato de potasio en 129 mililitros (152 milimoles) de anhídrido acético, se agitan durante 1.5 horas a 120 °C. El precipitado se filtra y se lava con ácido acético hasta que el filtrado queda incoloro; entonces se lava con H₂O y se seca al vacío para dar el compuesto del título. ES-MS: 269, 271 (M + H)⁺, patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 2.70 minutos (Grad 1).

Ejemplo 1c

6-bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina



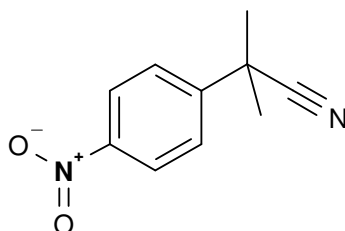
20 gramos (74.3 milimoles) del 6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol (Ejemplo 1b) en 150 mililitros (1.63 moles) de POCl₃ se agitan durante 45 minutos a 120 °C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte lentamente en agua helada. El precipitado se filtra, se lava con agua helada, y se disuelve en CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con salmuera fría, y la fase acuosa se desecha.

Después de secar sobre MgSO_4 , el solvente orgánico se evapora a sequedad para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9.20/s (1H), 8.54/d (1H), 8.04/d (1H), 7.96/dd (1H); HPLC analítica: t_{ret} = 4.32 minutos (Grad 1).

5

Ejemplo 1d

2-metil-2-(4-nitro-fenil)-propionitrilo



10

A 15 gramos (92.5 milimoles) del (4-nitro-fenil)-acetonitrilo (Fluka, Buchs, Suiza), 1.64 miligramos (5.09 milimoles) de bromuro de tetrabutil-amonio (Fluka, Buchs, Suiza), y 43.3 gramos (305 milimoles) de yodo-metano en 125 mililitros de CH_2Cl_2 , se les agregan 10 gramos (250 milimoles) de NaOH en 125 mililitros de agua. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la capa orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 , y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en dietil-éter y se trata con carbón negro durante 30 minutos, se filtra sobre Celite, y se evapora al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. HPLC analítica: t_{ret} = 3.60 minutos (Grad 1).

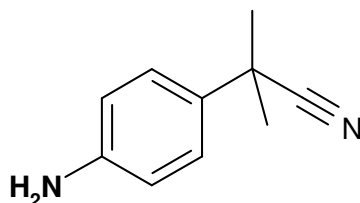
15

20

Ejemplo 1e

(2-(4-amino-fenil)-2-metil-propionitrilo

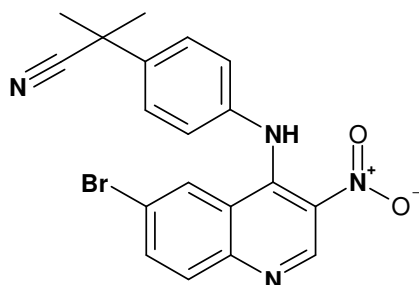
25



5 16 gramos (84.1 milimoles) del 2-metil-2-(4-nitro-fenil)-
propionitrilo (Ejemplo **1d**) y 4.16 gramos de níquel de Raney se
agitan en 160 mililitros de tetrahidrofurano-MeOH (1:1) bajo 1.1 bar
de H₂ durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de que se
termina la reacción, el catalizador se filtra, y el filtrado se evapora a
10 sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía por
evaporación instantánea sobre gel de sílice (hexano-EtOAc, 3:1 a
1:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite. ES-
MS: 161 (M + H)⁺; HPLC analítica: t_{ret}= 2.13 minutos (Grad 1).

Ejemplo 1f

15 **2-[4-(6-bromo-3-nitro-quinolin-4-il-amino)-fenil]-2-metil-**
propionitrilo

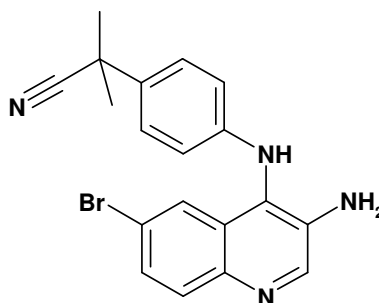


20 18 gramos (62.6 milimoles) de la 6-bromo-4-cloro-3-nitro-
quinolina (Ejemplo **1c**) y 11 gramos (68.9 milimoles) del (2-(4-amino-
fenil)-2-metil-propionitrilo (Ejemplo **1e**) se disuelven en 350 mililitros
25 de ácido acético, y se agitan durante 2 horas. Después de este

tiempo, se agrega agua, y el precipitado amarillo se filtra y se lava con H₂O. El sólido se disuelve en EtOAc-THF (1:1), se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, y se seca sobre MgSO₄. La fase orgánica se evapora a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ES-MS: 411, 413 (M + H)⁺, patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 3.69 minutos (Grad 1).

Ejemplo 1g

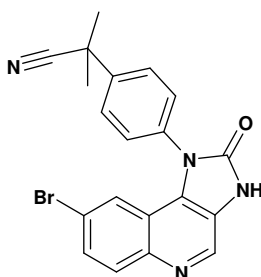
2-[4-(3-amino-6-bromo-quinolin-4-il-amino)-fenil]-2-metil-propionitrilo



24 gramos (58.4 milimoles) del 2-[4-(6-bromo-3-nitro-quinolin-4-il-amino)-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1e) se agitan en 300 mililitros de MeOH-THF (1:1) bajo 1.1 bar de H₂ en la presencia de 8.35 gramos de níquel de Raney durante 1 hora. Después de que se termina la reacción, el catalizador se filtra y el filtrado se evapora a sequedad para dar el compuesto del título como una espuma amarilla. ES-MS: 381, 383 (M + H)⁺, patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 3.21 minutos (Grad 1).

Ejemplo 1h

2-[4-(8-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo



5

Una solución de 5 gramos (13.1 milimoles) del 2-[4-(3-amino-6-bromo-quinolin-4-il-amino)-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo **1g**) y 1.59 gramos (15.7 milimoles) de trietil-amina en 120 mililitros de CH_2Cl_2 se agregan durante 40 minutos a una solución de 2.85 gramos (14.4 milimoles) de cloroformato de tricloro-metilo (Fluka, Buchs, Suiza) en 80 mililitros de CH_2Cl_2 a 0°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a esta temperatura, entonces se apaga con NaHCO_3 acuoso saturado, se agita durante 5 minutos, y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se evapora al vacío para dar el compuesto del título crudo como un sólido color café. ES-MS: 407, 409 ($\text{M} + \text{H}^+$), patrón de Br; HPLC analítica: $t_{\text{ret}} = 3.05$ minutos (Grad 1).

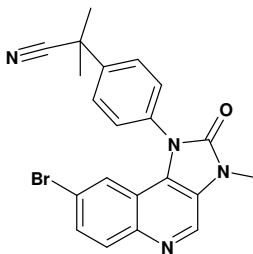
10

15

Ejemplo 1i

20

2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo



25

A una solución de 3.45 gramos (8.47 milimoles) del 2-[4-(8-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo (Ejemplo 1h), 1.8 gramos (12.7 milimoles) de yodo-metano (Fluka, Buchs, Suiza), y 273 miligramos (0.847 milimoles) de bromuro de tetrabutyl-amonio (Fluka, Buchs, Suiza) en 170 mililitros de CH₂Cl₂, se le agrega una solución de 508 miligramos (12.7 milimoles) de NaOH (Fluka, Buchs, Suiza) en 85 mililitros de H₂O. La mezcla de reacción se agita durante 2 días, y se agregan 900 miligramos (6.35 milimoles) de yodo-metano y 254 miligramos (6.35 milimoles) de NaOH en 5 mililitros de H₂O. La mezcla de reacción se agita durante 1 día a temperatura ambiente . Después de este tiempo, la reacción se apaga con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (2×). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se evapora al vacío, para dar el compuesto del título como un sólido color beige. ES-MS: 421, 423 (M + H)⁺, patrón de Br; HPLC analítica: t_{ret}= 3.15 minutos (Grad 1).

Ejemplo 2

Sal de p-toluen-sulfonato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

26.5 gramos del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo se colocan junto con 55 mililitros de ácido fórmico en un reactor de vidrio. Esta mezcla se calienta a 60°C para obtener una solución transparente. Esta solución se filtra hasta quedar clara, y se lava con 36 mililitros

de ácido fórmico. Entonces se destila el ácido fórmico hasta que el volumen de la solución residual es de 55 mililitros. Entonces, se agrega una solución de 11.3 gramos de ácido p-toluen-sulfónico en 228 mililitros de acetona a 50°C, seguida por otra adición de 822 mililitros de acetona dentro de 30 minutos. La sal se precipita a partir de la mezcla de reacción. La mezcla se enfría a 0°C dentro de 2 horas, se agita a esa temperatura durante 3 horas, entonces se filtra, y se lava con 84 mililitros de acetona. El producto se seca a 60°C al vacío durante 18 horas, para proporcionar 29.8 gramos (82.4 por ciento) de la sal de p-toluen-sulfonato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (la forma cristalina A).

Las formas cristalinas de la presente invención se sintetizan de acuerdo con los siguientes ejemplos, los cuales son ilustrativos sin limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 3:

Preparación de la forma A del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

La forma A del compuesto I se puede fabricar de la siguiente manera: se disuelven 241 gramos de la base libre en 2.4 litros de ácido acético a 50°C. La solución se filtra para aclararse, se lava con 250 mililitros de ácido acético, y entonces, a 50°C, se agregan 7.2 litros de agua. La base libre se empieza a precipitar. La mezcla se enfría dentro de 1 hora a 25°C, entonces se filtra y se lava con 10

litros de H₂O. La base libre se seca entonces al vacío a 50 °C durante la noche para proporcionar 204 gramos de la base libre.

Ejemplo 4:

Preparación de la forma B del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

0.47 gramos de la base libre (el compuesto I) se colocan en un reactor junto con 2 mililitros de ácido fórmico. La mezcla se calienta a 60 °C para obtener una solución transparente. Entonces se agregan 5.2 mililitros de metanol. La mezcla se calienta a 65 °C durante 2 horas. El compuesto I se empieza a precipitar (el ácido fórmico se esterifica hasta el metil-éster correspondiente bajo estas condiciones). La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Entonces, el precipitado se filtra, se lava con 2 mililitros de metanol, y se seca al vacío a 60 °C durante 17 horas, para proporcionar la forma B del compuesto I.

Ejemplo 5:

Preparación de la forma C del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

El compuesto I cambia su forma polimórfica después de equilibrarse en diferentes solventes (experimento en pasta acuosa con aproximadamente 20 miligramos de muestra y 0.5 mililitros de solvente a 25 °C durante un tiempo de equilibrio de 24 horas (con

agitación)). En metanol, metanol/agua, N,N-dimetil-formamida, etanol, acetato de etilo y tetrahidrofurano, se puede observar la nueva forma C.

El compuesto I (0.94 g) se agrega a 14 mililitros de etanol y se calienta a 62°C. Entonces se agregan 3 mililitros de ácido fórmico para obtener una solución transparente. La mezcla se agita durante 2 horas a 62°C, en donde la base libre se empieza a precipitar. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y entonces se filtra. La torta del filtro se lava entonces con 5 mililitros de etanol helado, y entonces se seca al vacío a 60°C durante la noche, para obtener la forma C del compuesto I.

De una manera alternativa, el compuesto I se disuelve en ácido fórmico a 60°C, se filtra para aclararse, y entonces se agrega metanol. Después de agitar durante 2 horas a 65°C, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, la sal se filtra, y se lava con metanol helado, para proporcionar la forma C del compuesto I.

Ejemplo 6:

Preparación de la forma D del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

El compuesto I cambia su forma polimórfica después de equilibrarse en diferentes solventes (experimento en pasta acuosa con aproximadamente 20 miligramos de muestra y 0.5 mililitros de solvente a 25°C durante un tiempo de equilibrio de 24 horas (con

agitación)). En isopropanol como solvente, se puede observar la nueva forma D.

Ejemplo 7:

**Preparación de la forma H_A del monohidrato de 2-metil-2-[4-(3-
5 metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**

Este compuesto se obtiene después de la cristalización mediante evaporación lenta del solvente a partir de una solución en dimetil-formamida a temperatura ambiente.

Ejemplo 8:

**Preparación de la forma A del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-
metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**

El 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-
15 imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (el compuesto de la fórmula I) se disuelve en ácido fórmico a 56°C, y la solución resultante se filtra para aclararse. El filtrado se concentra entonces, y se agrega una solución de ácido p-toluen-sulfónico (1.05 equivalentes) en acetona dentro de 30 minutos. Después del 25 por
20 ciento y del 50 por ciento del volumen de adición, la mezcla se siembra para iniciar la cristalización. Se agrega una cantidad adicional de acetona, y la suspensión se enfría a 0°C. El producto cristalizado (forma A del monotosilato del compuesto I) se recolecta mediante centrifugación y se seca a 60°C al vacío.

Ejemplo 9:

Preparación de la forma B del monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

Se puede observar una transformación de fase de la Forma A preparada de acuerdo con el Ejemplo 8 hasta otra forma cristalina, nombrada adicionalmente como la Forma B, a temperaturas mayores de 70°C (esto también se puede detectar en la DSC correspondiente). La transformación es reversible como se encuentra mediante los experimentos de DSC. La Forma A y la Forma B tienen una relación enantiotrópica.

Ejemplo 10:

Preparación de la forma H_A del monohidrato del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

Se puede utilizar una solución saturada del ditosilato del compuesto I en etanol/acetona (1:1) en un experimento de evaporación lenta de solvente a 25°C. Se ha observado la formación de cristales individuales del monohidrato de monotosilato del compuesto 1 (forma H_A), y se podría calcular el cristal individual.

Ejemplo 11:

Preparación de la forma H_B del dihidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

Mediante un experimento en equilibrio del ditosilato del compuesto I en agua (después de un tiempo de 3 días) a 25°C, se

observó la formación de cristales individuales. Se pudo determinar la estructura del cristal, y se calculó como el dihidrato de monotosilato del compuesto I (forma H_B).

Ejemplo 12:

5 **Preparación de la forma S_A del solvato del ácido difórmico del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**

La estructura del cristal individual del solvato del ácido difórmico del monotosilato del compuesto I se determinó mediante difracción de rayos-X (modificación S_A). Se obtuvieron cristales individuales adecuados mediante el equilibrio del monotosilato del compuesto I en una mezcla de solventes de acetona/ácido fórmico (1:1 (volumen/volumen)) a 50 °C, después de enfriarse a temperatura ambiente. La estequiometría de esta sal se pudo determinar en 1:1.7 (la sal de p-toluen-sulfonato/ácido fórmico del compuesto I). La estequiometría se ha calculado en 1:1.7, pero a medida que se desordena una molécula del solvato parece ser que es probable una estequiometría de 1:2. Debido a la posibilidad de que el ácido fórmico salga de la estructura, se observan proporciones estequiométricas menores de 1:2.

Ejemplo 13:

Preparación de la forma A del ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

25 Cuando una solución del compuesto I en ácido fórmico se trata

con una solución en acetona del ácido p-toluen-sulfónico (1.25 equivalentes), se puede aislar la sal de ditosilato del compuesto I como una segunda cosecha a partir de la cristalización del licor madre después de la filtración de la sal de monotosilato.

- 5 La sal de ditosilato del compuesto I tiene una pérdida inicial al secarse del 0.4 por ciento (hasta 140°C). Los datos de DSC mostraron una fusión a aproximadamente 262°C con una entalpia de fusión de aproximadamente 93 J/g.

Ejemplo 14:

- 10 **Preparación de la forma H_A del trihidrato de ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo**

- 15 A partir de una solución saturada de la sal de ditosilato del compuesto I en una mezcla de diclorometano/metanol (1:1 (volumen/volumen)), se pudo observar la forma del trihidrato de ditosilato del compuesto I (modificación H_A), y se encontraron cristales individuales.

Ejemplo 15:

- 20 **Preparación del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo amorfo**

- 25 Se produjo el material amorfo mediante secado por pulverización del monotosilato del compuesto I. Se observó la temperatura de transición de cristal, T_g, mediante DSC, a aproximadamente 128°C. Después de la recristalización a

aproximadamente 175°C, la sustancia se fundió a aproximadamente 279°C con una entalpia de fusión de aproximadamente 65 J/g.

Ejemplo 16:

Preparación de la forma S_C del monohidrato del solvato del ácido difórmico del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

La estructura del cristal individual del monohidrato del solvato del ácido difórmico del monotosilato del compuesto I se determinó mediante difracción de rayos-X (modificación S_C). Se obtuvieron cristales individuales adecuados mediante el equilibrio del monotosilato del compuesto I en una mezcla de solventes de metil-isobutil-cetona/ácido fórmico (1:1 (volumen/volumen)) a 50°C después de enfriarse a temperatura ambiente.

Ejemplo 17:

Preparación de la forma S_B del solvato del ácido diacético del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

La estructura del cristal individual del solvato del ácido diacético del monotosilato del compuesto I se determinó mediante difracción de rayos-X (modificación S_C). Se obtuvieron cristales individuales adecuados mediante el equilibrio del monotosilato del compuesto I en una mezcla de solventes de metil-isobutil-cetona/ácido acético (1:1 (volumen/volumen)) a 50°C después de enfriarse a temperatura ambiente.

RESUMEN

La invención se refiere a formas cristalinas particulares del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, sus hidratos y solvatos, sus sales e hidratos y solvatos de sus sales, a ciertos procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estas formas cristalinas, y a su uso en métodos de diagnóstico o, de preferencia, para el tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente, en especial seres humanos, y a su uso como un intermediario o para la preparación de las preparaciones farmacéuticas para utilizarse en métodos de diagnóstico o, de preferencia, para el tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente, en especial seres humanos.

* * * * *

FIG. 1

Forma A del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

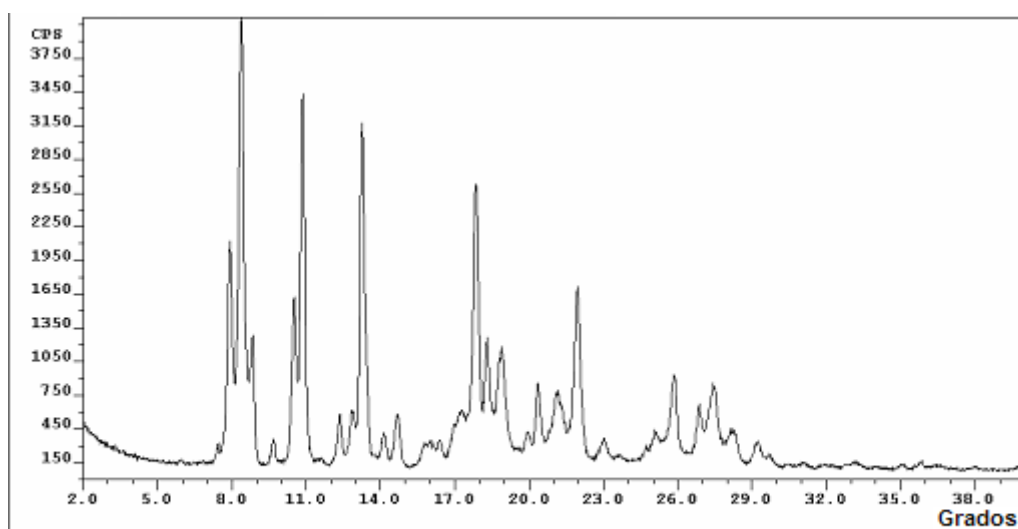


FIG. 2

Forma B del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

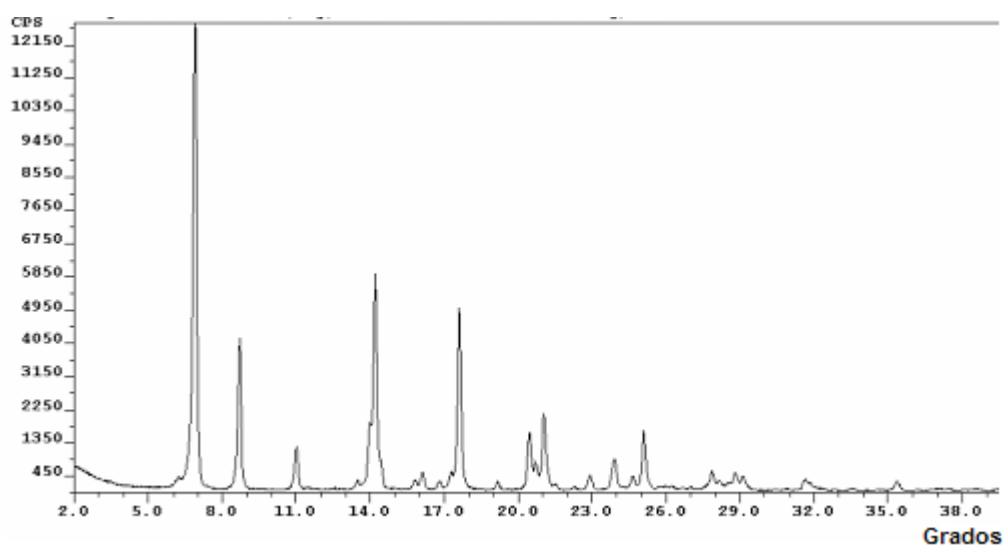


FIG. 3

Forma C del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

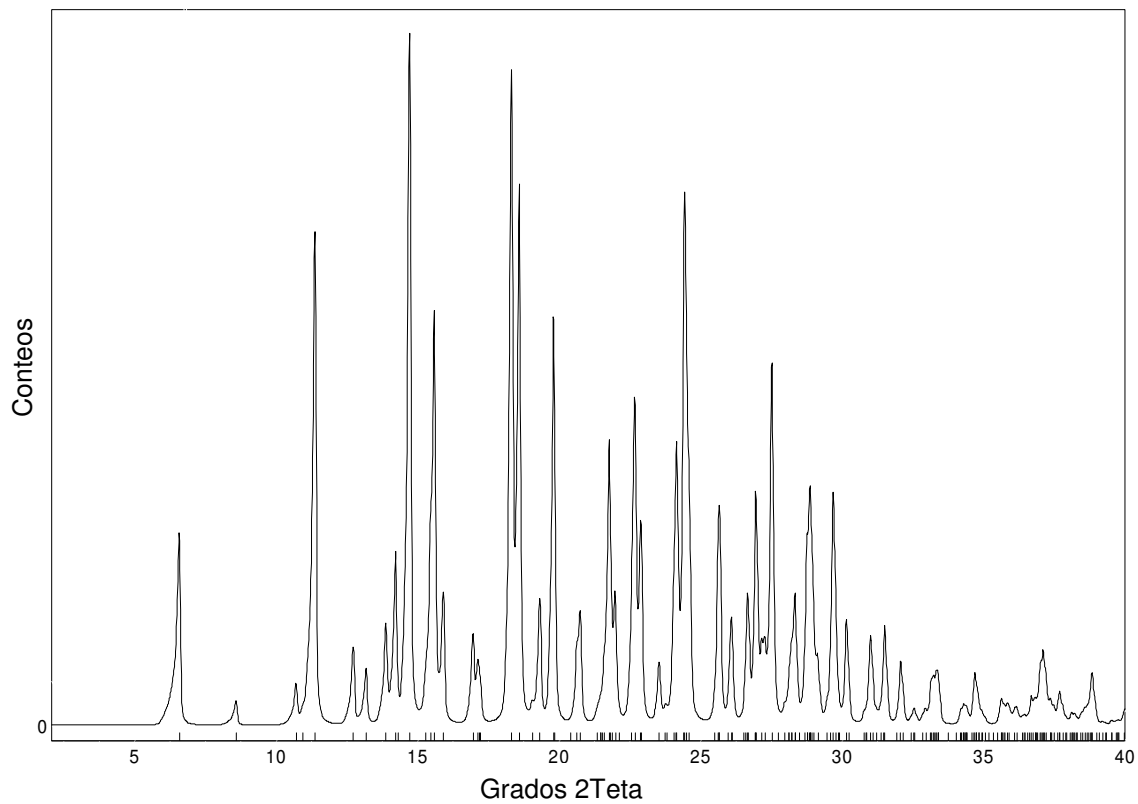


FIG. 4

Forma D del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

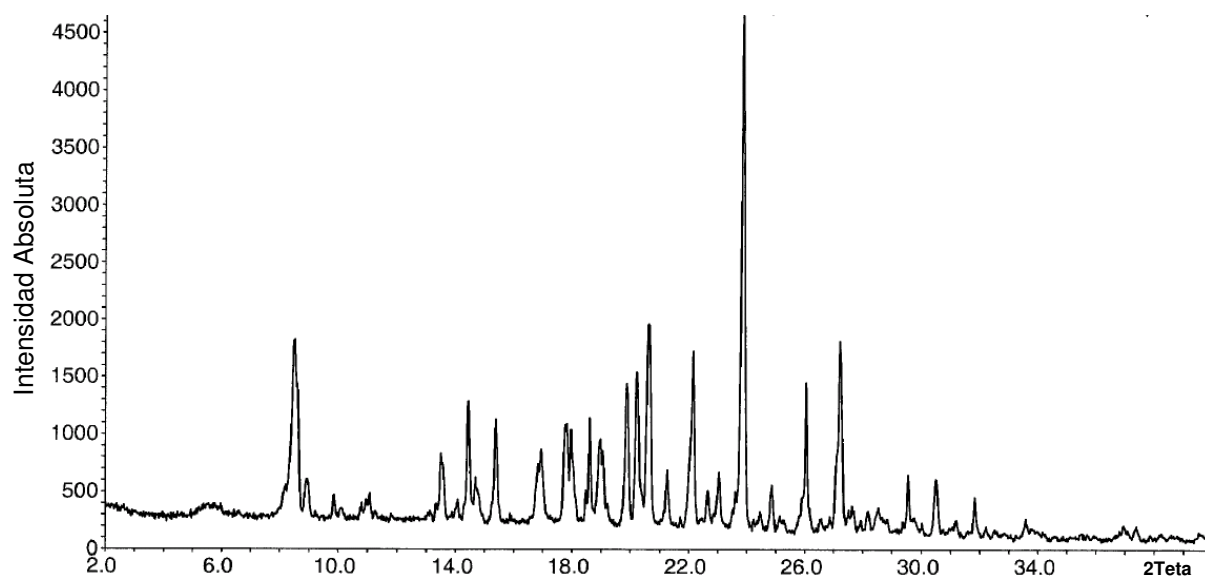


FIG. 5

Forma H_A del monohidrato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

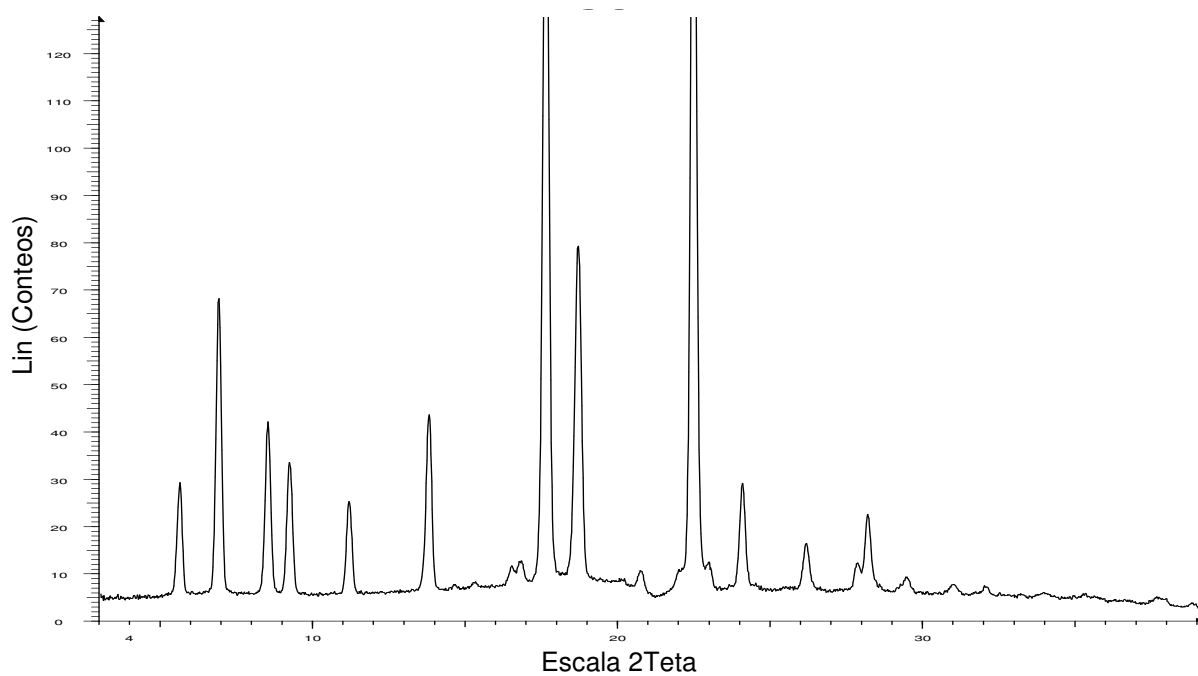


FIG. 6

Forma A del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

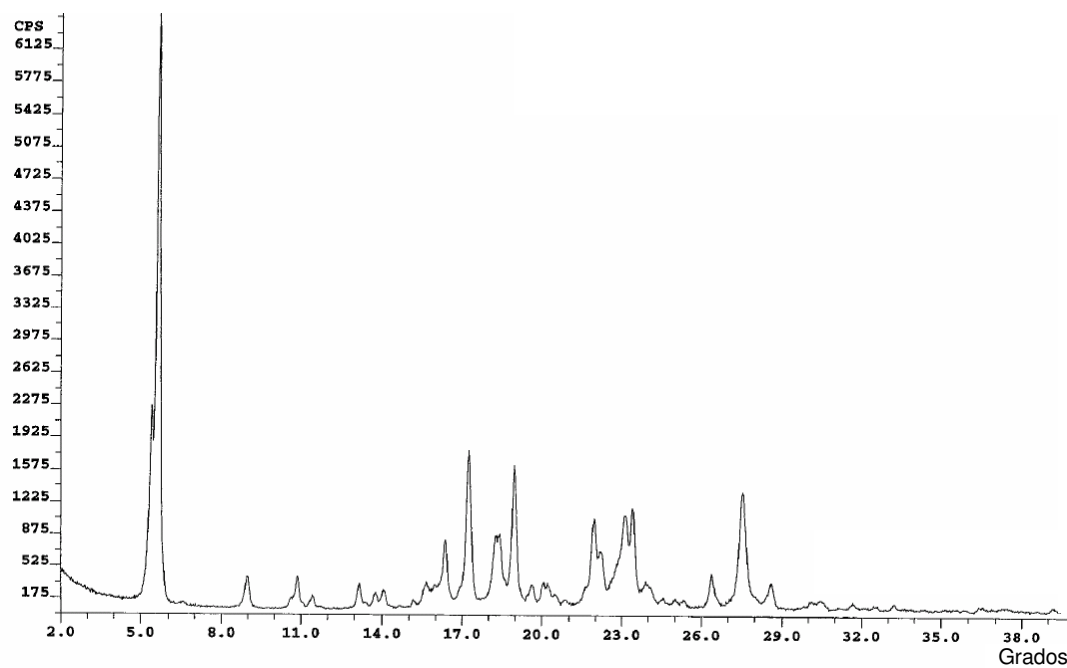


FIG. 7

Forma B del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

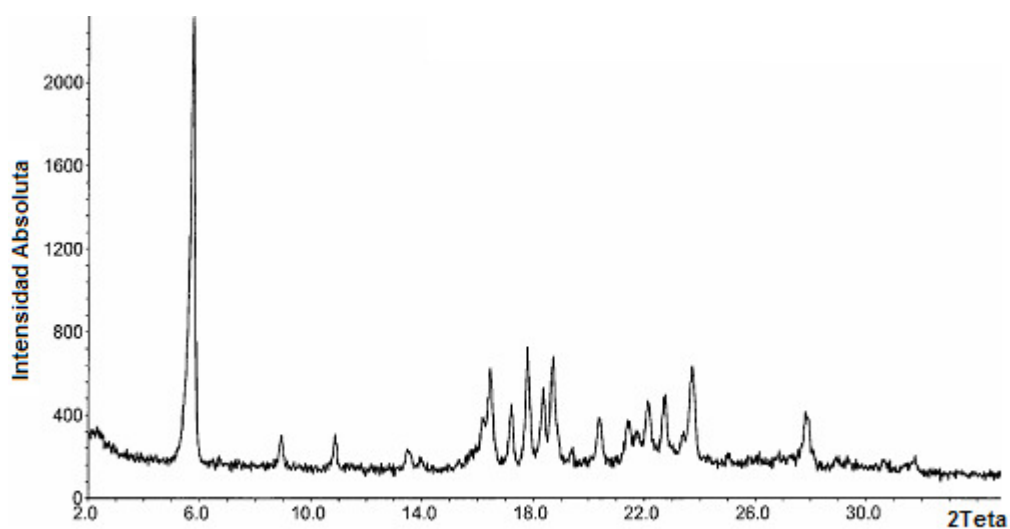


FIG. 8

Forma H_A del monohidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

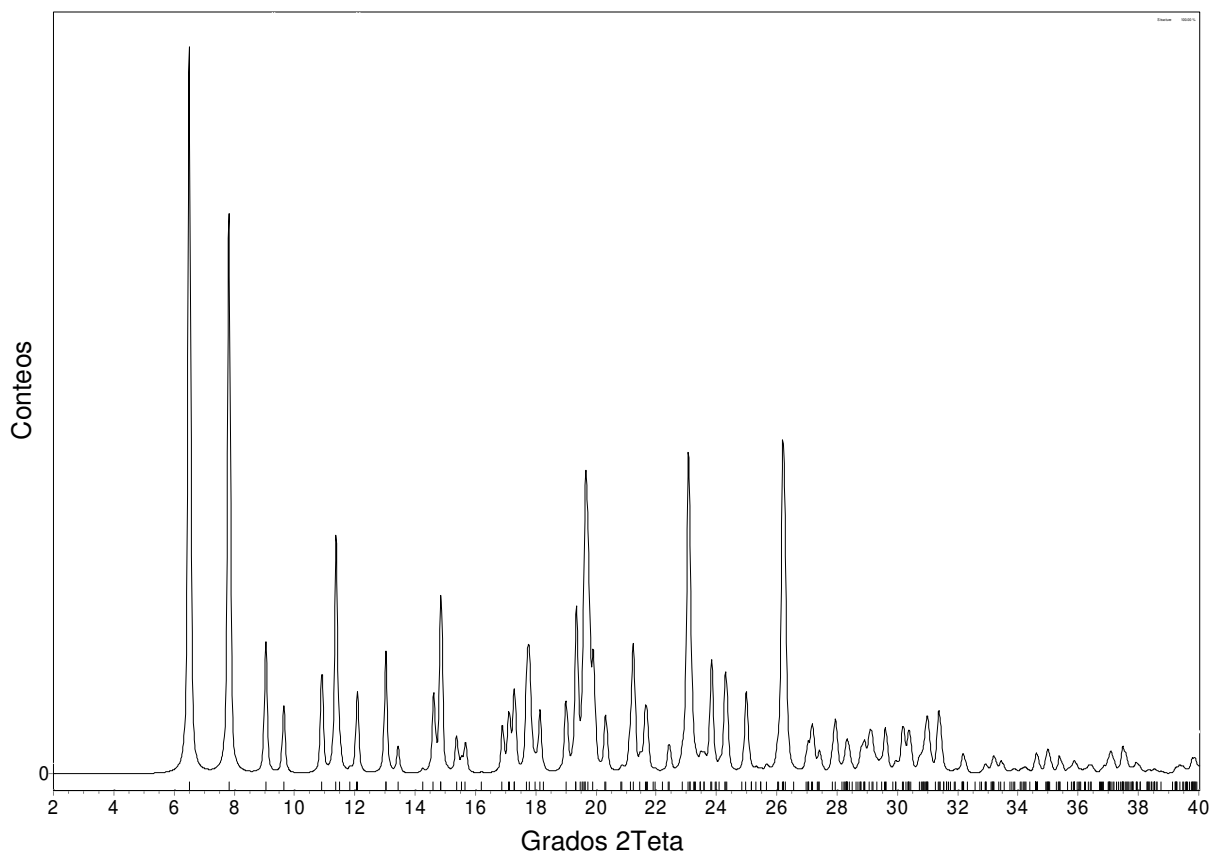


FIG. 9

Forma H_B del dihidrato de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

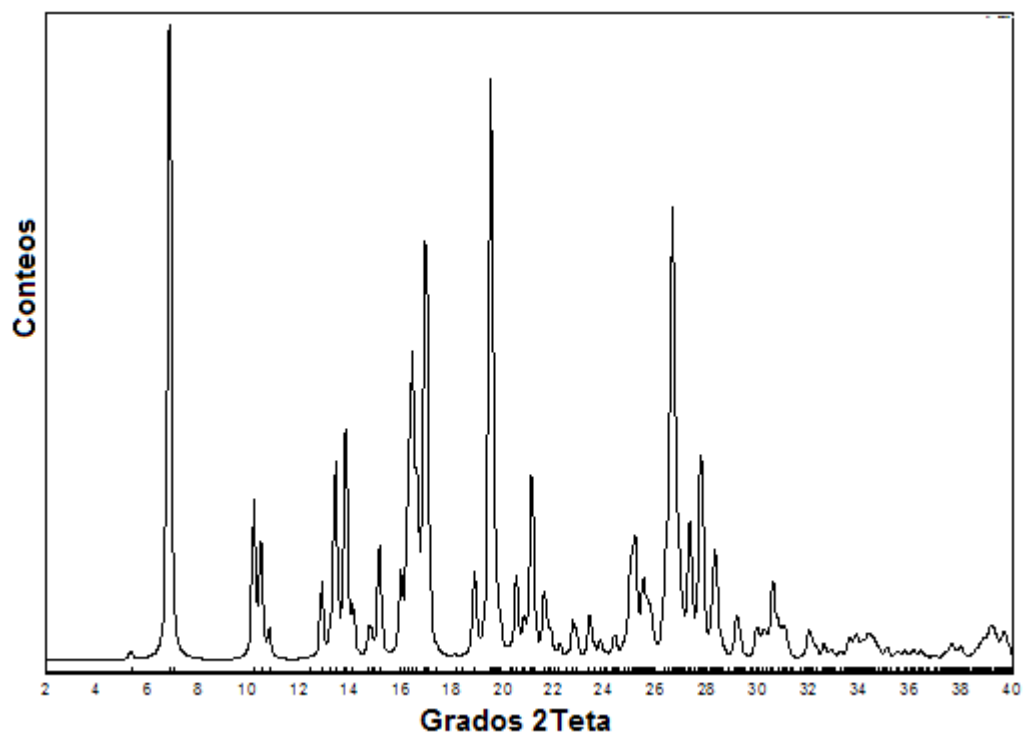


FIG. 10

Forma S_A del solvato del ácido difórmico del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

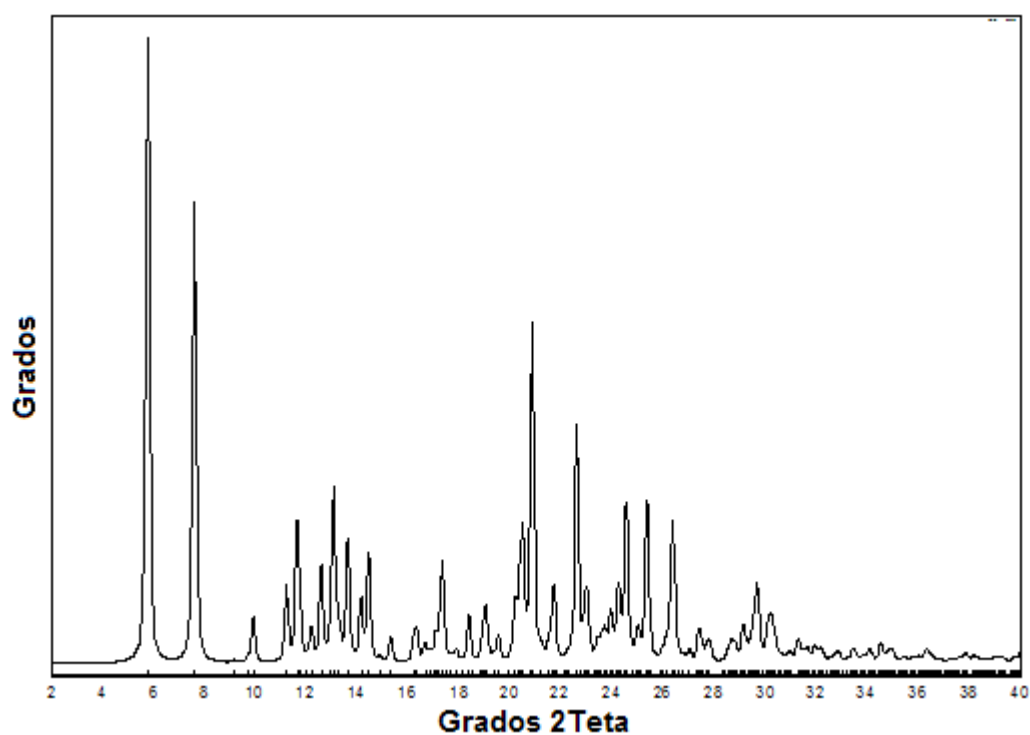


FIG. 11

Forma A del ditosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

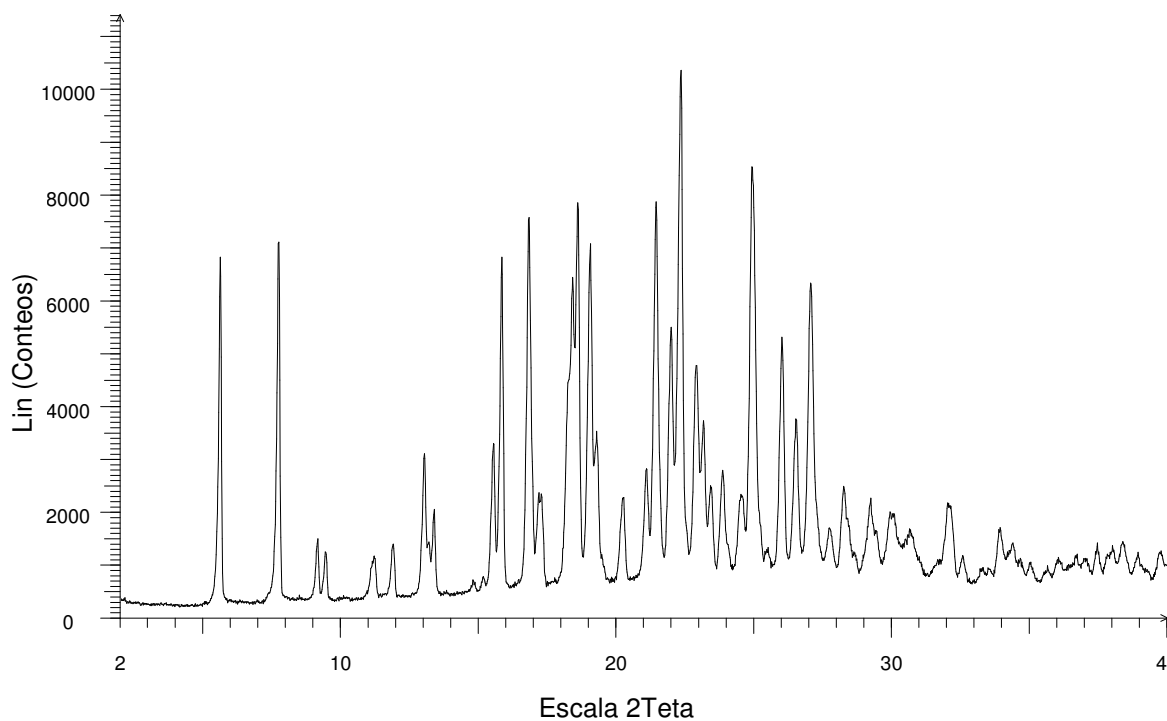


FIG. 12

Forma H_A del trihidrato de ditosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

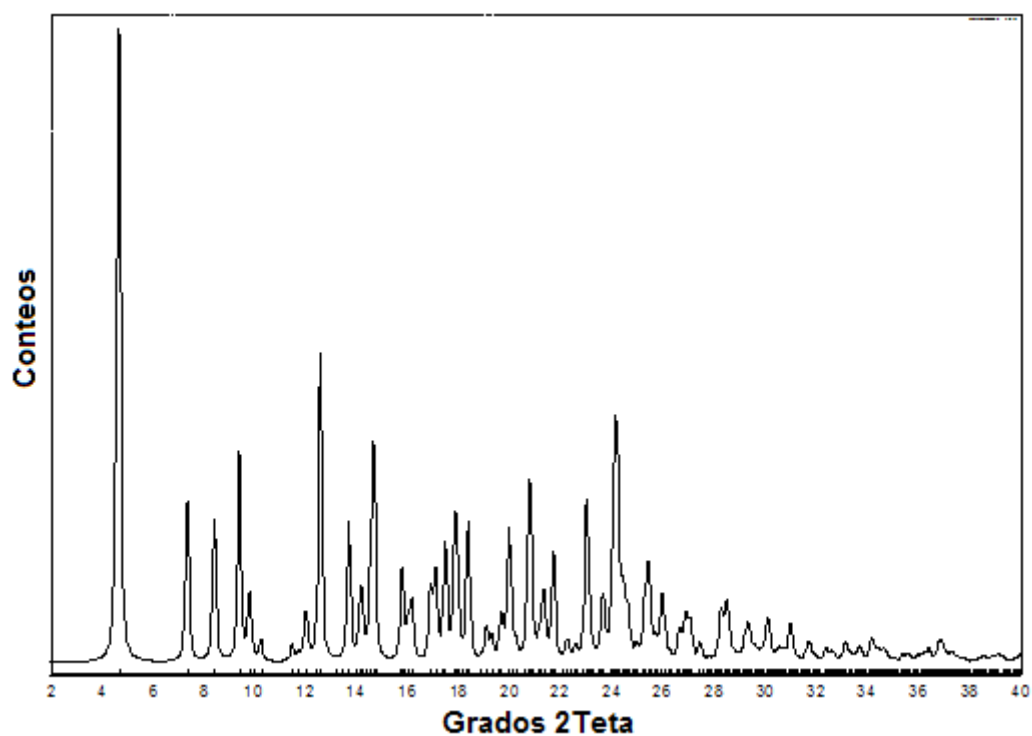


FIG. 13

Forma amorfa del monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

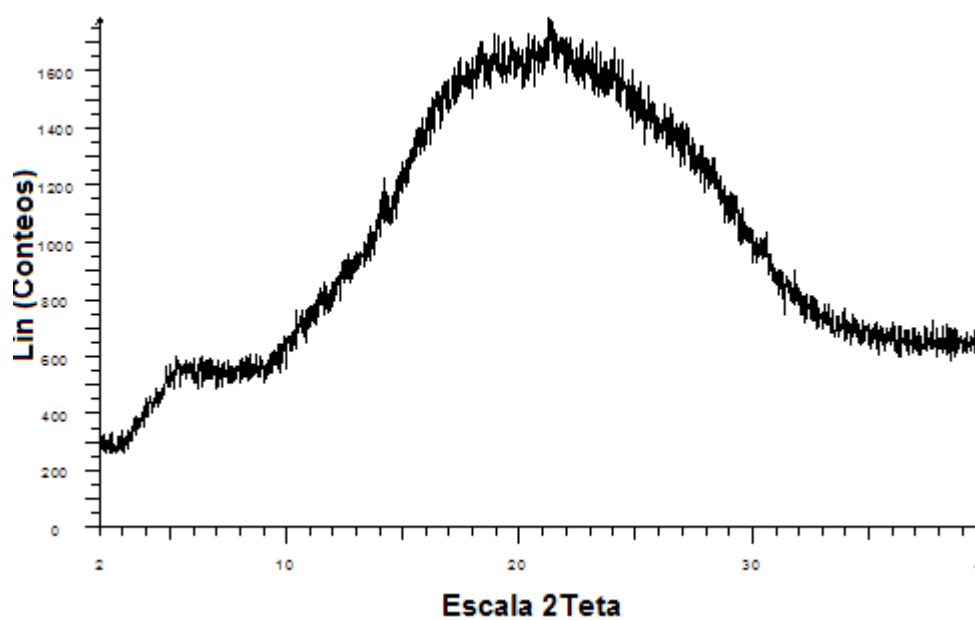


FIG. 14

Espectros Raman de la forma amorfa del
monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-
quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-
il)-fenil]-propionitrilo

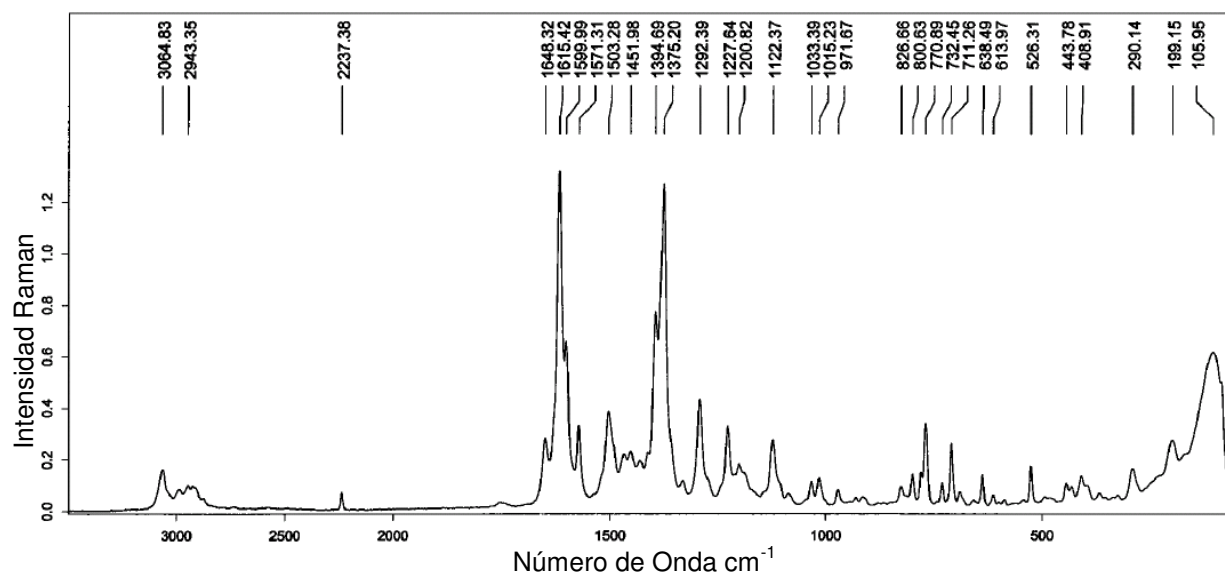


FIG. 15

Espectros FT-IR de la forma amorfa del
monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-
quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-
il)-fenil]-propionitrilo

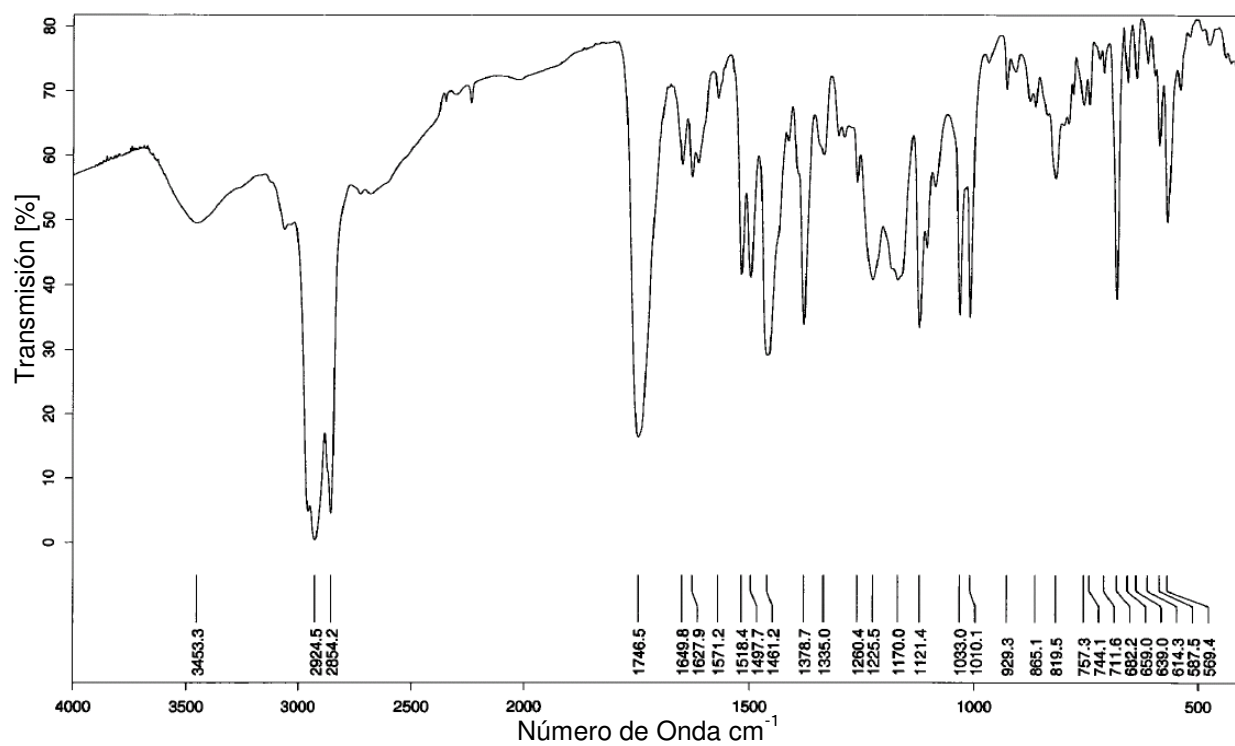


FIG. 16

Forma S_C del monohidrato de solvato del ácido difórmico de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo

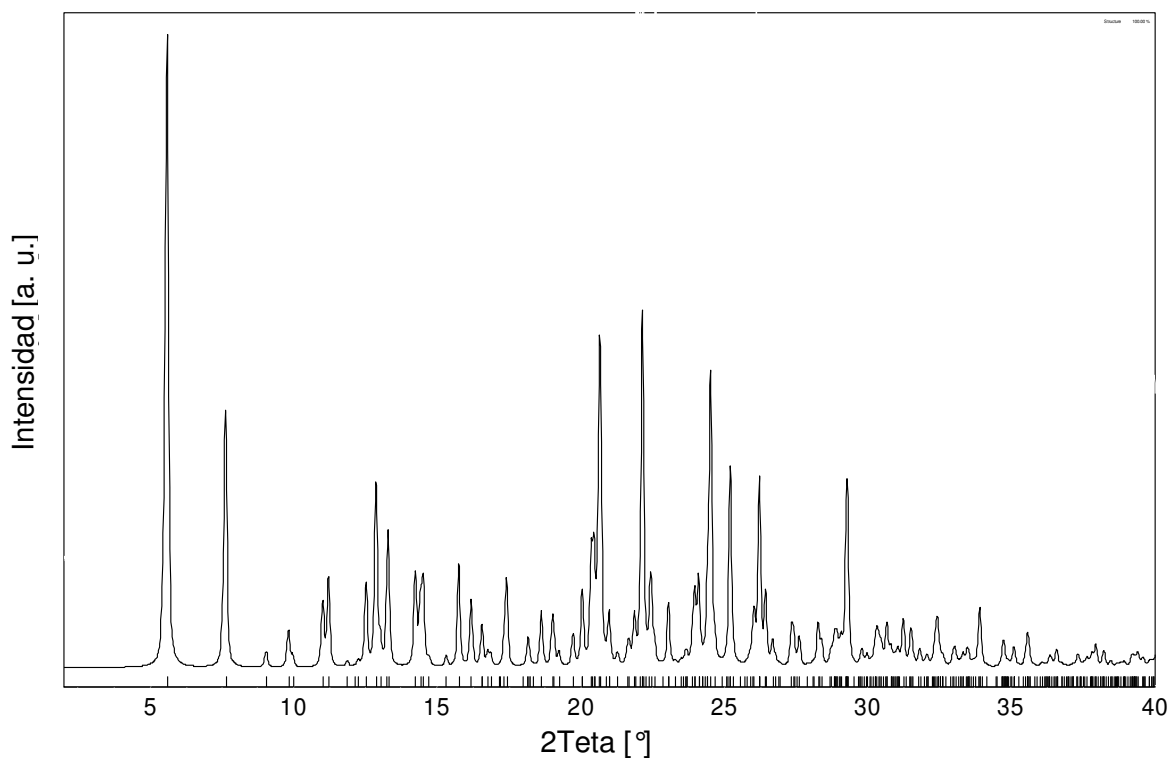
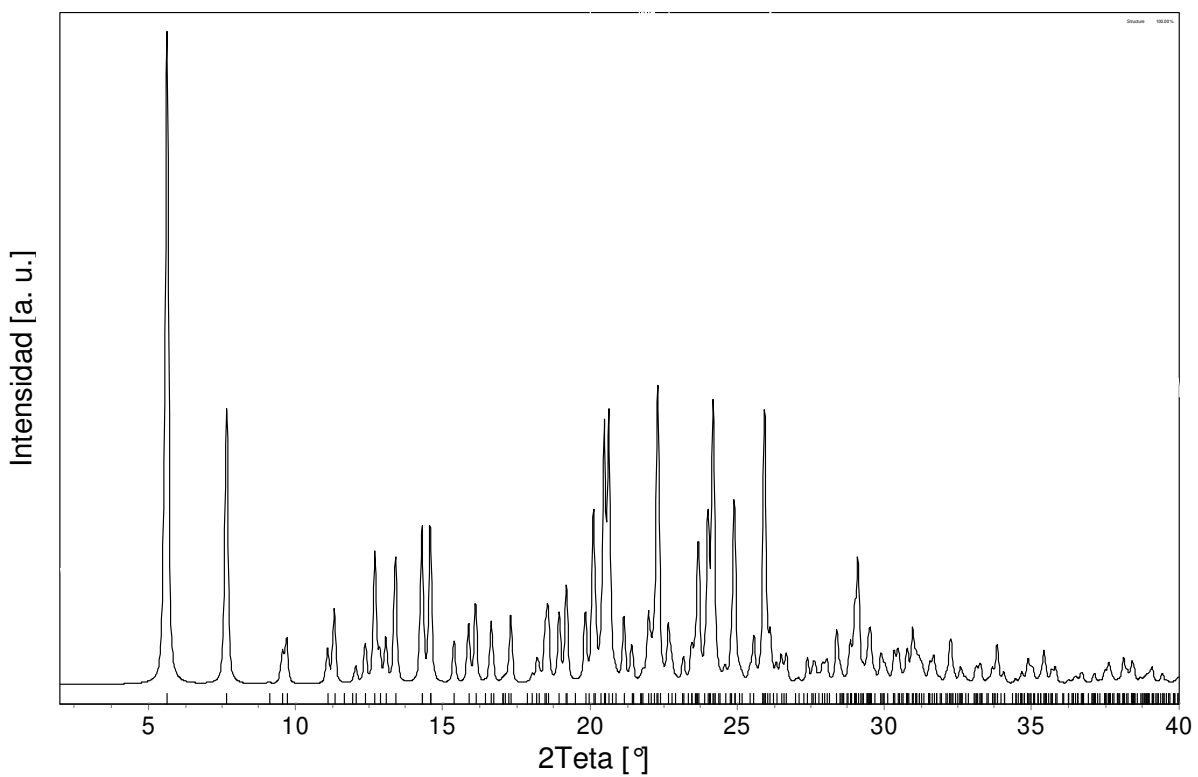


FIG. 17

Forma S_B del solvato del ácido diacético del monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 May 2008 (29.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/064093 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/084893

(22) International Filing Date:

16 November 2007 (16.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/866,483 20 November 2006 (20.11.2006) 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): **STOWASSER, Frank** [DE/DE]; Wieladinger Strasse 3, 79730 Murg (DE). **BÄNZIGER, Markus** [CH/CH]; Dahlienstrasse 27, CH-4416 Bubendorf (CH). **GARAD, Sudhakar Devidas-rao** [IN/US]; 36 Jonathan Lane, Malden, Massachusetts 02148 (US).

(74) Agent: **MANZARI, Oona A.**; Novartis, Intellectual Property, 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, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

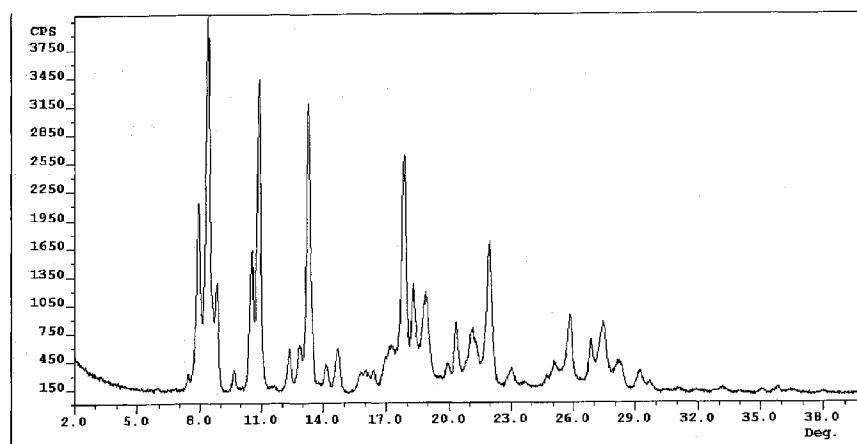
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

14 August 2008

(54) Title: SALTS AND CRYSTAL FORMS OF 2-METHYL-2-[4-(3-METHYL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-YL-2,3-DIHYDRO-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-1-YL)-PHENYL]-PROPIONITRILE

FIG. 1 Form A of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile



(57) Abstract: The invention relates to particular crystalline forms of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile, its hydrates and solvates, its salts and hydrates and solvates of its salts, certain processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing these crystalline forms, and their use in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans, and their use as an intermediate or for the preparation of pharmaceutical preparations for use in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans.

WO 2008/064093 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/084893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/4745 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2006/122806 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GARCIA-ECHEVERRIA CARLOS) 23 November 2006 (2006-11-23) cited in the application abstract; example 7	1-39
A	WO 2005/054237 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CAPRARO HANS-GEORG [CH];) 16 June 2005 (2005-06-16) abstract; examples 119,134	1-39



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

13 May 2008

Date of mailing of the international search report

26/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/084893

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006122806 A	23-11-2006	AR 054127 A1	06-06-2007
		AU 2006249071 A1	23-11-2006
		CA 2608496 A1	23-11-2006
		EP 1888578 A2	20-02-2008
		KR 20080009724 A	29-01-2008
WO 2005054237 A	16-06-2005	AU 2004295061 A1	16-06-2005
		BR PI0416801 A	09-01-2007
		CA 2546117 A1	16-06-2005
		CN 1902200 A	24-01-2007
		EP 1687305 A1	09-08-2006
		JP 2007511575 T	10-05-2007
		KR 20060117329 A	16-11-2006
		MX PA06005702 A	17-08-2006