



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0719112-0 A2



(22) Data de Depósito: 16/11/2007
(43) Data da Publicação: 10/12/2013
(RPI 2240)

(51) Int.Cl.:
C07D 471/04
A61K 31/4745
A61P 35/00

(54) Título: SAIS E FORMAS DE CRISTAL DE 2-METIL-2-[4-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DI-HIDRO-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-1-IL)-FENIL]-PROPIONITRILA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 20/11/2006 US 60/866,483

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Frank Stowasser, Markus Bänziger, Sudhakar Devidasrao Garad

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007084893 de 16/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/064093 de 29/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SAIS E FORMAS DE CRISTAL DE 2-METIL-2-[4-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DI-HIDRO-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-1-IL)-FENIL]-PROPIONITRILA**".

A presente invenção refere-se a formas sólidas particulares, de preferência cristalinas ou amorfas, especialmente cristalinas de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (composto I, vide abaixo), seus hidratos e solvatos, seus sais e hidratos e solvatos de seus sais, certos processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo essas formas solidas e seu uso em métodos de diagnóstico ou, de preferência, para o tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente seres humanos, e seu uso como um intermediário ou para a preparação de preparações farmacêuticas para uso em métodos de diagnóstico ou, de preferência, para o tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente seres humanos.

Antecedentes da invenção

2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazol [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila, sua inibição da atividade das lipídeo cinases, tal como a PI3-cinase e/ou membros da família proteína cinase relacionada à PI3-cinase (também chamada PIKK e inclui DNA-PK, ATM, ATR, hSMG-1 e mTOR), tal como a proteína-cinase de DNA; sua preparação; e seu uso, especialmente como um agente antitumor, são descritos no WO 2006/122806. O composto é exemplificado aqui em forma livre (vide, por exemplo, Exemplo 7) e como sal do ácido 4-toluenossulfônico em uma razão estequiométrica de 1:1. A síntese de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila é também descrita na parte experimental como Exemplo 1.

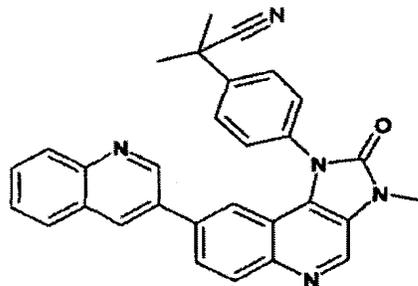
Foi agora surpreendentemente constatado que sob certas circunstâncias novas formas cristalinas particulares de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila, seus hidratos e solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais podem ser encontrados, que são descritos a seguir, e que têm utilidades e propriedades vantajosas. Eles exibem novas propriedades físicas que podem

ter diferenças substanciais em certas propriedades farmacêuticas e que podem ser utilizadas em desenvolvimento de substância de fármaco e produto de fármaco, por exemplo, para a dissolução de substâncias de fármaco e/ou vias facilitadas de fabricação/purificação.

5 Descrição detalhada da invenção

A invenção é descrita em mais detalhes a seguir com a ajuda de desenhos e outros auxílios.

A invenção refere-se especialmente a formas de cristal essencialmente puras de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila de fórmula I (composto I),



de um hidrato ou solvato do composto de fórmula I ou de um sal do composto de fórmula I ou de um hidrato ou solvato de um sal do composto de fórmula I.

Descrição dos desenhos

15 Nos diagramas de raios X discutidos abaixo, o ângulo de difração 2Theta é posto em gráfico no eixo horizontal (eixo x) e a intensidade (contagens) no vertical (eixo y).

FIGURA 1 Forma A de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

20 A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 8,4° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 7,9° e 10,5°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2Theta de 7,9°,
25 8,4°, 10,5°, 10,9°, 13,3°, 17,9°, 22,0°. Dados de pó de raios X medidos com instrumento Scintag com fonte de radiação alfa Cu K; Etapa 0,020°, faixa

2,00-40,00 (Grau), Taxa de Varredura Const. 0,50 Grau/min (todos os valores $2\theta \pm 0,3$).

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

5 A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2θ de $6,9^\circ$ tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a $14,2^\circ$ e $17,7^\circ$. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2θ de $6,9^\circ$,
10 $8,7^\circ$, $10,1^\circ$, $14,2^\circ$, $17,7^\circ$, $20,5^\circ$, $21,1^\circ$. Dados de pó de raios X medidos com instrumento Scintag com fonte de radiação alfa Cu K; Etapa $0,020^\circ$, faixa 2,00-40,00 (Grau), Taxa de Varredura Const. 0,50 Grau/min (todos os valores $2\theta \pm 0,3$).

FIGURA 3 Padrão de pó de raios X simulado de fórmula C de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

15 A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2θ de $14,7^\circ$ tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade
20 de relativa de mais do que 10% a $11,4^\circ$ e $18,6^\circ$. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2θ de $6,6^\circ$, $11,4^\circ$, $14,7^\circ$, $15,6^\circ$, $18,3^\circ$, $18,6^\circ$, $19,8^\circ$, $22,7^\circ$, $24,5^\circ$ (todos os valores $2\theta \pm 0,3$).

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

25 A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2θ de $23,9^\circ$ tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade
30 de relativa de mais do que 10% a $20,6^\circ$ e $22,1^\circ$. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2θ de $8,5^\circ$, $19,9^\circ$, $20,2^\circ$, $20,6^\circ$, $22,1^\circ$, $23,9^\circ$, $26,1^\circ$, $27,2^\circ$. Dados de pó de raios X medidos com instrumento STOE Stadi Combi com fonte de radiação alfa 1

Cu K; fenda de 4 mm/2 mm; transmissão entre folha kapton; Monochrom.: Germânio Curvado (111), Radiação 1.54060 Å, Gerador: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Móvel/Fixo Omega; Faixa 1: 2Theta (começo, fim, etapa) = 2.000, 39,980, 0,020; 390,00 s/etapa (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

5 **FIGURA 5 Forma H_A de mono-hidrato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila**

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 17,6° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 18,8° e 22,5°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2Theta de 5,6°, 6,9°, 8,5°, 9,2°, 13,8°, 17,6°, 18,8°, 22,5°, 24,0°. Dados de pó de raios X medidos com Bruker D8 Discover GADDS em geometria de reflexão (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

15 **FIGURA 6 Forma A de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila**

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 5,7° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 5,4° e 17,2°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2Theta de 5,4°, 5,7°, 16,4°, 17,2°, 18,3°, 19,0°, 22,0°, 23,1°, 23,4°, 27,5°. Dados de pó de raios X medidos com instrumento Scintag com fonte de radiação alfa Cu K; Etapa 0,020°, Faixa 2,00-40,00 (Grau), Taxa de Varredura Const. 0,50
25 Grau/min (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

FIGURA 7 Forma B de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 5,8° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 17,8° e 18,7°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2Theta de 5,8°,
30

16,4°, 17,2°, 17,8°, 18,4°, 18,7°, 22,1°, 22,7°, 23,7°. Dados de pó de raios X medidos com instrumento STOE Stadi Combi com fonte de radiação alfa 1 Cu K; fenda de 4 mm/2 mm; transmissão entre folha kapton; Monochrom.: Germânio Curvado (111), Radiação 1.54060 Å, Gerador: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Móvel/Fixo Omega; Faixa 1: 2Theta (começo, fim, etapa) = 2,000, 39,980, 0,020; 390,00 s/etapa (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

FIGURA 8 Padrão de pó de raios X simulado de forma H_A de monohidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (calculado a partir da estrutura de cristal simples correspondente)

Dados cristalográficos de mono-hidrato de monotosilato do composto I

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo de espaço	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

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 6,5° tendo uma intensidade relativa de 100%. Quatro linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 50% a 7,8, 19,6°, 23,1° e 26,2°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difração em ângulos de difração 2Theta de 6,5°, 7,8°, 9,0°, 11,4°, 14,9°, 19,3°, 19,6°, 23,1°, 26,2° (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

FIGURA 9 Padrão de pó de raios X simulado de forma H_B de diidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (calculado a partir da estrutura de cristal simples correspondente)

Dados cristalográficos de di-hidrato de monotosilato do composto I

Sistema de cristal	Triclínico
Grupo de espaço	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

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 6,9° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 19,5 e 26,6°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difrações em ângulos de difração 2Theta de 6,9°, 10,2°, 13,4°, 13,8°, 16,4°, 16,9°, 19,5°, 21,1°, 26,6° (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

FIGURA 10 Padrão de pó de raios X simulado de forma S_A de solvato do ácido difórmico de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (calculado a partir da estrutura de cristal simples correspondente)

Dados cristalográficos de solvato do ácido fórmico de monotosilato do composto I

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo de espaço	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

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 5,8° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 7,6° e 20,9°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difrações em ângulos de difração 2Theta de 5,8°,

7,9°, 11,7°, 13,1°, 13,6°, 14,5°, 17,3°, 20,9°, 22,6°, 24,5° (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

FIGURA 11 Forma A de ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

5 **Dados cristalográficos de ditosilato do composto I:**

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo de espaço	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

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 22,4° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 21,5° e 25,0°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difrações em ângulos de difração 2Theta de 5,6°, 7,7°, 15,8°, 16,8°, 18,6°, 19,1°, 21,5°, 22,4°, 25,0°. Dados de pó de raios X medidos com instrumento Bruker D8 Advance com fonte de radiação alfa Cu K; Etapa 0,017°; tempo de cnt. 0,3 s, Faixa 2,00-40,00 (Grau), fenda de divergência variável 12 mm, detector VANTEC (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

15 **FIGURA 12 Padrão de pó de raios X simulado de forma H_A de triidrato de ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (calculado a partir da estrutura de cristal simples correspondente)**

Dados cristalográficos de tri-hidrato de ditosilato do composto I

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo de espaço	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

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 4,7° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 9,4° e 12,6°. Mais amplamente, esta forma é

5 caracterizada por picos de difrações em ângulos de difração 2Theta de 4,7°, 7,4°, 8,4°, 9,4°, 12,6°, 13,7°, 14,7°, 18,3°, 20,8°, 24,1° (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

FIGURA 13 Forma amorfa de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-

10 **propionitrila**

Dados de pó de raios X medidos com instrumento Bruker D8 Advance com fonte de radiação alfa Cu K; Etapa 0,017°, tempo de cnt. 0,3 s, Faixa 2,00-40,00 (Grau), fenda de divergência variável 12 mm, detector VANTEC PSD.

15 **FIGURA 14 Espectros Raman de forma amorfa de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila**

Espectros Raman da amostra medidos através do espectrômetro Raman dispersivo com fonte de excitação de laser de 1064 nm (Bruker RFS

20 100). As faixas significantes nos espectros são expressas em números de onda recíprocos (cm^{-1}).

FIGURA 15 Espectros de FT-IR de forma amorfa de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

25 O espectro de absorção infravermelha para a amostra obtido usando Fourier Transform Infrared Microscope (Bruker Vertex 70). As faixas significantes nos espectros são expressas em números de onda recíprocos (cm^{-1}).

30 **FIGURA 16 Padrão de pó de raios X simulado de formas S_c de monohidrato do solvato do ácido difórmico de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (calculado a partir da estrutura de cristal simples**

correspondente)

Dados cristalográficos de mono-hidrato de solvato de ácido fórmico de monotosilato do composto I:

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo de espaço	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

5 A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 5,6° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade relativa de mais do que 10% a 20,7° e 22,2°. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difrações em ângulos de difração 2Theta de 5,6°, 7,6°, 12,9°, 13,3°, 14,3°, 20,7°, 22,2°, 24,5°, 25,2°, 26,2°, 29,3° (todos os valores 2Theta \pm 0,3).

10

FIGURA 17 Padrão de pó de raios X simulado de forma S_B de solvato do ácido diacético de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (calculado a partir da estrutura de cristal simples)

15 Dados cristalográficos de solvato do ácido acético de monotosilato do composto I:

Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo de espaço	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

A linha mais forte no diagrama de difração de raios X é observada em um ângulo de difração 2Theta de 5,7° tendo uma intensidade relativa de 100%. Duas linhas adicionais foram observadas tendo uma intensidade

relativa de mais do que 10% a $7,7^\circ$ e $22,3^\circ$. Mais amplamente, esta forma é caracterizada por picos de difrações em ângulos de difração 2θ de $5,7^\circ$, $7,7^\circ$, $12,7^\circ$, $13,4^\circ$, $14,3^\circ$, $14,6^\circ$, $20,1^\circ$, $20,5^\circ$, $20,7^\circ$, $22,3^\circ$, $23,7^\circ$, $24,0^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$, $26,0^\circ$ (todos os valores $2\theta \pm 0,3$).

5 O termo "essencialmente puro" é compreendido no contexto da presente invenção significar especialmente que pelo menos 90, de preferência pelo menos 95 e com mais preferência pelo menos 99 por cento em peso dos cristais do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou hidratos ou solvatos de seus sais estão presentes na forma de cristal especificada de acordo com a invenção.

10 O termo "forma sólida" de acordo com a presente invenção inclui formas cristalinas e formas amorfas. Formas sólidas preferidas são formas cristalinas.

No contexto com a declaração que uma forma de cristal do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou seus hidratos ou solvatos de seus sais exibem um diagrama de difração de raios X essencialmente conforme mostrado em uma das figuras, o termo "essencialmente" significa que pelo menos as linhas principais do diagrama mostrado na dita figura, isto é, aquelas tendo uma intensidade de linha relativa de mais do que 20%, especialmente mais do que 30%, conforme comparado com a linha mais intensa no diagrama, têm que estar presentes.

20 Em uma modalidade preferida, a forma cristal do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou seus hidratos ou solvatos de seus sais exibem um diagrama de difração de raios X essencialmente conforme mostrado em uma das figuras.

25 De preferência particularmente grande são forma sólida, de preferência cristalina, do composto da fórmula I, seus hidratos e solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais obteníveis conforme descrito nos Exemplos.

30 Uma das vantagens de ter acesso a formas de cristal diferentes do composto da fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou hidratos ou solvatos de seus sais é o fato de que formas de cristal distintas são pro-

5
10
15
20
25
30

pensas a incorporar impurezas distintas quando da cristalização, isto é, uma impureza incorporada em forma de cristal AA não é necessariamente também incorporada na forma de cristal BB ou na forma de cristal CC. Em outras palavras, preparação de formas de cristal consecutivamente distintas do mesmo material aumenta a pureza da substância finalmente obtida. Ainda, as formas de cristal distintas mostram propriedades físicas diferentes tal como pontos de fusão, higroscopiedades, solubilidades, propriedades de fluxo ou estabilidades termodinâmicas, e, então formas de cristal distintas permitem a escolha da forma mais adequada para um certo uso ou aspecto, por exemplo, o uso como um intermediário no processo de fabricação de fármaco ou em formas de administração distintas tal como comprimidos, cápsulas, unguentos ou soluções.

15
20
25
30

As formas sólidas, de preferência cristalinas, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais possuem propriedades farmacológicas valiosas e podem, por exemplo, ser usados no tratamento de condições que são mediadas pela ativação das enzimas PI3 cinases, tal como condições proliferativas, inflamatórias ou alérgicas, por exemplo, ou distúrbios geralmente acontecendo em conexão com transplante.

20
25
30

As formas sólidas, amorfas ou cristalinas, de preferência cristalinas, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais podem de preferência ser usados no tratamento de uma doença proliferativa selecionada de um tumor benigno ou maligno, carcinoma cerebral, rim, fígado, glândula adrenal, bexiga, mama, estômago, tumores gástricos, ovários, colo, reto, próstata, pâncreas, pulmão, vagina ou tireóide, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiplo ou câncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colo ou adenoma colorretal ou um tumor do pescoço e cabeça, uma hiperproliferação epidermal, psoríase, hiperplasia da próstata, uma neoplasia, uma neoplasia de caráter epitelial, linfomas, um carcinoma mamário ou uma leucemia. Outras doenças incluem síndrome de Cowden, doença de Lhermitte-Dudos e síndrome de Bannayan-Zonana ou doenças onde o curso de PI3K/PKB é aberrantemente ativado.

A presente invenção refere-se especialmente à forma A de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila no tratamento de uma das ditas doenças mencionadas aqui ou na preparação de um agente farmacológico para o
5 tratamento das mesmas.

A invenção refere-se também a um método para o tratamento de animais de sangue quente sofrendo das ditas doenças, onde uma quantidade da forma sólida, de preferência cristalina, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou hidratos ou solvatos de seus sais que é
10 eficaz contra a doença em questão, especialmente uma quantidade com eficácia antiproliferativa, é administrada a animais de sangue quente com necessidade de tal tratamento. A invenção refere-se ainda ao uso de formas sólidas, de preferência cristalinas, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais para a preparação
15 de composições farmacêuticas para uso no tratamento do corpo humano ou animal, especialmente para o tratamento de doença proliferativa, tal como tumor benigno ou maligno, carcinoma do cérebro, rim, fígado, glândula adrenal, bexiga, mama, estômago, tumores gástricos, ovários, colo, reto, próstata, pâncreas, pulmão, vagina ou tireóide, sarcoma, glioblastomas, mieloma
20 múltiplo ou câncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colo ou adenoma colorretal ou um tumor do pescoço ou cabeça, uma hiperproliferação epidermal, psoríase, hiperplasia da próstata, uma neoplasia, uma neoplasia de caráter epitelial, linfomas, um carcinoma mamário ou uma leucemia.

25 As formas sólidas, de preferência cristalinas, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou hidratos ou solvatos de seus sais descritos aqui podem ser utilizados para preparar formas de dosagem farmacêutica estáveis. Então, a invenção refere-se também a preparações farmacêuticas que contêm uma quantidade, especialmente uma quantidade
30 terapêuticamente eficaz para prevenção ou tratamento de uma das doenças mencionadas aqui, da forma sólida, de preferência cristalina, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou hidratos ou

solvatos de seus sais, junto com veículos farmacêuticamente aceitáveis que são adequados para administração tópica, enteral, por exemplo, oral ou retal, ou parenteral e que podem ser inorgânicos ou orgânicos e sólidos ou líquidos.

5 As presentes preparações farmacêuticas que, se desejado, podem conter substâncias farmacologicamente ativas adicionais são preparadas de uma maneira conhecida *per se*, por exemplo, por meio de processos de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização convencionais, e conter de a partir de cerca de 1% a 100%, especialmente de a partir
10 de cerca de 1% a cerca de 20%, da substância ou substâncias ativas.

A presente invenção refere-se também a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica que compreende mistura de uma forma sólida, de preferência cristalina, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou hidratos ou solvatos de seus sais da invenção junto com pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente
15 aceitável.

O termo "composição farmacêutica" pretende compreender um produto compreendendo o(s) ingrediente(s) ativo(s), excipientes farmacêuticamente aceitáveis que formam o veículo, bem como qualquer produto que
20 resulte, diretamente ou indiretamente, de combinação, complexação ou agregação de quaisquer dois ou mais dos ingredientes, ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Deste modo, as composições farmacêuticas da presente invenção compreendem qualquer composição feita pela mistura
25 de ingrediente ativo, opcionalmente ingrediente(s) ativo(s) adicional(ais) e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

O termo "excipiente" significa um componente de um produto farmacêutico que não é o ingrediente ativo, tal como carga, diluente e veículo. Os excipientes que são úteis na preparação de uma composição farmacêutica são de preferência geralmente seguros, não-tóxicos e nem biologicamente nem de outro modo indesejáveis, e são aceitáveis para uso veterinário, bem como uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmacêutica-

30

mente aceitável", conforme usado no relatório e reivindicações, inclui ambos um e mais de um tal excipiente.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrado para tratamento ou prevenção de uma doença, é suficiente para realizar tal tratamento ou prevenção para a doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" vai variar dependendo do composto, da doença e da sua severidade e da idade, peso, etc, do paciente a ser tratado.

A presente invenção refere-se também a um processo para a preparação de formas sólidas, de preferência cristalinas, do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais. As condições precisas sob as quais cristais são formados podem agora ser determinadas empiricamente e vários métodos são adequados na prática, incluindo as condições de cristalização conforme descrito nos Exemplos 3 a 17.

Condições de indução de cristalização normalmente envolvem o uso de um solvente de indução de cristalização apropriado, tal como t-butilmetiléter (TBME), metanol, etanol, isopropanol ou água ou misturas dos mesmos. Convenientemente, o composto amorfo é dissolvido no solvente em uma temperatura de normalmente pelo menos 10°C. A solução pode ser produzida dissolvendo em um solvente qualquer uma ou mais de formas amorfas do composto, e solvatos do mesmo, tal como hidratos, metanolatos, etanolatos, isopropanolatos ou formiatos. Cristais podem ser então formados através de conversão a partir de solução, cristalização acontecendo em uma temperatura entre cerca de 0° C e o ponto de ebulição do solvente. A dissolução e a cristalização podem ser realizadas de vários modos convencionais. Por exemplo, composto amorfo pode ser dissolvido em um solvente ou uma mistura de solventes onde ele é prontamente solúvel em temperaturas elevadas, mas onde ele é apenas ligeiramente solúvel em temperaturas menores. Dissolução em temperatura elevada é seguida por resfriamento durante o que os cristais desejados cristalizam da solução. Uma etapa de esfriamento e reaquecimento pode ser realizada várias vezes, por exemplo, pelo me-

nos uma vez, pelo menos duas vezes, pelo menos 3x, pelo menos 5x. As temperaturas de esfriamento e reaquecimento são, por exemplo, pelo menos 5°C, pelo menos 10°C ou pelo menos 15°C. A temperatura baixa dos ciclos de esfriamento/aquecimento pode, por exemplo, ser menos do que 15°C, 5
menos do que 10°C, menos do que 5°C ou menos do que 0°C, enquanto a temperatura alta pode ser, por exemplo, pelo menos 15°C, pelo menos 20°C, pelo menos 25°C ou pelo menos 30°C.

Solventes mistos compreendendo um bom solvente onde o composto é prontamente solúvel, de preferência em quantidades de pelo
10 menos 1% em peso a 30°C, e um solvente pobre onde ele é mais ligeiramente solúvel, de preferência em quantidades de não mais do que cerca de 0,01% em peso a 30°C, podem ser também empregados contanto que a cristalização a partir da mistura em uma temperatura reduzida, de normalmente pelo menos cerca de 0° C, seja possível usando a mistura de solvente
15 selecionada.

Alternativamente, a diferença em solubilidade dos cristais em solventes diferentes pode ser usada. Por exemplo, o composto amorfo pode ser dissolvido em um bom solvente onde ele é altamente solúvel tal como um onde ele é solúvel em quantidades de pelo menos 1% em peso a cerca
20 de 30°C e a solução subsequentemente misturada com um solvente pobre onde ele é mais ligeiramente solúvel, tal como um onde ele é solúvel em quantidades de não mais do que cerca de 0,01% em peso a cerca de 30°C. Então, a solução do composto no solvente bom pode ser adicionada ao solvente pobre, enquanto mantendo normalmente uma temperatura em excesso de cerca de 0° C, ou o solvente pobre pode ser adicionado à solução do
25 composto no solvente bom, novamente enquanto normalmente mantendo uma temperatura em excesso de cerca de 0° C. Exemplos de solventes bons podem incluir álcoois inferiores, tal como metanol, etanol e isopropanol, ácido fórmico, ácido acético ou acetona. Um exemplo de um solvente pobre é,
30 por exemplo, água. De preferência, cristalização é realizada em uma temperatura na faixa de cerca de 0°C a cerca de 40°C.

Em uma modalidade alternativa do processo da invenção, com-

posto amorfo sólido é suspenso em uma temperatura de normalmente pelo menos cerca de 0°C em um solvente onde ele é incompletamente solúvel, de preferência apenas ligeiramente solúvel, nesta temperatura. Uma suspensão resulta onde partículas de sólido são dispersas, e permanecem incompletamente dissolvidas no solvente. De preferência os sólidos são mantidos em um estado de suspensão através de agitação, por exemplo, sacudindo ou agitando. A suspensão é mantida em uma temperatura de normalmente cerca de 0°C ou mais a fim de efetuar uma transformação dos sólidos de partida em cristais. O composto sólido amorfo suspenso em um solvente adequado pode ser um solvato, por exemplo, hidrato, metanolato, etanolato, acetato ou formiato. O pó amorfo pode ser derivado através de secagem de um solvato.

É preferido adicionar "sementes" de material cristalino à solução a fim de induzir cristalização.

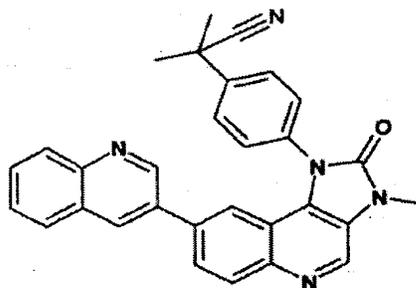
De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, as formas cristalinas de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais têm uma alta cristalinidade. Uma forma de cristal é definida aqui como tendo uma "alta cristalinidade" ou sendo "cristalograficamente pura" quando ela contém no máximo cerca de 0,5% (p/p), por exemplo, no máximo cerca de 0,1% (p/p) de outra forma. Então, por exemplo, "Forma AA cristalograficamente pura" contém cerca de 0,5% (p/p) ou menos, por exemplo, cerca de 0,1% (p/p) ou menos de Forma BB e/ou outra forma cristalina. Com relação ao teor de forma amorfa uma forma "cristalograficamente pura" contém menos do que cerca de 5% de forma amorfa ou uma quantidade abaixo do limite de detecção (isto é, nenhuma quantidade detectável) de forma amorfa.

Os Exemplos que seguem ilustram a invenção se limitar o escopo da mesma. Temperaturas são dadas em graus Celsius (°C).

Exemplos

Exemplo 1:

2-Metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

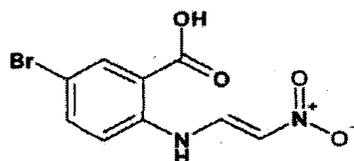


Em um reator de vidro de laboratório adequado são postos 45,0 g de 2-[4-(8-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil] 2-metil-propionitrila partindo junto com 2,25 g de dicloreto de bistrifenilfosfina paládio em 445 ml de N,N-dimetilformamida. Esta mistura é aquecida para 95°C e então uma solução de 22,2 g de ácido 3-quinolino borônico em uma mistura de 225 ml de DMF, 300 ml de H₂O e 60 g de KHCO₃ é adicionada. Esta mistura é aquecida por 2 horas a 95°C. Então 1080 ml de H₂O são adicionados. O produto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrila precipita. A mistura é esfriada dentro de 1,5 hora para 0 - 5°C. Após agitar nesta temperatura por 2 horas o produto bruto é filtrado e lavado com 300 ml de H₂O. Este produto é seco a vácuo a 60°C por 18 horas para dar produto bruto.

40 g deste produto bruto são dissolvidos em 200 ml de ácido fórmico a 60°C. 8 g de carvão ativo e Smopex 234 são adicionados. A mistura é agitada a 60°C por 1 hora, o carvão é filtrado, o resíduo lavado com 80 ml de ácido fórmico e então 175 ml de ácido fórmico são destilados a vácuo. Então 320 ml de metanol são adicionados e a mistura é aquecida em refluxo por 3 horas. O produto purificado precipita da mistura de reação. A mistura é esfriada para 0 - 5°C dentro de 1 hora, então agitada 2 horas nesta temperatura e finalmente filtrada e lavada com 80 ml de metanol frio. Este procedimento de cristalização é repetido novamente. Finalmente, o material duas vezes cristalizado é seco a vácuo a 60°C para dar 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrila.

Exemplo 1a:

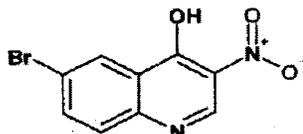
25 **Ácido 5-bromo-2-(2-nitro-vinilamino)-benzóico**



Uma suspensão de 25 g (16 mmols) de ácido 2-amino-5-bromo-
benzóico (Fluka, Buchs, Suíça) em H₂O-HCl (37%) (10:1) é agitada por 8
horas e então filtrada (solução A). 8,17 g (255 mmols) de nitrometano (Fluka,
Buchs, Suíça) são adicionados durante 10 minutos a uma mistura esfriada
5 em banho gelado de 35 g de gelo e 25,3 g (382 mmols) de NaOH. Após agi-
tar por 1 hora a 0° C e 1 hora em temperatura ambiente, a solução é adicio-
nada a 0° C para 28 g de gelo e 42 ml de HCl (37%) (solução B). Soluções A
e B são combinadas e a mistura de reação é agitada por 18 horas em tem-
peratura ambiente. O precipitado amarelo é filtrado, lavado com H₂O e seco
10 *in vacuo* a 40°C para dar o composto do título. ES-MS: 287, 289 (M + H)⁺,
padrão Br; ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13,7-14,6/s amplo (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).

Exemplo 1b:

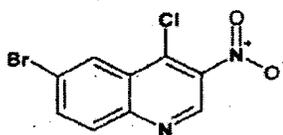
6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ol



15 29 g (101 mmols) de ácido 5-bromo-2-(2-nitro-vinilamino)-ben-
zóico (Exemplo 1a) e 11,9 g (121 mmols) de acetato de potássio em 129 ml
(152 mmols) de anidrido acético são agitados por 1,5 hora a 120°C. O preci-
pitado é filtrado e lavado com ácido acético até que o filtrado fique incolor,
então é lavado com H₂O e seco *in vacuo* para dar o composto do título. ES-
20 MS: 269, 271 (M + H)⁺, padrão Br; HPLC analítica; t_{ret}=2,70 min (Grau 1).

Exemplo 1c:

6-Bromo-4-cloro-3-nitro-quinolina

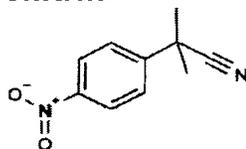


20 g (74,3 mmols) de 6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ol (Exemplo 1b)

em 150 ml (1,63 mol) de POCl_3 são agitados por 45 minutos a 120°C . A mistura é esfriada para temperatura ambiente e vertida lentamente em água gelada. O precipitado é filtrado, lavado com água gelada e dissolvido em CH_2Cl_2 . A fase orgânica é lavada com salmoura fria e a fase aquosa é descartada. Após secar em MgSO_4 , o solvente orgânico é evaporado até secagem para prover o composto do título. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,20/s (1H), 8,54/d (1H), 8,04/d (1H), 7,96/dd (1H); HPLC analítica: $t_{\text{ret}} = 4,32$ min (Grau 1).

Exemplo 1d:

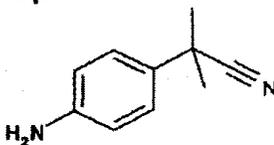
2-Metil-2-(4-nitro-fenil)-propionitrila



A 15 g (92,5 mmols) de (4-nitro-fenil)-acetoneitrila (Fluka, Buchs, Suíça), 1,64 mg (5,09 mmols) de brometo de tetrabutilamônio (Fluka, Buchs, Suíça) e 43,3 g (305 mmols) de iodometano em 125 mL de CH_2Cl_2 são adicionados 10 g (250 mmols) de NaOH em 125 ml de água. A mistura de reação é agitada por 20 horas em temperatura ambiente. Após este momento, a camada orgânica é separada, seca em MgSO_4 e evaporada até secagem. O resíduo é dissolvido em éter dietílico tratado com carvão preto por 30 minutos, filtrado em Celite e evaporado *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido amarelo-pálido. HPLC analítica: $t_{\text{ret}} = 3,60$ minutos (Grau 1).

Exemplo 1e:

2-(4-Amino-fenil)-2-metil-propionitrila

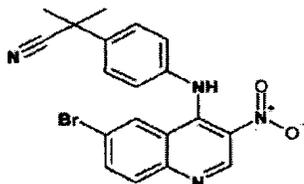


16 g (84,1 mmols) de 2-metil-2-(4-nitro-fenil)-propionitrila (Exemplo 1d) e 4,16 g de Níquel de Raney são agitados em 160 ml de THF-MeOH (1:1) sob 0,1 mPa (1,1 bar) de H_2 por 12 horas em temperatura ambiente. Após o término da reação, o catalisador é filtrado e o filtrado é evaporado até secagem. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (hexano-EtOAc 3:1 a 1:1) para prover o composto do título como

um óleo. ES-MS: 161 (M + H)⁺; HPLC analítica: $t_{\text{ret}} = 2,13$ minutos (Grau 1).

Exemplo 1f:

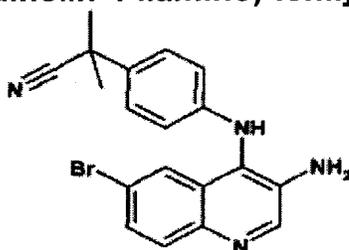
2-[4-(6-Bromo-3-nitro-quinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrila



18 g (62,6 mmols) de 6-bromo-4-cloro-3-quinolina (Exemplo 1c) e 11 g (68,9 mmols) de (2-(4-amino-fenil)-2-metil-propionitrila (Exemplo 1e) são dissolvidos em 350 ml de ácido acético e agitados por 2 horas. Após este momento, água é adicionada e o precipitado amarelo é filtrado e lavado com H₂O. O sólido é dissolvido em EtOAc-THF (1:1), lavado com NaHCO₃ aquoso saturado e seco em MgSO₄. A fase orgânica é evaporada até secagem para dar o composto do título como um sólido amarelo. ES-MS: 411, 413 (M + H)⁺, padrão Br; HPLC analítica: $t_{\text{ret}} = 3,69$ min (Grau 1).

Exemplo 1g:

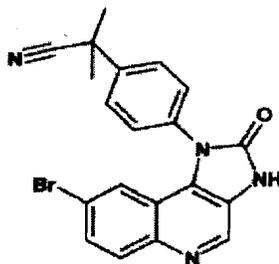
2-[4-(3-Amino-6-bromo-quinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrila



24 g (58,4 mmols) de 2-[4-(6-bromo-3-nitro-quinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrila (Exemplo 1e) são agitados em 300 ml de MeOH-THF (1:1) sob 0,1 mPa (1,1 bar) de H₂ na presença de 8,35 g de Níquel de Raney por 1 hora. Após o término da reação, o catalisador é filtrado e o filtrado é evaporado até secagem para dar o composto do título como uma espuma amarela. ES-MS: 381, 383 (M + H)⁺, padrão Br; HPLC analítica: $t_{\text{ret}} = 3,21$ min (Grau 1).

Exemplo 1h:

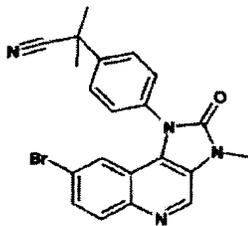
2-[4-(8-Bromo-2-oxo-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrila



Uma solução de 5 g (13,1 mmols) de 2-[4-(3-amino-6-bromoquinolin-4-ilamino)-fenil]-2-metil-propionitrila (Exemplo 1g) e 1,59 g (15,7 mmols) de trietilamina em 120 ml de CH₂Cl₂ é adicionada durante 40 minutos a uma solução de 2,85 g (14,4 mmols) de clorofornato de triclorometila (Fluka, Buchs, Suíça) em 80 ml de CH₂Cl₂ a 0° C com um banho frio. A mistura de reação é agitada por 20 minutos nesta temperatura então é resfriada brusca-
 5 mente com NaHCO₃ aquosa saturada, agitada por 5 minutos e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica é seca em Na₂SO₄, filtrada e evaporada *in vacuo* para dar composto do título bruto como um sólido amarronzado. ES-MS:
 10 407, 409 (M + H)⁺, padrão Br; HPLC analítica: t_{ret} = 3,05 min (Grau 1).

Exemplo 1i:

2-[4-(8-Bromo-3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrila



A uma solução de 3,45 g (8,74 mmols) de 2-[4-(8-bromo-2-oxo-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrila (Exemplo 1h), 1,8 g (12,7 mmols) de iodometano (Fluka, Buchs, Suíça) e 273 mg (0,847 mmol) de brometo de tetrabutilamônio (Fluka, Buchs, Suíça) em 170 ml de CH₂Cl₂ é adicionada uma solução de 508 mg (12,7 mmols) de NaOH (Fluka, Buchs, Suíça) em 85 ml de H₂O. A mistura de reação é agitada por 2
 15 dias e 900 mg (6,53 mmols) de iodometano e 254 mg (6,35 mmols) de NaOH em 5 ml de H₂O são adicionados. A mistura de reação é agitada por 1
 20 dia em temperatura ambiente. Após este momento, a reação é resfriada

bruscamente com H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (2x). A camada orgânica é lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e evaporada *in vacuo* para dar o composto do título como um sólido bege. ES-MS: 421, 423 (M + H)⁺, padrão Br; HPLC analítica: t_{ret}=3,15 min (Grau 1).

5 **Exemplo 2:**

Sal de p-toluenossulfonato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrila

26,5 g de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrila são postos juntos com 55 ml de ácido fórmico em um reator de vidro. Esta mistura é aquecida para 60°C para dar uma solução clara. Esta solução é filtrada para ficar transparente "*clearfiltered*" e lavada com 36 ml de ácido fórmico. Então ácido fórmico é destilado até que o volume da solução residual seja 55 ml. Então uma solução de 11,3 g de ácido p-toluenossulfônico em 228 ml de acetona é adicionada a 50°C, seguido por mais adição de 822 ml de acetona com 30 minutos. O sal precipita da mistura de reação. A mistura é esfriada para 0° C dentro de 2 horas, agitada nesta temperatura por 3 horas, é então filtrada e lavada com 84 ml de acetona. O produto é seco a 60°C a vácuo por 18 horas para dar 29,8 g (82,4%) do sal de p-toluenossulfonato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]propionitrila (forma cristalina A).

As formas cristalinas da presente invenção são sintetizadas de acordo com os exemplos que seguem que são ilustrativos sem limitar o escopo da presente invenção.

25 **Exemplo 3:**

Preparação de forma A de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

A forma A de composto I pode ser fabricada da seguinte maneira: 241 g de base livre são dissolvidos 2,4 l de ácido acético a 50°C. A solução é filtrada para ficar transparente "*clearfiltered*", lavada com 250 ml de ácido acético e então a 50°C 7,2 l de água são adicionados. A base livre começa a precipitação. A mistura é esfriada dentro de 1 hora para 25°C, é

então filtrada e lavada com 10 l de H₂O. A base livre é então seca a vácuo a 50°C da noite para o dia para dar 204 g de base livre.

Exemplo 4:

Preparação de forma B de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

0,47 g de base livre (composto I) é posto em um reator junto com 2 ml de ácido fórmico. A mistura é aquecida para 60°C para dar uma solução transparente. Então 5,2 ml de metanol são adicionados. A mistura é aquecida a 65°C por 2 horas. O composto I começa a precipitar (o ácido fórmico é esterificado para o metiléster correspondente sob essas condições). A mistura é esfriada para temperatura ambiente e é agitada em temperatura ambiente por mais 2 horas. Então o precipitado é filtrado, lavado com 2 ml de metanol e seco a vácuo a 60°C por 17 horas para dar forma B do composto I.

Exemplo 5:

Preparação de forma C de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

O composto I muda sua forma polimórfica após equilíbrio em solventes diferentes (experimento com pasta fluida com aproximadamente 20 mg de amostra e 0,5 ml de solvente a 25°C por 24 horas de tempo de equilíbrio (com agitação)). Em metanol, metanol/água, DMF, etanol, acetato de etila e THF da forma nova C podem ser observados.

O composto I (0,94 g) é adicionado a 14 ml de etanol e aquecido para 62°C. Então 3 ml de ácido fórmico são adicionados para dar uma solução clara. A mistura é agitada 2 horas a 62°C, com o que a base livre começa a precipitação. A mistura é esfriada para temperatura ambiente, é agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas e é então filtrada. A torta do filtro é então lavada com 5 ml de etanol gelado e então seca a vácuo a 60°C da noite para o dia, para obter a forma C de composto I.

Alternativamente, o composto I é dissolvido em ácido fórmico a 60°C, filtrada até ficar transparente "*clearfiltered*" e então metanol é adicionado. Após agitar por 2 horas a 65°C, a mistura é esfriada para temperatura

ambiente, o sal é filtrado e lavado com metanol gelado para dar forma C de composto I.

Exemplo 6:

Preparação de forma D de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

O composto I muda sua forma polimórfica após equilíbrio em solventes diferentes (experimento de pasta fluida com aproximadamente 20 mg de amostra e 0,5 ml de solvente a 25°C por 24 horas de tempo de equilíbrio (com agitação)). Em isopropanol como solvente a nova forma de D pode ser observada.

Exemplo 7:

Preparação de forma H_A de mono-hidrato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

Este composto é obtido após cristalização através de evaporação lenta de solvente a partir da solução de DMF em temperatura ambiente.

Exemplo 8:

Preparação de forma A de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c] quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila (composto de fórmula I) é dissolvida em ácido fórmico a 56°C e a solução resultante é filtrada até ficar transparente "*clearfiltered*". O filtrado é então concentrado e uma solução de ácido p-toluenossulfônico (0,15 eq.) em acetona é adicionada dentro de 30 minutos. Após 25% e 50% do volume de adição, a mistura é semeada para iniciar cristalização. Uma quantidade adicional de acetona é adicionada e a suspensão é esfriada para 0° C. O produto cristalizado (forma A de monotosilato de composto I) é coletado através de centrifugação e seco a 60°C sob vácuo.

Exemplo 9:

Preparação de forma B de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

Uma transformação de fase de forma A preparada de acordo

com o Exemplo 8 em outra forma cristalina, mais tarde chamada forma B, pode ser observada em temperaturas acima de 70°C (isto pode ser também detectado na DSC correspondente. A transformação é reversível conforme verificado através de experimentos DSC. A Forma A e a Forma B têm uma
5 relação enantiotrópica.

Exemplo 10:

Preparação de forma H_A de mono-hidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

10 Uma solução saturada de ditosilato de composto I em etanol/acetona (1:1) pode ser usada em um experimento de evaporação de solvente lenta a 25°C. A formação de cristais simples de mono-hidrato de monotosilato de composto 1 (forma H_A) foi observada e a estrutura de cristal simples poderia ser calculada.

15 **Exemplo 11:**

Preparação de forma H_B de diidrato de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

20 Através de experimento de equilíbrio do ditosilato do composto I em água (após um tempo de 3 dias) a 25°C a formação de cristais simples foi observada. A estrutura do cristal poderia ser determinada e foi calculada ser di-hidrato de monotosilato de composto I (forma H_B).

Exemplo 12:

25 **Preparação de forma S_A de solvato do ácido difórmico de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila**

30 A estrutura de cristal simples do solvato do ácido difórmico de monotosilato do composto I foi determinada através de difração de raios X (modificação S_A). Cristais simples adequados foram obtidos através de equilíbrio de monotosilato do composto I em mistura solvente de acetona/ácido fórmico (1:1 (v/v)) a 50°C após esfriamento para temperatura ambiente. A estequiometria deste sal poderia ser determinada ser 1:1,7 (sal de p-tolue-

nossulfonato/ácido fórmico do composto I). A estequiometria foi calculada ser 1:1,7 mas como uma molécula de solvato está desordenada parece que uma estequiometria de 1:2 é provável. Devido à possibilidade do ácido fórmico deixar a estrutura razões estequiométricas abaixo de 1:2 são observadas.

Exemplo 13:

Preparação de forma A de ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

Quando uma solução de composto I em ácido fórmico é tratada com uma solução de acetona de ácido p-tolueno sulfônico (1,25 eq.) o sal de ditosilato do composto I pode ser isolado como uma segunda parte da cristalização do licor-mãe após filtragem do sal de monotosilato.

O sal de ditosilato do composto I tem perda inicial em secagem de 0,4% (até 140°C). Dados de DSC mostraram um ponto de fusão em aproximadamente 262°C com uma entalpia de fusão de aproximadamente 93 J/g.

Exemplo 14:

Preparação de forma H_A de tri-hidrato de ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

De uma solução saturada de sal de ditosilato do composto I em mistura de diclorometano/metanol (1:1 (v/v)) a forma tri-hidrato de ditosilato do composto I (modificação H_A) poderia ser observada e cristais simples foram verificados.

Exemplo 15:

Preparação de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila amorfa

Material amorfo foi produzido através de secagem por pulverização de monotosilato do composto I. A transição vítrea, T_g, foi observada através de DSC em aproximadamente 128°C. Após recristalização em aproximadamente 175°C a substância derreteu em aproximadamente 279°C com uma entalpia de fusão de aproximadamente 65 J/g.

Exemplo 16:

Preparação de forma S_C de mono-hidrato do solvato do ácido difórmico de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

5 A estrutura de cristal simples do mono-hidrato do solvato do ácido difórmico de monotosilato do composto I foi determinada através de difração de raios X (modificação S_C). Cristais simples adequados foram obtidos através de equilíbrio do monotosilato do composto I em mistura solvente de metilisobutilcetona/ácido fórmico (1:1 (v/v)) a 50°C após esfriamento para
10 temperatura ambiente.

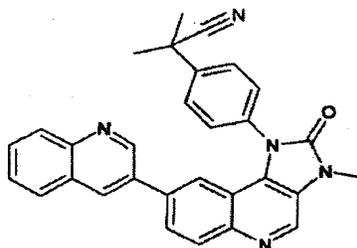
Exemplo 17:

Preparação de forma S_B de solvato do ácido diacético de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

15 A estrutura de cristal simples do solvato do ácido diacético de monotosilato do composto I foi determinada através de difração de raios X (modificação S_C). Cristais simples adequados foram obtidos através de equilíbrio de monotosilato do composto I em mistura solvente de metilisobutilcetona/ácido acético (1:1 (v/v)) a 50°C após esfriamento para temperatura am-
20 biente.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina do composto de fórmula I



(I),

ou de um hidrato ou solvato do composto de fórmula I ou de um sal do composto de fórmula I ou de um hidrato ou solvato de um sal do composto de fórmula I.

5

2. Composto I de acordo com a reivindicação 1 em forma A cristalina.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2Theta de $8,4^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$.

10

4. Composto I de acordo com a reivindicação 1 em forma cristalina B.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2Theta de $6,9^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$.

15

6. Composto I de acordo com a reivindicação 1 em forma cristalina C.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2Theta de $14,7^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$.

20

8. Composto I de acordo com a reivindicação 1 em forma cristalina D.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2Theta de $23,9^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$.

25

10. Mono-hidrato de composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina H_A.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2Theta de $17,6^{\circ} \pm$

0,3°.

12. Sal de monotosilato de composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina.

5 13. Sal de monotosilato de composto I de acordo com a reivindicação 12 em forma cristalina A.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12 ou 13 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $5,7^\circ \pm 0,3^\circ$.

10 15. Composto de acordo com a reivindicação 12, 13 ou 14 que mostra em difração de raios X picos em um ângulo de difração 2θ de $5,4^\circ \pm 0,3^\circ$; $5,7^\circ \pm 0,3^\circ$ e $17,2^\circ \pm 0,3^\circ$.

16. Composto de acordo com a reivindicação 12 ou 13 que mostra um diagrama de difração de raios X essencialmente conforme mostrado na figura 6.

15 17. Sal de monotosilato de composto I de acordo com a reivindicação 12 em forma cristalina B.

18. Composto de acordo com a reivindicação 12 ou 17 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $5,8^\circ \pm 0,3^\circ$.

20 19. Composto de acordo com a reivindicação 12, 17 ou 18 que mostra em difração de raios X picos em um ângulo de difração 2θ de $5,8^\circ \pm 0,3^\circ$; $17,8^\circ \pm 0,3^\circ$ e $18,7^\circ \pm 0,3^\circ$.

20. Mono-hidrato do sal de monotosilato de composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina H_A.

25 21. Composto de acordo com a reivindicação 20 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $6,5^\circ \pm 0,3^\circ$.

22. Di-hidrato do sal de monotosilato do composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina H_B.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $6,9^\circ \pm 0,3^\circ$.

30 24. Solvato de ácido difórmico do sal de monotosilato do composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina S_A.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24 que mostra em

difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $5,8^\circ \pm 0,3$.

26. Sal de ditosilato do composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina.

5 27. Sal de ditosilato do composto I de acordo com a reivindicação 26 em forma cristalina A.

28. Composto de acordo com a reivindicação 26 ou 27 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $22,4^\circ \pm 0,3^\circ$.

10 29. Tri-hidrato do sal de ditosilato do composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina H_A.

30. Composto de acordo com a reivindicação 29 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $4,7^\circ \pm 0,3^\circ$.

15 31. Sal de monotosilato amorfo do composto I como definido na reivindicação 1.

32. Mono-hidrato do solvato do ácido difórmico do sal de monotosilato do composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina S_C.

20 33. Composto de acordo com a reivindicação 32 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $5,6^\circ \pm 0,3^\circ$.

34. Solvato do ácido diacético do sal de monotosilato do composto I como definido na reivindicação 1 em forma cristalina S_B.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34 que mostra em difração de raios X um pico em um ângulo de difração 2θ de $5,7^\circ \pm 0,3^\circ$.

25 36. Forma sólida do composto de fórmula I ou de um hidrato ou solvato do composto de fórmula I ou de um sal do composto de fórmula I ou de um hidrato ou solvato de um sal do composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35, que está presente em forma essencialmente pura.

30 37. Composição farmacêutica compreendendo uma forma sólida do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1

a 35 e opcionalmente pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável.

38. Uso de uma forma sólida do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 35 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou tratamento de uma doença proliferativa selecionada de um tumor benigno ou maligno, carcinoma do cérebro, rim, fígado, glândula adrenal, bexiga, mama, estômago, tumores gástricos, ovários, colo, reto, próstata, pâncreas, pulmão, vagina ou tireóide, sarcoma, glioblastoma, mieloma múltiplo ou câncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colo ou adenoma colorretal ou um tumor do pescoço e cabeça, uma hiperproliferação epidermal, psoríase, hiperplasia da próstata, uma neoplasia, uma neoplasia de caráter epitelial, linfomas, um carcinoma mamário ou uma leucemia, e outras doenças que incluem síndrome de Cowden, doença de Lhermitte-Dudos e síndrome de Bannayan-Zonana ou doenças onde o curso de PI3K/PKB é aberrantemente ativado.

39. Método de tratamento de uma doença selecionada de um tumor benigno ou maligno, carcinoma do cérebro, rim, fígado, glândula adrenal, bexiga, mama, estômago, tumores gástricos, ovários, colo, reto, próstata, pâncreas, pulmão, vagina ou tireóide, sarcoma, glioblastoma, mieloma múltiplo ou câncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colo ou adenoma colorretal ou um tumor do pescoço e cabeça, uma hiperproliferação epidermal, psoríase, hiperplasia da próstata, uma neoplasia, uma neoplasia de caráter epitelial, linfomas, um carcinoma mamário ou uma leucemia, e outras doenças que incluem síndrome de Cowden, doença de Lhermitte-Dudos e síndrome de Bannayan-Zonana ou doenças onde o curso de PI3K/PKB é aberrantemente ativado em um animal de sangue quente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao animal uma forma cristalina do composto de fórmula I, seus hidratos ou solvatos, seus sais ou hidratos ou solvatos de seus sais de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35 em uma quantidade que é terapêuticamente eficaz contra a respectiva doença.

FIG. 1

Forma A de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo
[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

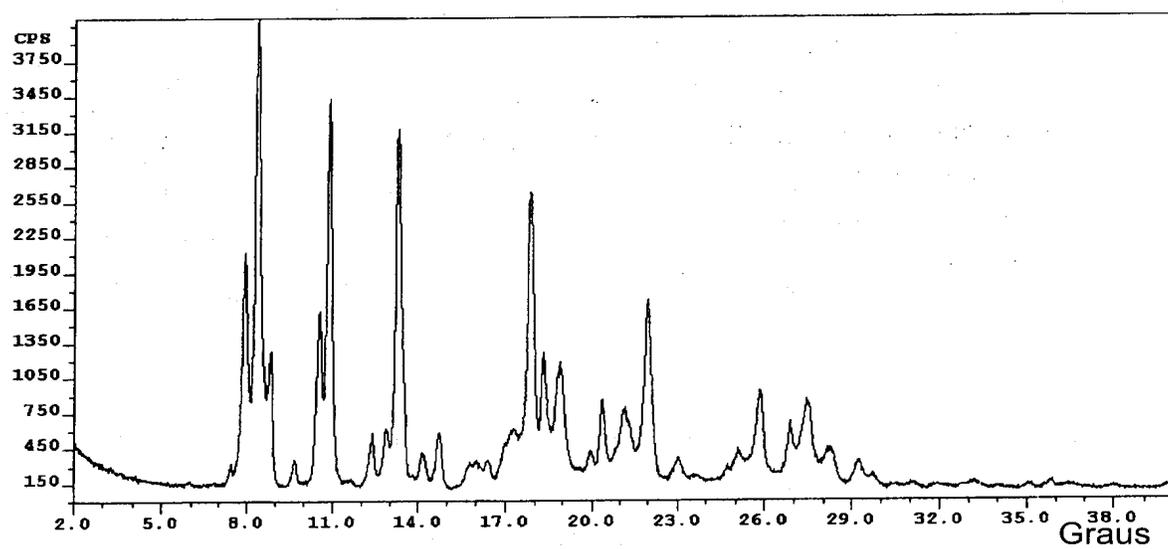


FIG. 2 Forma B de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo
[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

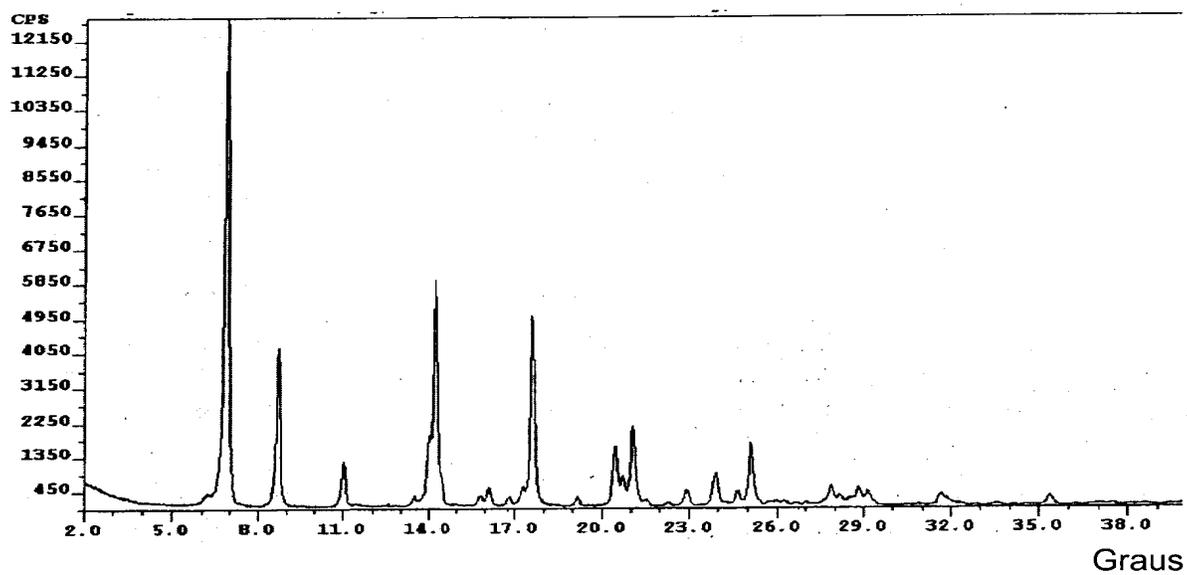


FIG. 3 Forma C de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

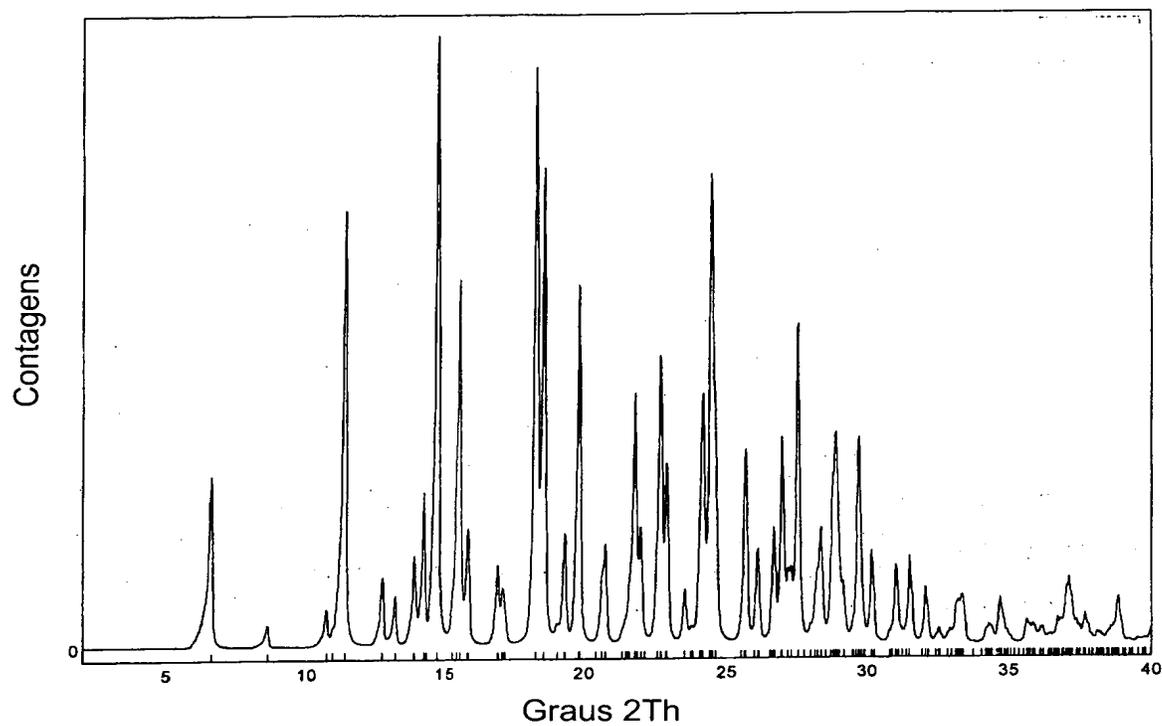


FIG. 4 Forma D de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

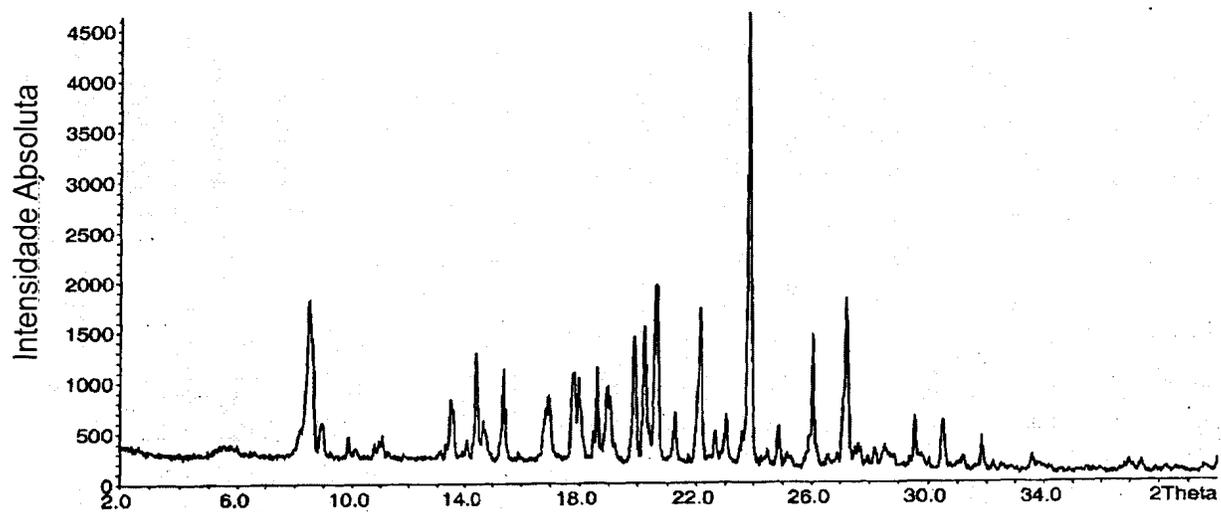


FIG. 5 Forma H_A de monoidrato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

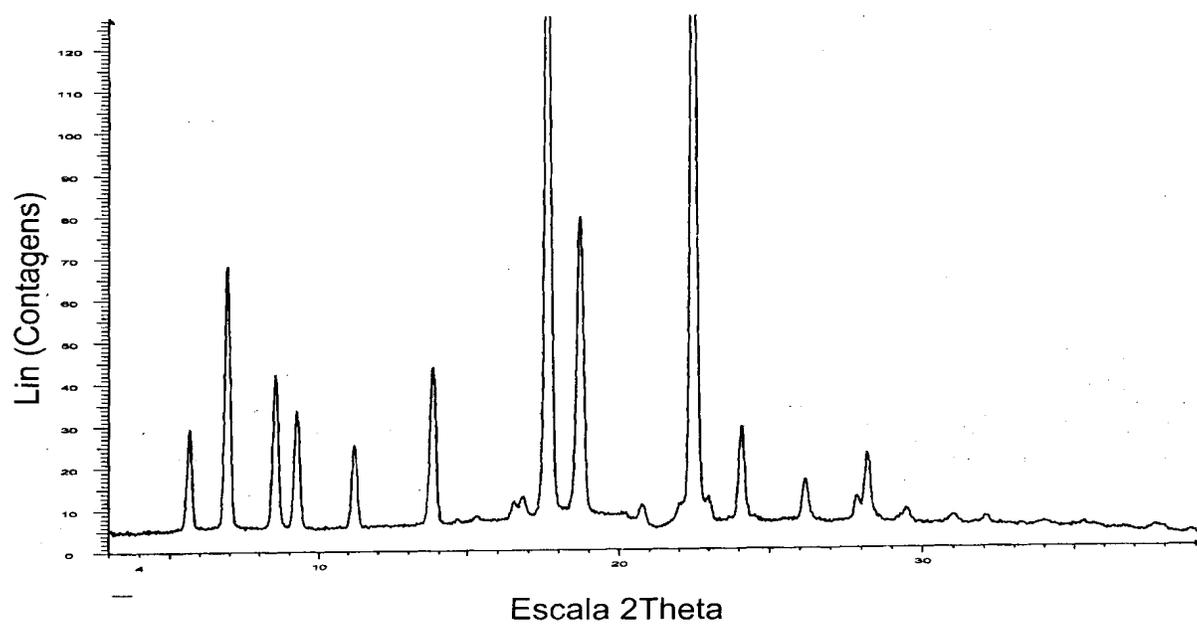


FIG. 6 Forma A de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

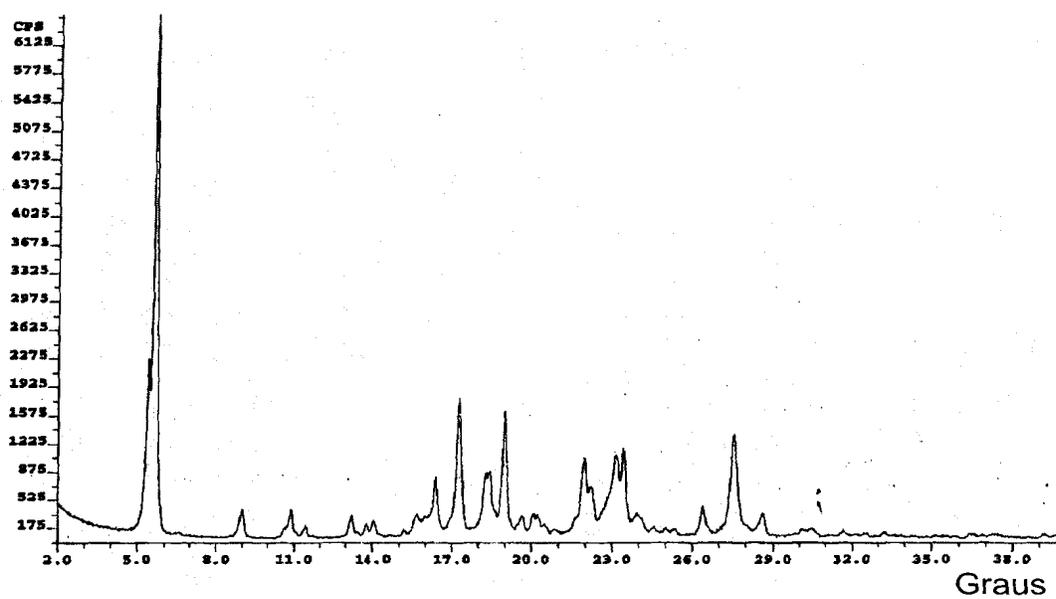


FIG. 7 Forma B de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

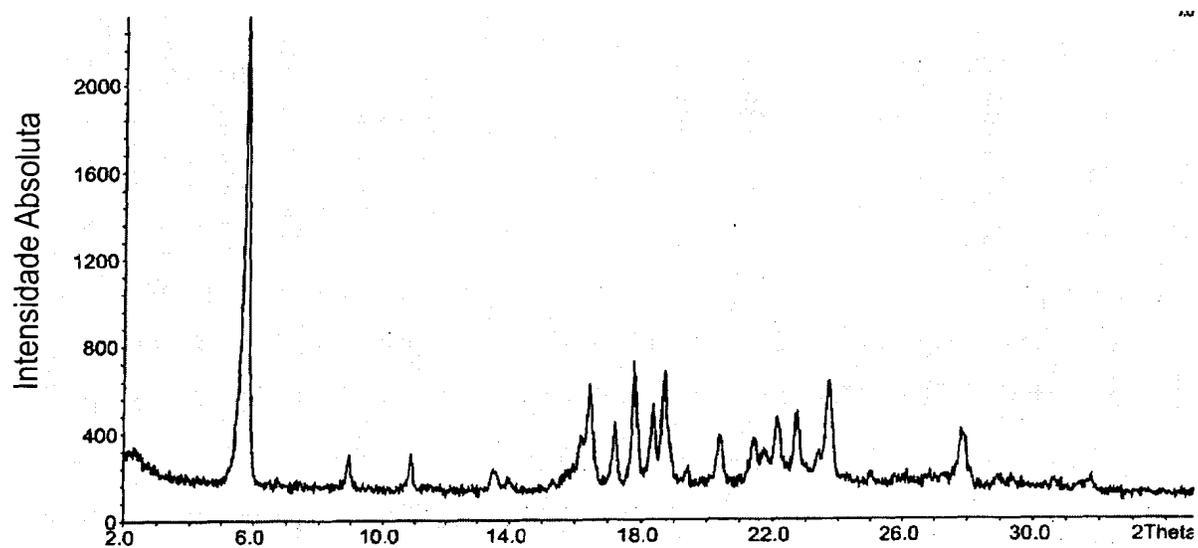


FIG. 8 Forma H_A de monidrato de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

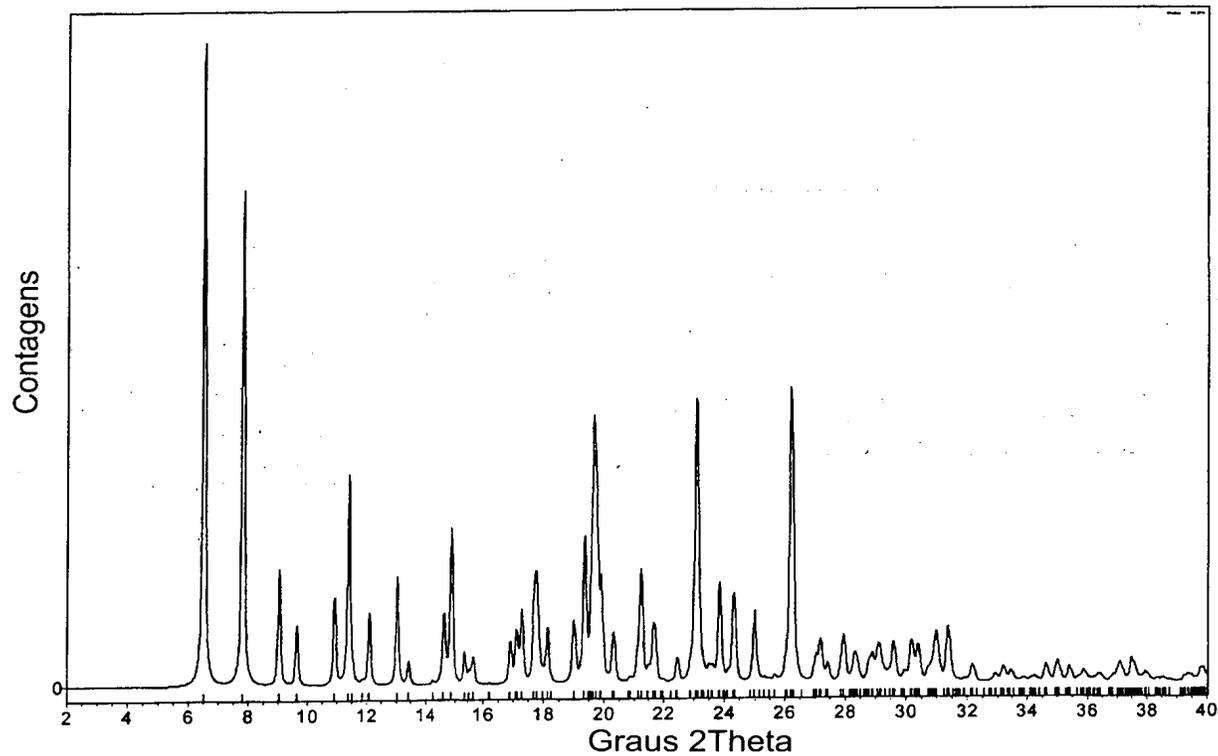


FIG. 9 Forma H_B de diidrato de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

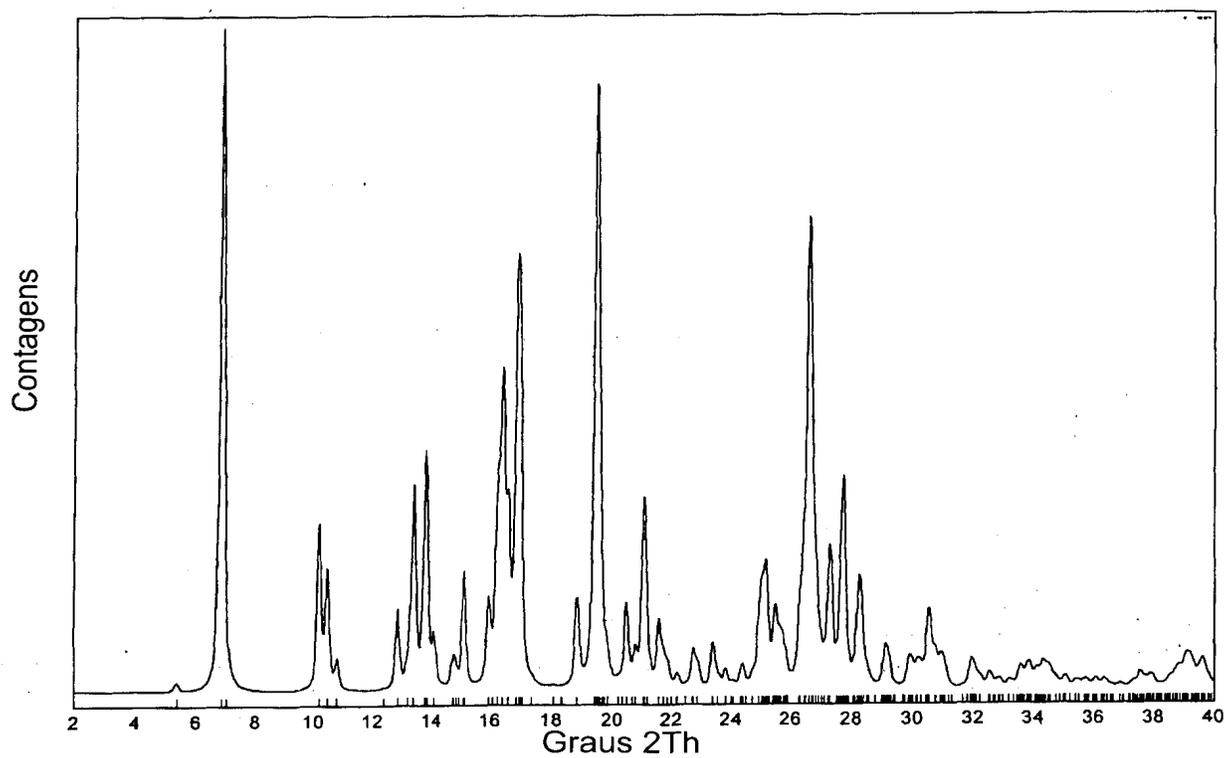


FIG. 10 Forma S_A de solvato do ácido difórmico de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

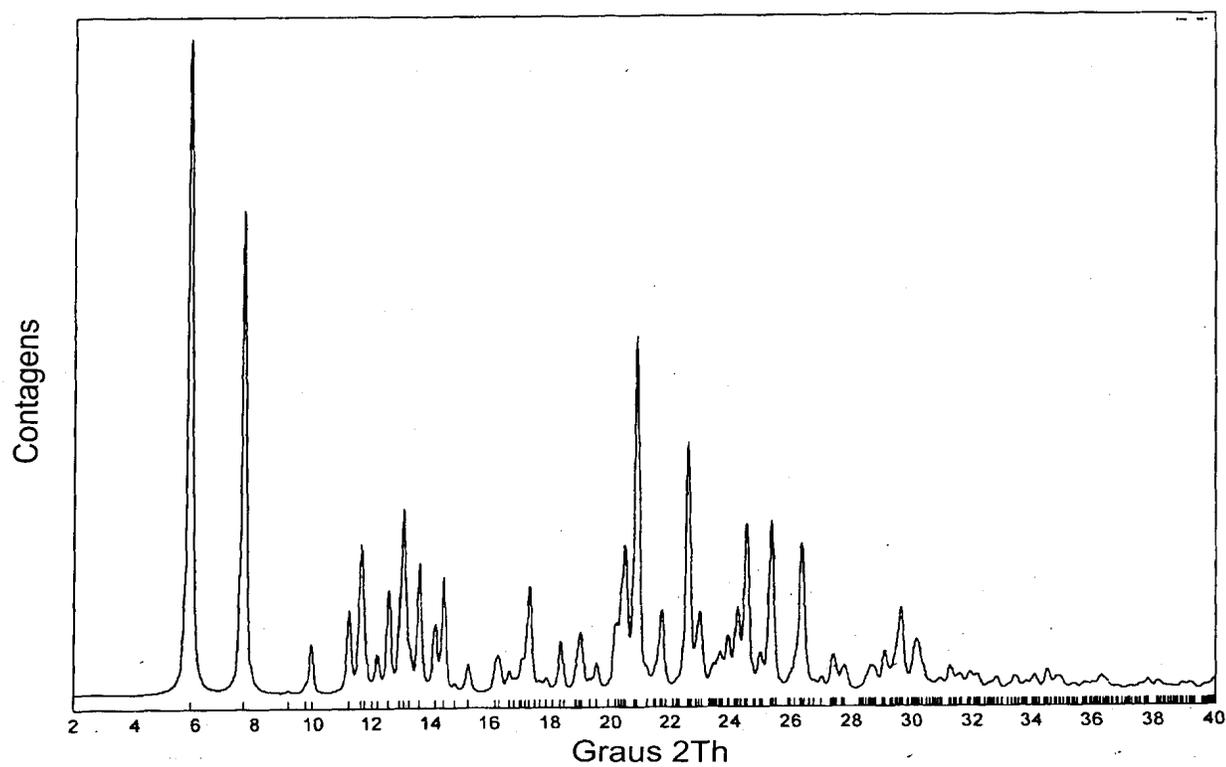


FIG. 11 Forma A de ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

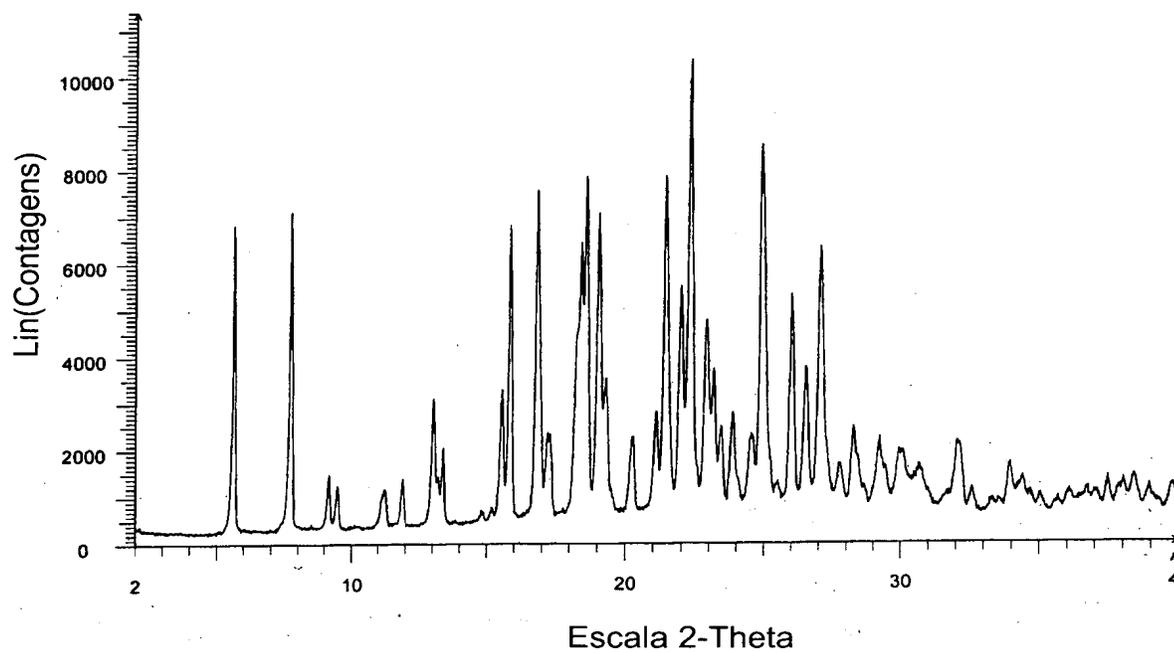


FIG. 12 Forma H_A de triidrato de ditosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

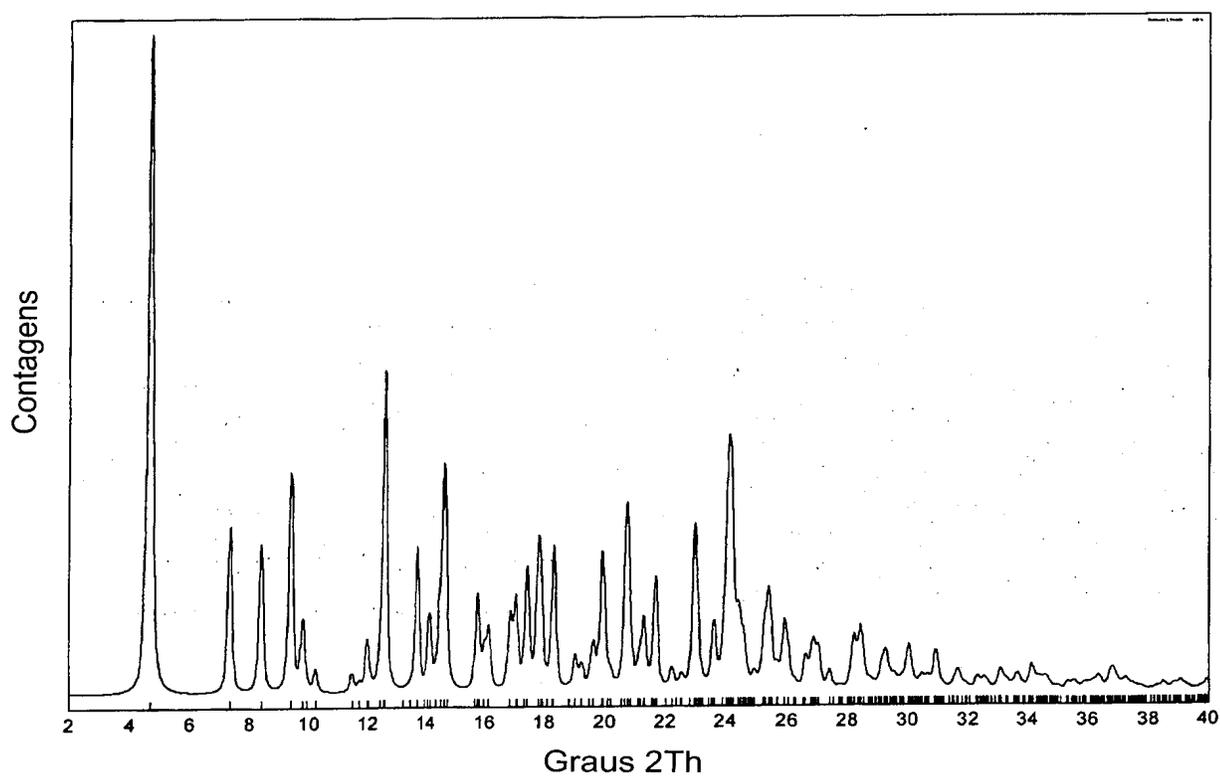


FIG. 13 Forma amorfa de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

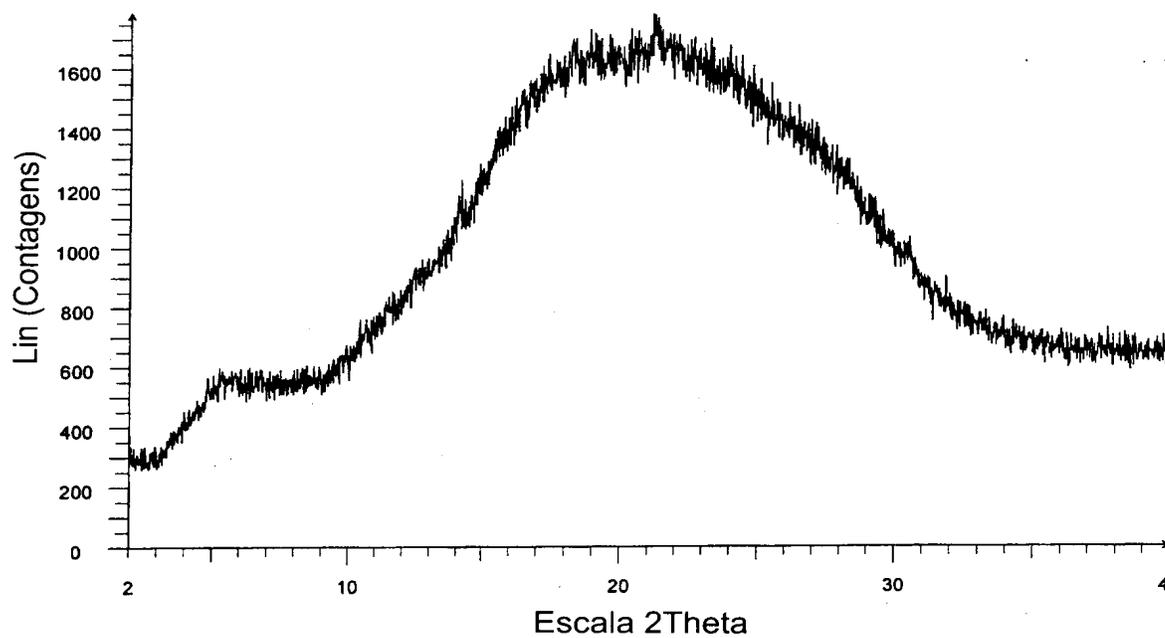


FIG. 14 Espectro Raman de forma amorfa de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

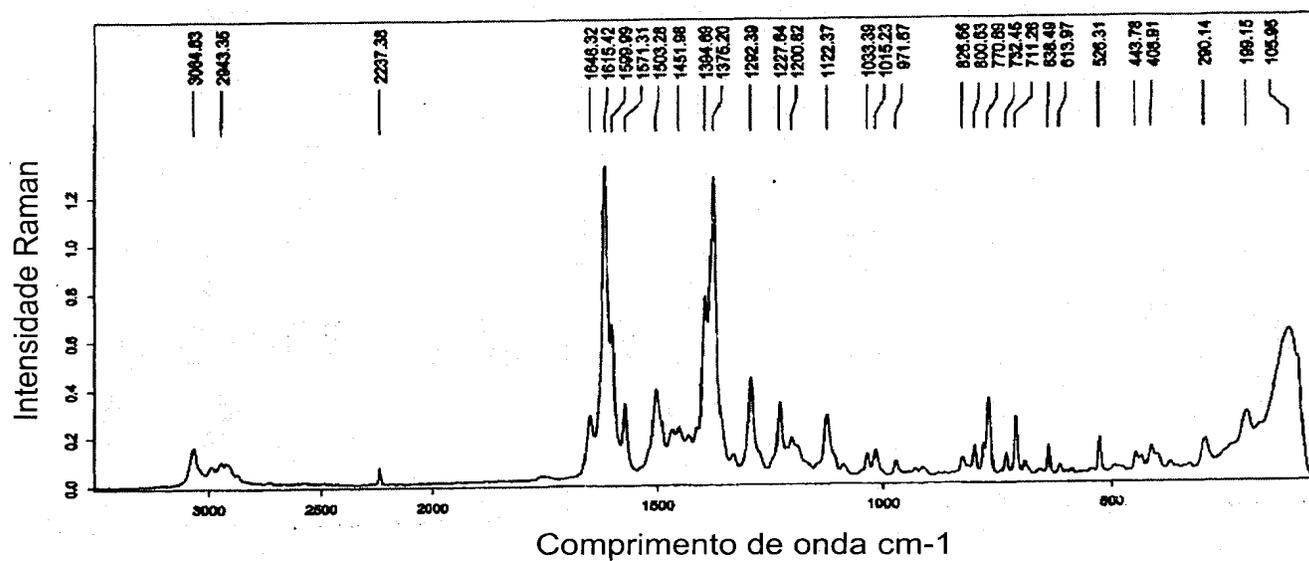


FIG. 15 Espectros FT-IR da forma amorfa de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

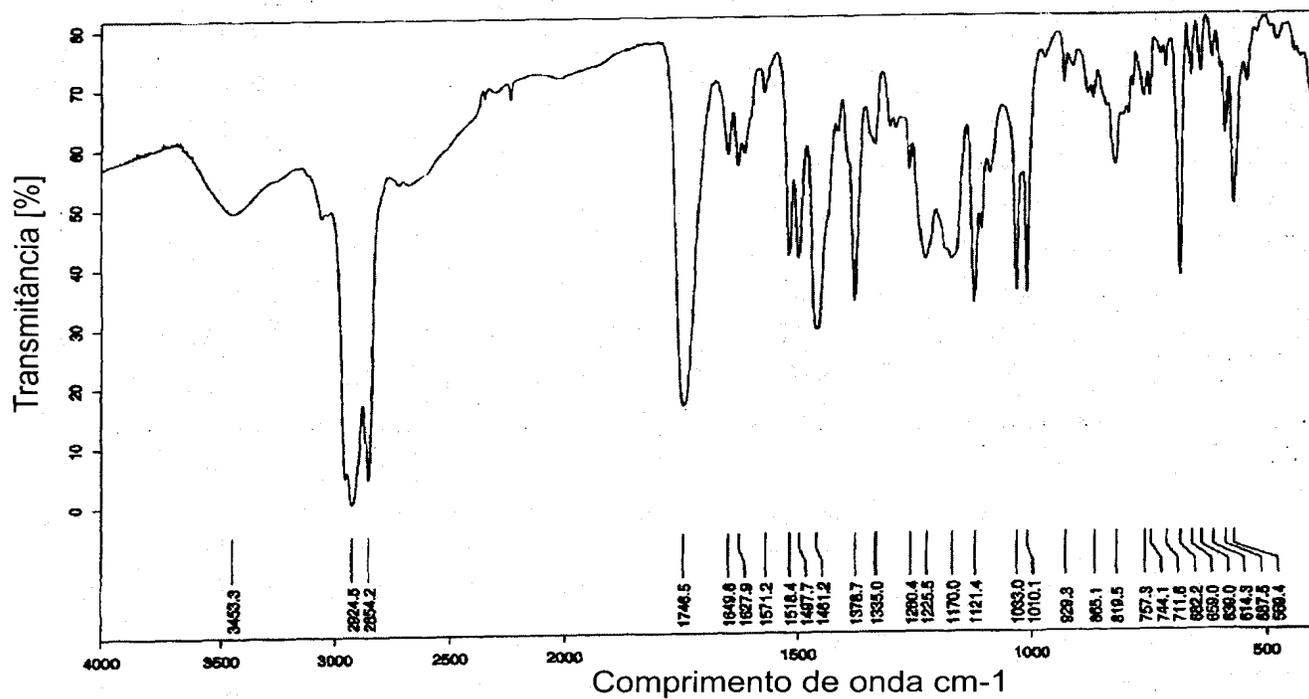


FIG. 16 Forma S_c de monodrato do solvato do ácido difórmico de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila

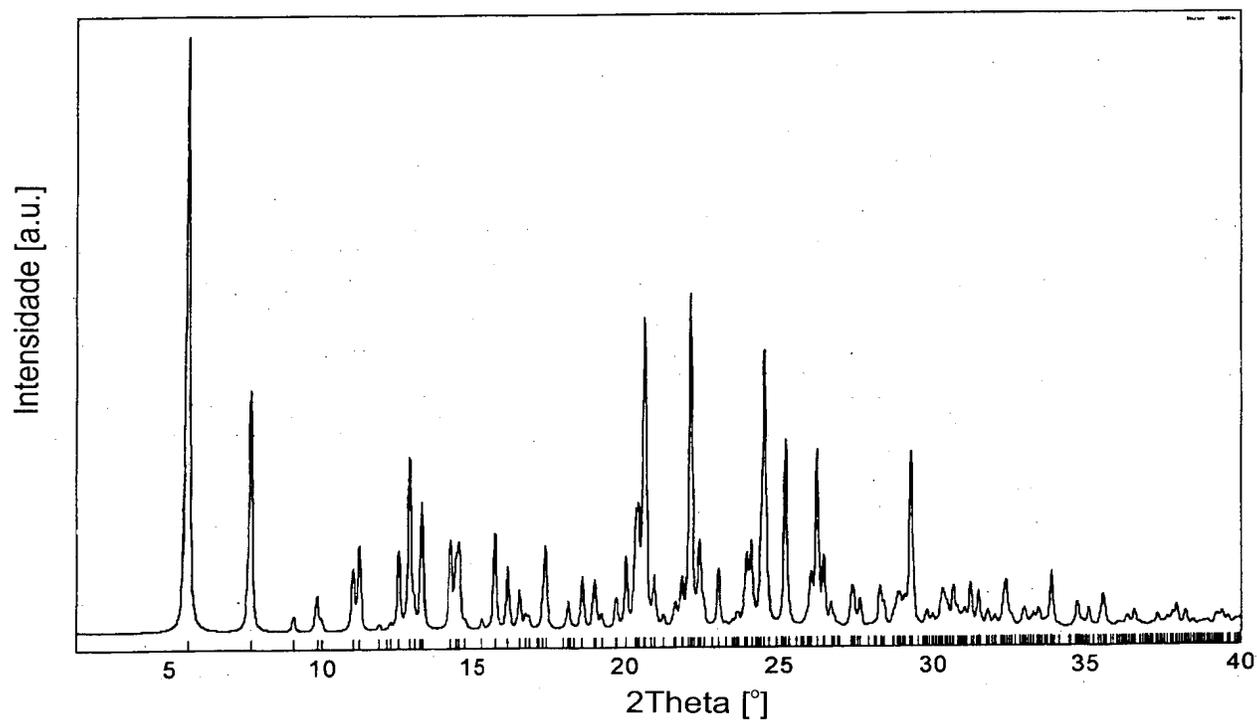
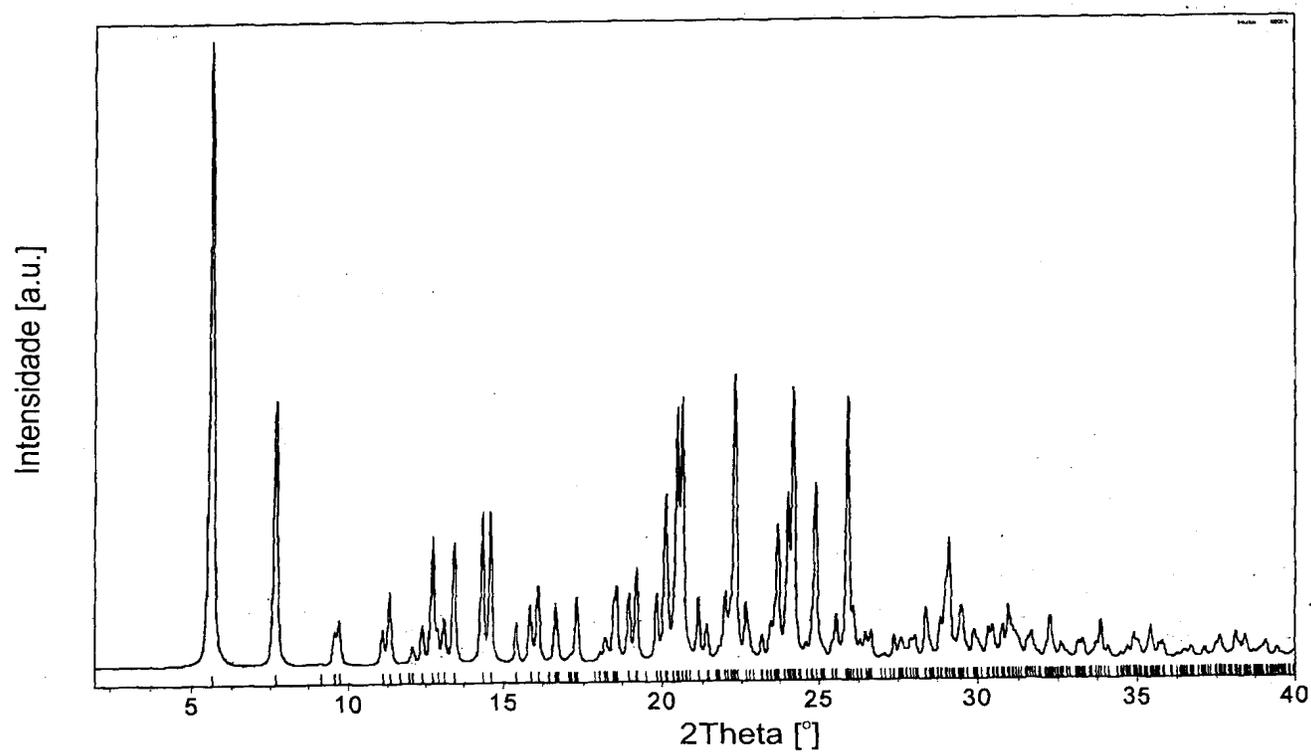


FIG. 17. Forma S_B de solvato do ácido diacético de monosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-diidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila



RESUMO

Patente de Invenção: "SAIS E FORMAS DE CRISTAL DE 2-METIL-2-[4-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DI-HIDRO-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-1-IL)-FENIL]-PROPIONITRILA".

5 A presente invenção refere-se em particular a formas cristalinas de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-di-hidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrila, seus hidratos e solvatos, seus sais e hidratos e solvatos de seus sais, certos processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo essas formas cristalinas e seu uso em métodos de
10 diagnóstico ou, de preferência, para o tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente seres humanos, e seu uso como um intermediário ou para a preparação de preparações farmacêuticas para uso em métodos de diagnóstico ou, de preferência, para o tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente seres humanos.