



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201402567 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 16 日

(21) 申請案號：102134663

(22) 申請日：中華民國 96 (2007) 年 11 月 19 日

(51) Int. Cl. : C07D471/02 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/4188 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2006/11/20 美國

60/866,483

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：史多瓦瑟 法蘭克 STOWASSER, FRANK (DE)；班齊格 馬庫斯 BANZIGER,

MARKUS (CH)；蓋雷 珊德哈克 戴維達斯洛 GARAD, SUDHAKAR

DEVIDASRAO (IN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：17 共 55 頁

(54) 名稱

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之鹽及結晶型式

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

(57) 摘要

本發明係關於 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈、其水合物及溶合物、其鹽及其鹽之水合物及溶合物之特定結晶型式，製備彼等之特定方法，含有該等結晶型式之醫藥組合物，及其在診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)之用途，及其作為中間體或用於製備醫藥製劑之用途，其中該等醫藥製劑係用於診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)。

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之型式A

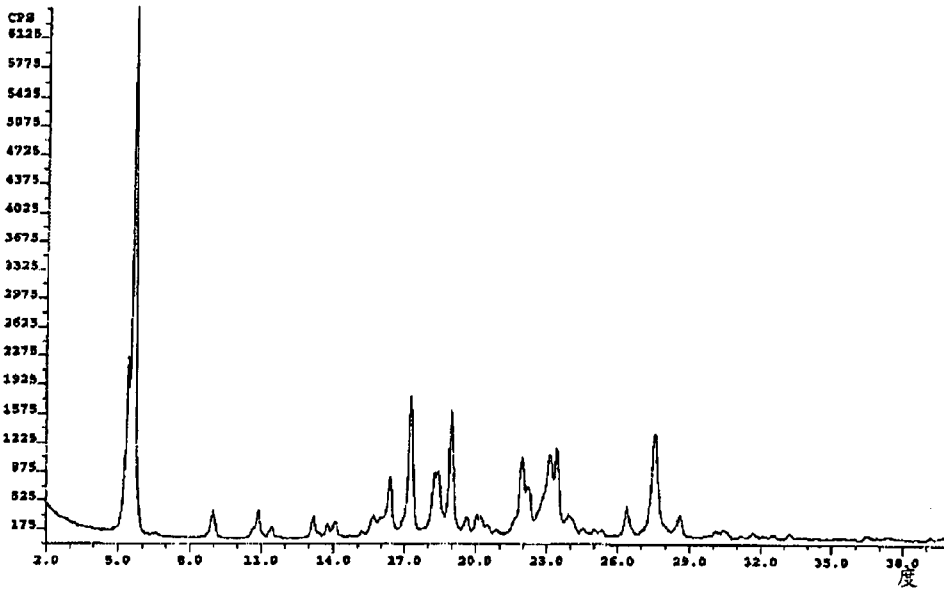


圖6



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201402567 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 16 日

(21) 申請案號：102134663

(22) 申請日：中華民國 96 (2007) 年 11 月 19 日

(51) Int. Cl. : C07D471/02 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/4188 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2006/11/20 美國

60/866,483

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：史多瓦瑟 法蘭克 STOWASSER, FRANK (DE) ; 班齊格 馬庫斯 BANZIGER,

MARKUS (CH) ; 蓋雷 珊德哈克 戴維達斯洛 GARAD, SUDHAKAR

DEVIDASRAO (IN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：17 共 55 頁

(54) 名稱

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之鹽及結晶型式

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

(57) 摘要

本發明係關於 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈、其水合物及溶合物、其鹽及其鹽之水合物及溶合物之特定結晶型式，製備彼等之特定方法，含有該等結晶型式之醫藥組合物，及其在診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)之用途，及其作為中間體或用於製備醫藥製劑之用途，其中該等醫藥製劑係用於診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)。

發明摘要

※ 申請案號：102134663 (由96143742分割)

※ 申請日：96.11.19

※IPC 分類：C07D 471/02 (2006.01)

A 61 K 31/435 (2006.01)

A 61 K 31/4188 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之鹽及結晶型式

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

【中文】

本發明係關於2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈、其水合物及溶合物、其鹽及其鹽之水合物及溶合物之特定結晶型式，製備彼等之特定方法，含有該等結晶型式之醫藥組合物，及其在診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)之用途，及其作為中間體或用於製備醫藥製劑之用途，其中該等醫藥製劑係用於診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)。

【英文】

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.

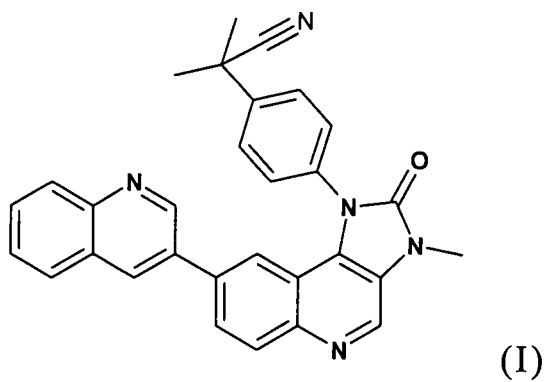
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 6 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之鹽及結晶型式

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

【技術領域】

本發明係關於2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈(化合物I，見下文)、其水合物及溶合物、其鹽及其鹽之水合物及溶合物之特定固態(較佳地結晶或非結晶，尤其結晶)型式，製備彼等之特定方法，含有該等固態型式之醫藥組合物，及在診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)之用途，及其作為中間體或用於製備藥物製劑之用途，其中該等醫藥製劑係用於診斷方法中或較佳用於治療溫血動物(尤其人類)。

【先前技術】

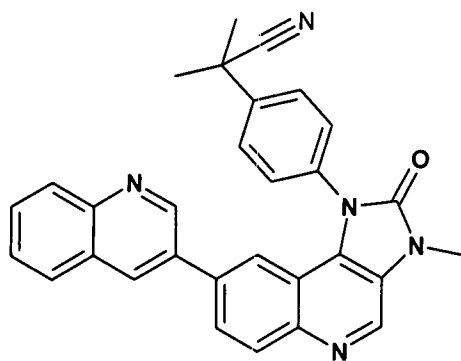
於WO 2006/122806中闡述2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈、其對脂類激酶(例如PI3-激酶)及/或PI3-激酶-相關蛋白質激酶家族(亦稱為PIKK且包括DNA-PK、ATM、ATR、hSMG-1及mTOR)之成員(例如DNA蛋白質-激酶)活性之抑制；其製備；及其用途(尤其作為抗腫瘤劑)。該化合物於其中以游離型式(參見例如實例7)及作為化學計算比為1:1之4-甲苯磺酸鹽例示。2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之合成亦作為實例1闡述於實驗部分。

現已令人吃驚地發現在特定條件下可發現2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈、其水合物及溶合物、其鹽及其鹽之水合物或溶合物之新穎特定結晶型式，該等結晶型式闡述於下文中，且具有有利的效用及性質。彼等顯示出新穎的物理性質，其在特定醫藥性質中可具有實質性差異且其可用於藥物及藥品開發中；例如用於藥物之溶解及/或製造/純化之簡化途徑中。

【發明內容】

藉助於附圖及其他幫助在下文中更詳細地闡述本發明。

本發明尤其係關於式I之2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈(化合物I)、



式I化合物之水合物或溶合物、或式I化合物之鹽、或式I化合物鹽之水合物或溶合物之基本上純的結晶型式。

在下文討論之X-射線圖中，繞射角 2θ 繪於水平軸(x-軸)而強度(計數)繪於垂直軸(y-軸)。

圖1 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式A

在該X-射線繞射圖中可在繞射角 2θ 8.4°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在7.9°及10.5°觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角 2θ 7.9°、8.4°、10.5°、10.9°、13.3°、17.9°、22.0°處。X-射線粉末數據係使用Scintag

儀器量測，Scintag儀器具有Cu K α 輻射源；步長0.020°，範圍2.00-40.00(度)，恆定掃描速率0.50度/分鐘(2 θ 值皆 \pm 0.3)。

圖2 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式B

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2 θ 6.9°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在14.2°及17.7°處觀察到具有強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2 θ 6.9°、8.7°、10.1°、14.2°、17.7°、20.5°、21.1°處。X-射線粉末數據係藉由Scintag儀器量測，Scintag儀器具有Cu K α 輻射源；步長0.020°，範圍2.00-40.00(度)，恆定掃描速率0.50度/分鐘(2 θ 值皆 \pm 0.3)。

圖3 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式C之模擬X-射線粉末圖

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2 θ 14.7°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在11.4°及18.6°處觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2 θ 6.6°、11.4°、14.7°、15.6°、18.3°、18.6°、19.8°、22.7°、24.5° (2 θ 值皆 \pm 0.3)處。

圖4 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式D

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2 θ 23.9°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在20.6°及22.1°觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2 θ 8.5°、19.9°、20.2°、20.6°、22.1°、23.9°、26.1°、27.2°處。X-射線粉末數據係藉由STOE Stadi P Combi儀器量測，STOE Stadi P Combi儀器具有Cu K α 1輻射源；狹縫4毫米/2毫米；於kapton箔間傳輸；單色：曲面鍍(111)，輻射1.54060埃，發生器：50千伏，30毫安，檢測器：線性PSD/活動的/固定 ω ；範圍1：2 θ (開始，結束，步長)=2.000，39.980，0.020；390.00

秒/步(2 θ 值皆 \pm 0.3)。

圖5 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單水合物之型式H_A

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2 θ 17.6°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在18.8°及22.5°處觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2 θ 5.6°、6.9°、8.5°、9.2°、13.8°、17.6°、18.8°、22.5°、24.0°處。X-射線粉末數據藉由呈反射幾何構型之Bruker D8 Discover GADDS量測(2 θ 值皆 \pm 0.3)。

圖6 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲磺酸鹽之型式A

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2 θ 5.7°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在5.4°及17.2°處觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2 θ 5.4°、5.7°、16.4°、17.2°、18.3°、19.0°、22.0°、23.1°、23.4°、27.5°處。X-射線粉末數據係藉由Scintag儀器量測，Scintag儀器具有Cu K α 輻射源；步長0.020°，範圍2.00-40.00(度)，掃描速率0.50度/分鐘(2 θ 值皆 \pm 0.3)。

圖7 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲磺酸鹽之型式B

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2 θ 5.8°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在17.8°及18.7°觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2 θ 5.8°、16.4°、17.2°、17.8°、18.4°、18.7°、22.1°、22.7°、23.7°處。X-射線粉末數據係藉由STOE Stadi P Combi儀器量測，STOE Stadi P Combi儀器具有Cu K α 1輻射源；狹縫4毫米/2毫米；於kapton箔間傳輸；單色：曲面鍍(111)，輻射1.54060埃，發生器：50千伏，30毫安，檢測器：線性PSD/活動的/固定 ω ；範圍1：2 θ (開始，結束，步長)=2.000，39.980，0.020；

390.00秒/步(2 θ 值皆 \pm 0.3)。

圖8 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽單水合物(以相應的單晶結構計算)之型式H_A之模擬X-射線粉末圖

化合物I單甲苯磺酸鹽單水合物之結晶學數據：

晶系	單斜
空間群	P2 ₁ /c
a, 埃	9.790(3)
b, 埃	12.431(3)
c, 埃	27.209(8)
α, β, γ	90, 92.560(16), 90
V, 埃 ³	3308.0(16)
D _{calc} , 克 公分 ⁻³	1.325
Z	4

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2 θ 6.5°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在7.8°、19.6°、23.1°及26.2°處觀察到相對強度大於50%之另外四條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2 θ 6.5°、7.8°、9.0°、11.4°、14.9°、19.3°、19.6°、23.1°、26.2°(2 θ 值皆 \pm 0.3)處。

圖9 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二水合物(以相應的單晶結構計算)之型式H_B之模擬X-射線粉末圖

化合物I單甲苯磺酸鹽二水合物之結晶學數據：

晶系	三斜
空間群	P-1
a, 埃	7.1921(2)
b, 埃	13.8439(3)
c, 埃	17.5657(4)
α, β, γ	111.203(1), 90.980(1), 96.388(1)
V, 埃 ³	1617.33(7)
D _{calc} , 克 公分 ⁻³	1.318
Z	2

在該X-射線繞射圖中可在繞射角 2θ 6.9°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在19.5°及26.6°處觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角 2θ 6.9°、10.2°、13.4°、13.8°、16.4°、16.9°、19.5°、21.1°、26.6° (2θ 值皆 ± 0.3)處。

圖10 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物(以相應的單晶結構計算)之型式S_A之模擬X-射線粉末圖

化合物I單甲苯磺酸鹽甲酸溶合物之結晶學數據：

晶系	單斜
空間群	P2 ₁ /n
a, 埃	9.4104(3)
b, 埃	12.5101(5)
c, 埃	30.3995(11)
α, β, γ	90, 92.183(2), 90
V, 埃 ³	3576.2(2)
D _{calc} , 克 公分 ⁻³	1.547
Z	4

在該X-射線繞射圖中可在繞射角 2θ 5.8° 處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在 7.6° 及 20.9° 處觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角 2θ 5.8° 、 7.9° 、 11.7° 、 13.1° 、 13.6° 、 14.5° 、 17.3° 、 20.9° 、 22.6° 、 24.5° (2θ 值皆 ± 0.3)處。

圖11 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽之型式A

化合物I二甲苯磺酸鹽之結晶學數據：

晶系	單斜
空間群	$P2_1/n$
a, 埃	10.3246(2)
b, 埃	12.0935(3)
c, 埃	31.5031(7)
α, β, γ	90, 99.416(1), 90
V, 埃 ³	3880.50(15)
D_{calc} , 克 公分 ⁻³	1.159
Z	4

在該X-射線繞射圖中可在繞射角 2θ 22.4° 處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在 21.5° 及 25.0° 處觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角 2θ 5.6° 、 7.7° 、 15.8° 、 16.8° 、 18.6° 、 19.1° 、 21.5° 、 22.4° 、 25.0° 處。X-射線粉末數據藉由Bruker D8 Advance儀器量測，Bruker D8 Advance儀器具有Cu K α 輻射源；步長 0.017° ，計數時間0.3秒，範圍2.00-40.00(度)，可變發散狹縫12毫米，VANTEC PSD檢測器(2θ 值皆 ± 0.3)。

圖12 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽三水合物(以相應的單晶結

構計算)之型式H_A之模擬X-射線粉末圖

化合物I二甲苯磺酸鹽三水合物之結晶學數據：

晶系	單斜
空間群	P2 ₁ /n
a, 埃	9.120(3)
b, 埃	12.646(4)
c, 埃	37.827(12)
α, β, γ	90, 95.565(16), 90
V, 埃 ³	4342(2)
D _{calc} , 克 公分 ⁻³	1.328
Z	4

在該X-射線繞射圖中可在繞射角 2θ 4.7°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在9.4°及12.6°處觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角 2θ 4.7°、7.4°、8.4°、9.4°、12.6°、13.7°、14.7°、18.3°、20.8°、24.1° (2θ 值皆 ± 0.3)處。

圖13 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基)-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之非晶型式

X-射線粉末數據藉由Bruker D8 Advance儀器量測，Bruker D8 Advance儀器具有Cu K α 輻射源；步長0.017°，計數時間0.3秒，範圍2.00-40.00(度)，可變發散狹縫12毫米，VANTEC PSD檢測器。

圖14 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基)-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽非晶型式之拉曼(Raman)光譜

樣品之拉曼光譜藉由具有1064奈米雷射激發源之色散拉曼光譜儀(Bruker RFS 100)量測。光譜中顯著的波段以波數的倒數(公分⁻¹)表

示。

圖15 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽非晶型式之FT-IR光譜

樣品之紅外吸收光譜可藉由傅立葉轉換紅外顯微鏡(Bruker Vertex 70)得到。光譜中顯著的波段以波數的倒數(公分⁻¹)表示。

圖16 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物單水合物(以相應的單晶結構計算)之型式S_C之模擬X-射線粉末圖

化合物I單甲苯磺酸鹽甲酸溶合物單水合物之結晶學數據：

晶系	單斜
空間群	P2 ₁ /n
a, 埃	9.304(3)
b, 埃	12.421(4)
c, 埃	31.500(10)
α, β, γ	90, 91.571(18), 90
V, 埃 ³	3639(2)
D _{calc} , 克 公分 ⁻³	1.372
Z	4

在該X-射線繞射圖中可在繞射角2θ 5.6°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在20.7°及22.2°觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角2θ 5.6°、7.6°、12.9°、13.3°、14.3°、20.7°、22.2°、24.5°、25.2°、26.2°、29.3(2θ值皆±0.3)處。

圖17 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二乙酸溶合物(以相應的單晶結構計算)之型式S_B之模擬X-射線粉末圖

化合物I單甲苯磺酸鹽乙酸溶合物之結晶學數據：

晶系	單斜
空間群	P2 ₁ /n
a, 埃	9.590(2)
b, 埃	12.372(3)
c, 埃	31.220(8)
α, β, γ	90, 91.487(11), 90
V, 埃 ³	3702.9(15)
D _{calc} , 克 公分 ⁻³	1.367
Z	4

在該X-射線繞射圖中可在繞射角 2θ 5.7°處觀察到具有相對強度100%之最強線。可在7.7°及22.3°觀察到相對強度大於10%之另外兩條線。更廣泛而言，該型式之特徵在於繞射峰在繞射角 2θ 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° (2θ 值皆 ± 0.3)處。

術語「基本上純的」在本發明中應理解為尤其意指至少90重量%、較佳至少95重量%、及最佳至少99重量%之式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物之晶體存在於根據本發明之特定結晶型式中。

根據本發明之術語「固態型式」包括結晶型式及非晶型式。較佳固態型式係結晶型式。

當闡述式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物展示出基本上如於附圖中之一者中所示之X-射線繞射圖時，術語「基本上」意指在附圖所示之圖中之至少主要線(即與圖中最強線相比具有大於20%、尤其大於30%之相對線強度之彼等)必須存在。

在一較佳實施例中，式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽

之水合物或溶合物之結晶型式展示出基本上如於附圖中之一者中所示之X-射線繞射圖。

可如實例中所闡述而得到之式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式特別佳。

可以得到式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物之不同結晶型式的優點中之一係結晶時不同的結晶型式易併入不同的雜質，即併入結晶型式AA中之雜質不一定亦併入結晶型式BB或結晶型式CC中。換言之，連續製備同種材料之不同結晶型式可提高最後所獲得物質之純度。此外，不同結晶型式顯示不同的物理性質，諸如熔點、吸濕性、溶解度、流動性或熱力學穩定性等，因此，不同結晶型式可允許選擇最適合於某種用途或態樣的型式，例如用作藥物製造過程中之中間體或用於像錠劑、膠囊、軟膏或溶液等不同的投與型式中。

式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽及其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式具有很有價值的藥理特性且可(例如)用於治療由PI3激酶活化介導之病症，例如增生性、炎症性或過敏性病況、或通常伴隨移植發生之病症。

式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽及其鹽之水合物或溶合物之固態(非晶或結晶，較佳係結晶)型式較佳可用於治療選自下列之增生性疾病：良性或惡性腫瘤，腦、腎、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰腺、肺、陰道或甲狀腺之癌瘤，肉瘤、惡性膠質瘤、多發性骨髓瘤或腸胃癌，尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤或頸部及頭部之腫瘤，表皮過度增生，乾癬，前列腺增生，贅瘤，上皮性贅瘤，淋巴瘤，乳腺癌或白血病。其他的疾病包括Cowden症候群、Lhermitte-Dudos病及Bannayan-Zonana症候群或PI3K/PKB路徑異常活化之疾病。

本發明尤其係關於2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲磺酸鹽之型式A，其係用於治療本文所提到之該等疾病中之一者或用於製備用於治療其之藥劑。

本發明亦關於一種用於治療承受該等疾病之溫血動物之方法，其中將一定量可有效對抗所涉及疾病，特別係一具有抗增生效力之量之式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式投與需要此治療之溫血動物。此外本發明關於式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽及其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式用於製備醫藥組合物之用途，其中該等醫藥組合物係用於治療人類或動物身體，尤其用於治療增生性疾病，例如良性或惡性腫瘤，腦、腎、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃癌、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰腺、肺、陰道或甲狀腺之癌瘤，肉瘤、惡性膠質瘤、多發性骨髓瘤或腸胃癌，尤其係結腸癌或結腸直腸腺瘤或頸部及頭部之腫瘤，表皮過度增生，乾癬，前列腺增生，贅瘤，上皮性贅瘤，淋巴瘤，乳腺癌或白血病。

本文所述式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式可用於製備穩定的醫藥劑型。因此，本發明亦係關於醫藥製劑，其包括一定量、尤其用於預防或治療本文所提到疾病中之一者之有效治療劑量之式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式連同醫藥上可接受的載劑，其中該等載劑係適於外用、經腸(例如經口或經直腸)、或非經腸投與且可為無機的或有機的及係固體或液體。

本發明醫藥製劑(其若需要可進一步包括藥理活性物質)係以本身已知之方式製備，例如藉由常規混合、造粒、塗佈、溶解或凍乾等方法，且包括約1%至100%、尤其約1%至約20%中之一種或多種活性物

質。

本發明亦係關於一種用於製備醫藥組合物之方法，其包括將式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽或其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式連同至少一種醫藥上可接受載劑或稀釋劑相混合。

術語「醫藥組合物」意欲涵蓋一種產品，其包括一或多種活性成份、組成載劑之醫藥上可接受之賦形劑，及任一可直接或間接由該等成份中任兩種或多種之組合、錯合或凝聚而產生、或由該等成份中一種或多種之解離而產生、或由該等成份中一種或多種之其他類型反應或相互作用而產生之產物。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋任何藉由混合活性成份、視情況另外的一種或多種活性成份及醫藥上可接受之賦形劑而製得之組合物。

術語「賦形劑」意指非活性成份之醫藥產品組份，例如填充劑、稀釋劑及載劑。用於製備醫藥組合物之賦形劑通常較佳係安全、無毒且在生物學或其他方面係合宜的，且對於獸醫應用及人類醫藥應用係可接受的。說明書及申請專利範圍中所用「醫藥上可接受的賦形劑」包括一種或一種以上該賦形劑。

「治療有效劑量」意指當投予用於治療或預防疾病時，化合物足以實現治療或預防該疾病之劑量。該「治療有效劑量」將端視該化合物、該疾病及其嚴重程度以及待治療患者之年齡、體重等情況而不同。

本發明亦係關於一種用於製備式I化合物、其水合物或溶合物、其鹽及其鹽之水合物或溶合物之固態(較佳係結晶)型式之方法。晶體形成之精確條件現在可由經驗決定，且多種方法係適合用於實施，包括闡釋於實例3至17中之結晶條件。

結晶誘導條件通常涉及使用適合的結晶誘導溶劑，例如第三丁基甲基醚(TBME)、甲醇、乙醇、異丙醇或水或其混合物。適宜地，通常在至少10°C之溫度下將非晶化合物溶於該溶劑中。該溶液可藉由在溶

劑中溶解任一種或多種該化合物及其溶合物(例如水合物、甲醇合物、乙醇合物、異丙醇合物、或甲酸合物)之非晶型式而產生。然後可藉由自溶液轉化而形成晶體，結晶係在介於約0°C與溶劑沸點之間之溫度下發生。溶解與結晶可以各種常規方法實施。例如，非晶化合物可溶於一種溶劑或多種溶劑之混合物中，該化合物在高溫下係易溶於其中，但在低溫下僅微溶於其中。在高溫下溶解後係實施冷卻，在此過程中所期望晶體係自溶液中結晶出。冷卻及再加熱的步驟可實施多次，例如至少一次、至少兩次、至少三次、至少5次。該冷卻及再加熱之溫度係例如至少5°C、至少10°C或至少15°C。該冷卻/加熱循環之低溫可(例如)低於15°C、低於10°C、低於5°C或低於0°C，而高溫可(例如)至少15°C、至少20°C、至少25°C或至少30°C。

亦可使用包括一種良好溶劑(化合物易溶解於其中，較佳地在30°C下以至少1重量%之量)及一種不良溶劑(化合物微溶於其中，較佳地在30°C下以不多於約0.01重量%之量)之混合溶劑，只要在低溫(一般至少約0°C)下使用所選溶劑混合物可自該混合物結晶。

另一選擇為，可利用晶體在不同溶劑中之溶解度差異。例如，可將非晶化合物溶於其高度溶解於其中之良好溶劑中，例如在約30°C下以至少1重量%之量溶解於其中之溶劑，且該溶液隨後與一其極微溶於其中之不良溶劑相混合，例如於約30°C下以不超過約0.01重量%之量溶解於其中之溶劑。因此，可將化合物溶於良好溶劑之溶液加至不良溶劑中，同時通常保持在超過約0°C之溫度下，或者可將不良溶劑加至化合物溶於良好溶劑之溶液中，同時亦通常保持在超過約0°C之溫度下。良好溶劑之實例可包括低碳醇(例如甲醇、乙醇及異丙醇)、甲酸、乙酸或丙酮。不良溶劑之實例係(例如)水。較佳地，在約0°C至約40°C之範圍內之溫度下達成結晶。

在本發明方法之另一實施例中，固態非晶化合物在通常至少約

0°C之溫度下懸浮於溶劑中，而該化合物在彼溫度下係不完全溶解，較佳僅微溶於該溶劑中。得到一懸浮液，其中固體顆粒係分散的且在溶劑中保持不完全溶解。較佳地，藉由攪動，例如藉由振搖或攪拌使固體保持在懸浮狀態。將該懸浮液保持在通常約0°C或更高之溫度下以實現該起始固體轉化成晶體。懸浮於適合溶劑中之非晶固態化合物可為溶合物，例如水合物、甲醇合物、乙醇合物、乙酸合物或甲酸合物。非晶粉末可藉由乾燥溶合物得到。

較佳可在溶液中添加結晶物質之「晶種」以誘導結晶。

根據本發明之一較佳實施例，式I、其水合物或溶合物、其鹽及其鹽之水合物或溶合物之結晶型式具有高結晶度。本文中結晶型式之定義為具有「高結晶度」或係「結晶純的」，此時其含有最多約0.5% (w/w)(例如最多約0.1% (w/w))之其他型式。因此，例如「結晶純的型式AA」包括約0.5% (w/w)或更少(例如約0.1% (w/w)或更少)之型式BB及/或另一結晶型式。對於非晶型式之含量，「結晶純的」型式包括少於約5%之非晶型式或低於檢測限之量(即不能檢測之量)之非晶型式。

【圖式簡單說明】

圖1 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式A

圖2 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式B

圖3 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式C之模擬X-射線粉末圖

圖4 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式D

圖5 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單水合物之型式H_A

圖6 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之型式A

圖7 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之型式B

圖8 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽單水合物(以相應的單晶結構計算)之型式H_A之模擬X-射線粉末圖

圖9 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二水合物(以相應的單晶結構計算)之型式H_B之模擬X-射線粉末圖

圖10 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物(以相應的單晶結構計算)之型式S_A之模擬X-射線粉末圖

圖11 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽之型式A

圖12 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽三水合物(以相應的單晶結構計算)之型式H_A之模擬X-射線粉末圖

圖13 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之非晶型式

圖14 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽非晶型式之拉曼(Raman)光譜

圖15 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽非晶型式之FT-IR光譜

圖16 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并

[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物單水合物(以相應的單晶結構計算)之型式 S_C 之模擬X-射線粉末圖

圖17 2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二乙酸溶合物(以相應的單晶結構計算)之型式 S_B 之模擬X-射線粉末圖

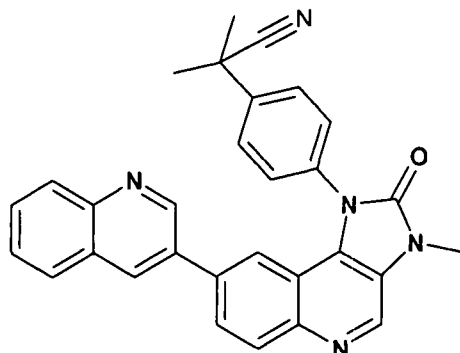
【實施方式】

下列實例對本發明進行說明而非限制其範圍。溫度以攝氏溫度($^{\circ}C$)表示。

實例

實例1

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈



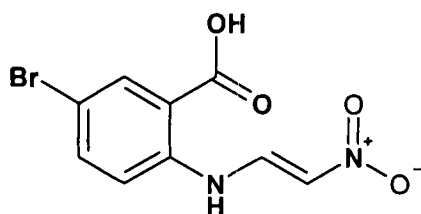
將45.0克起始2-[4-(8-溴-3-甲基-2-酮-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]2-甲基-丙腈連同於445毫升N,N-二甲基甲醯胺中之2.25克二氯化雙三苯基磷鈹一起置於適宜的實驗室用玻璃反應器中。將該混合物加熱至 $95^{\circ}C$ 且然後加入22.2克3-喹啉酮酸溶於225毫升DMF、300毫升 H_2O 混合物中之溶液及60克 $KHCO_3$ 。將該混合物在 $95^{\circ}C$ 下加熱2小時。然後加入1080毫升 H_2O 。沈澱出產物2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈。將該混合物在1.5小時內冷卻至0至 $5^{\circ}C$ 。在彼溫度下攪拌2小時後過濾出粗產物並

用300毫升H₂O清洗。在真空及60°C下乾燥該產物18小時以獲得粗產物。

在60°C下將40克該粗產物溶解於200毫升甲酸中。加入8克活性炭及Smopex 234。在60°C下攪拌該混合物1小時，過濾出炭，用80毫升甲酸清洗殘餘物且然後在真空中蒸餾出175毫升甲酸。然後加入320毫升甲醇並將該混合物在回流條件下加熱3小時。純化產物自反應混合物中沈澱出。在1小時內將混合物冷卻至0至5°C，然後在該溫度下攪拌2小時，最終過濾出並用80毫升冷甲醇清洗。再次重複該重結晶程序。最終在真空及60°C下乾燥該兩次重結晶物質以得到純化的2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈。

實例 1a

5-溴-2-(2-硝基-乙烯基胺基)-苯甲酸

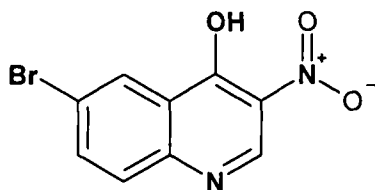


將於H₂O-HCl (37%) (10:1)中之25克(16毫莫耳)2-胺基-5-溴-苯甲酸(Fluka, Buchs, Switzerland)之懸浮液攪拌8小時，然後過濾(溶液A)。將8.17克(255毫莫耳)硝基甲烷(Fluka, Buchs, Switzerland)經10分鐘加入至冰浴冷卻的35克冰與15.3克(382毫莫耳)NaOH之混合物中。在0°C下攪拌1小時及室溫下攪拌1小時後，在0°C下將該溶液添加至28克冰及42毫升HCl (37%)中(溶液B)。合併溶液A及B及在室溫下攪拌該反應混合物18小時。過濾出黃色沈澱，用H₂O清洗並在真空及40°C下乾燥以得到標題化合物。ES-MS: 287, 289 (M+H)⁺, Br圖；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)。

實例1b

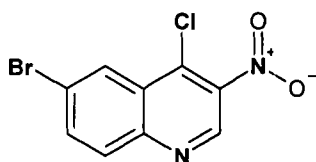
6-溴-3-硝基-喹啉-4-醇



將存在於129毫升(152毫莫耳)乙酸酐中之29克(101毫莫耳)5-溴-2-(2-硝基-乙烯基胺基)-苯甲酸(實例1a)及11.9克(121毫莫耳)乙酸鉀在120°C下攪拌1.5小時。過濾出沈澱並用乙酸清洗直至濾液無色，然後用H₂O清洗並在真空下乾燥以得到標題化合物。ES-MS: 269, 271 (M+H)⁺, Br圖；分析性HPLC: t_{ret} =2.70分鐘(Grad 1)。

實例1c

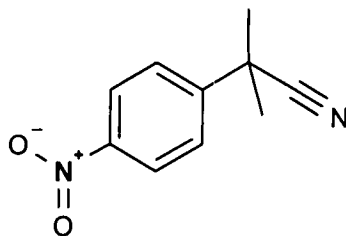
6-溴-4-氯-3-硝基-喹啉



在120°C下將存在於150毫升(1.63莫耳)POCl₃中之20克(74.3毫莫耳)6-溴-3-硝基-喹啉-4-醇(實例1b)攪拌45分鐘。將該混合物冷卻至室溫並緩慢地注入冰水中。過濾出沈澱，用冰冷水清洗，並溶解於CH₂Cl₂中。用冷鹽水清洗有機相，並丟棄水相。經MgSO₄乾燥後，蒸乾有機溶劑以得到標題化合物。¹H NMR (CDCl₃): δ 9.20/s (1H), 8.54/d (1H), 8.04/d (1H), 7.96/dd (1H)；分析性HPLC: t_{ret} =4.32分鐘(Grad 1)。

實例1d

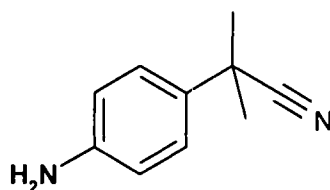
2-甲基-2-(4-硝基-苯基)-丙腈



將溶於125毫升水中之10克(250毫莫耳)NaOH加入至溶於125毫升CH₂Cl₂中之15克(92.5毫莫耳)(4-硝基-苯基)-乙腈(Fluka, Buchs, Switzerland)、1.64毫克(5.09毫莫耳)四丁基溴化銨(Fluka, Buchs, Switzerland)及43.3克(305毫莫耳)碘甲烷中。於室溫下攪拌該反應混合物20小時。在此之後，分離有機層，經MgSO₄乾燥並蒸乾。將殘餘物溶解於二乙醚中並用黑炭處理30分鐘，經Celite過濾並在真空中蒸發以得到淺黃色固體狀標題化合物。分析性HPLC: t_{ret} =3.60分鐘(Grad 1)。

實例 1e

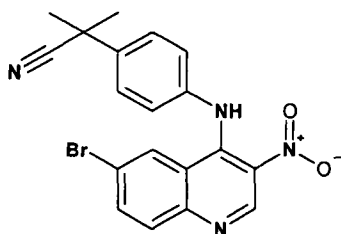
(2-(4-胺基-苯基)-2-甲基-丙腈



在1.1巴H₂及室溫下將16克(84.1毫莫耳)2-甲基-2-(4-硝基-苯基)-丙腈(實例1d)及4.16克拉尼鎳(Raney-Ni)於160毫升THF-MeOH (1:1)中放置12小時。反應完成後，過濾出觸媒並蒸乾濾液。藉由在矽膠上急驟層析(己烷-EtOAc: 3:1至1:2)純化殘餘物以得到油狀標題化合物。ES-MS: 161 (M+H)⁺；分析性HPLC: t_{ret} =2.13分鐘(Grad 1)。

實例 1f

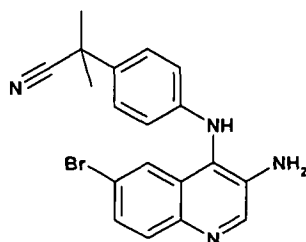
2-[4-(6-溴-3-硝基-喹啉-4-基胺基)-苯基]-2-甲基-丙腈



將18克(62.6毫莫耳)6-溴-4-氨基-3-硝基-喹啉(實例1c)及11克(68.9毫莫耳)(2-(4-氨基-苯基)-2-甲基-丙腈(實例1e)溶解於350毫升乙酸中並攪拌2小時。在此之後，加入水並過濾出黃色沈澱且用H₂O清洗。將固體溶解於EtOAc-THF (1:1)中，用飽和NaHCO₃水溶液清洗並經MgSO₄乾燥。將有機相蒸乾以得到黃色固體狀標題化合物。ES-MS: 411, 413 (M⁺H)⁺, Br圖；分析性HPLC: t_{ret}=3.69分鐘(Grad 1)。

實例1g

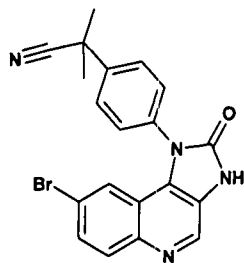
2-[4-(3-氨基-6-溴-喹啉-4-基氨基)-苯基]-2-甲基-丙腈



在1.1巴H₂及8.35克拉尼鎳存在下將24克(58.4毫莫耳)2-[4-(6-溴-3-硝基-喹啉-4-基氨基)-苯基]-2-甲基-丙腈(實例1e)於300毫升MeOH-THF (1:1)中放置1小時。反應完成後，過濾出觸媒並蒸乾濾液以得到黃色泡沫狀標題化合物。ES-MS: 381, 383 (M⁺H)⁺, Br圖；分析性HPLC: t_{ret}=3.21分鐘(Grad 1)。

實例1h

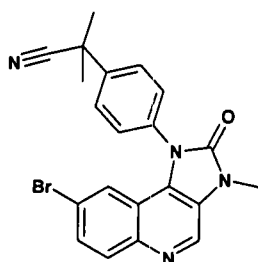
2-[4-(8-溴-2-酮-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-2-甲基-丙腈



在 0°C 下於冰浴中將溶於 120 毫升 CH_2Cl_2 中之 5 克 (13.1 毫莫耳) 2-[4-(3-氨基-6-溴-喹啉-4-基)-苯基]-2-甲基-丙腈 (實例 1g) 及 1.59 克 (15.7 毫莫耳) 三乙胺之溶液經 40 分鐘加入至溶於 80 毫升 CH_2Cl_2 中之 2.85 克 (14.4 毫莫耳) 氯甲酸三氯甲酯 (Fluka, Buchs, Switzerland) 之溶液中。在此溫度下攪拌該反應混合物 20 分鐘，然後用飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應，攪拌 5 分鐘並用 CH_2Cl_2 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並在真空中蒸發，以得到褐色固體狀粗製標題化合物。ES-MS: 407, 409 ($\text{M}+\text{H}^+$), Br 圖；分析性 HPLC: $t_{\text{ret}}=3.05$ 分鐘 (Grad 1)。

實例 1i

2-[4-(8-溴-3-甲基-2-酮-2,3-二氫-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基)-苯基]-2-甲基-丙腈



將溶於 85 毫升 H_2O 中 508 毫克 (12.7 毫莫耳) NaOH (Fluka, Buchs, Switzerland) 之溶液加入至溶於 170 毫升 CH_2Cl_2 中之 3.45 克 (8.47 毫莫耳) 2-[4-(8-溴-2-酮-2,3-二氫-咪唑并 [4,5-c] 喹啉-1-基)-苯基]-2-甲基-丙腈 (實例 1h) · 1.8 克 (12.7 毫莫耳) 碘甲烷 (Fluka, Buchs, Switzerland) 及 273 毫克 (0.847 毫莫耳) 四丁基溴化銨 (Fluka, Buchs, Switzerland) 之溶液中。將該反應混合物攪拌 2 天並加入 900 毫克 (6.35 毫莫耳) 碘甲烷及於 5

毫升H₂O中之254毫克(6.35毫莫耳)NaOH。於室溫下攪拌該反應混合物1天。在此之後，用H₂O中止反應並用CH₂Cl₂ (2×)萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中蒸發以得到淺褐色固體狀標題化合物。ES-MS: 421, 423 (M+H)⁺, Br圖；分析性HPLC: t_{ret}=3.15分鐘(Grad 1)。

實例2

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈對甲苯磺酸鹽

將26.5克2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈連同55毫升甲酸置入一玻璃反應器中。將該混合物加熱至60°C以得到澄清溶液。透明過濾該溶液並用36毫升甲酸清洗。然後蒸餾出甲酸直至剩餘溶液體積為55毫升。然後在50°C下加入溶於228毫升丙酮中之11.3克對甲苯磺酸溶液，接著在30分鐘內加入另外的822毫升丙酮。鹽自該反應混合物中沈澱出。在2小時內將該混合物冷卻至0°C，在此溫度下攪拌3小時，然後過濾並用84毫升丙酮清洗。在60°C下於真空中乾燥產物18小時以得到29.8克(82.4%)2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈對甲苯磺酸鹽(結晶型式A)。

本發明之結晶型式係依照以下實例合成的，該等實例係說明性的而非限定本發明之範圍。

實例3：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈型式A之製備

化合物I之型式A可以下列方法製備：在50°C下將241克游離鹼溶解於2.4升乙酸中。透明過濾該溶液，用250毫升乙酸清洗且然後在50°C下加入7.2升水。該游離鹼開始沈澱。將該混合物在1小時內冷卻至

25°C，然後過濾並用10升H₂O清洗。然後在真空中及50°C下過夜乾燥該游離鹼以得到204克游離鹼。

實例4：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈型式B之製備

將0.47克游離鹼(化合物I)連同2毫升甲酸置於一反應器中。將該混合物加熱至60°C以得到一澄清溶液。然後加入5.2毫升甲醇。在65°C下將該混合物加熱2小時。化合物I開始沈澱(在該等條件下甲酸酯化為相應的甲酯)。將該混合物冷卻至室溫並在室溫下再攪拌2小時。然後過濾沈澱，用2毫升甲醇清洗並在真空中及60°C下乾燥17小時以得到化合物I之型式B。

實例5：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈型式C之製備

在不同溶劑中平衡後(在25°C下使約20毫克樣品及0.5毫升溶劑平衡24小時(伴隨攪動)來實施漿液試驗)化合物I可改變其多晶型式。在甲醇、甲醇/水、DMF、乙醇、乙酸乙酯及THF中可觀察到新穎型式C。

將化合物I(0.94克)加至14毫升乙醇中並加熱至62°C。然後加入3毫升甲酸以得到澄清溶液。在62°C下將該混合物攪拌2小時，藉此該游離鹼開始沈澱。將該混合物冷卻至室溫，並在室溫下攪拌2.5小時且然後過濾。然後用5毫升冰冷乙醇清洗濾餅且然後在真空及60°C下乾燥過夜，以得到化合物I之型式C。

或者在60°C下將化合物I溶解於甲酸中，透明過濾且然後加入甲醇。在65°C下攪拌2小時後，將該混合物冷卻至室溫，過濾鹽並用冰冷甲醇清洗以得到化合物I之型式C。

實例6：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈型式D之製備

在不同溶劑中平衡後(在25°C下使約20毫克樣品及0.5毫升溶劑平衡24小時(伴隨攪動)來實施漿液試驗)化合物I可改變其多晶型式。在作為溶劑之異丙醇中可觀察到新穎型式D。

實例7：**2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單水合物型式H_A之製備**

於藉由在室溫下自DMF溶液中緩慢蒸發溶劑而結晶後獲得該化合物。

實例8：**2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽型式A之製備**

在56°C下將2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈(式I化合物)溶於甲酸中並透明過濾所得溶液。然後濃縮濾液並在30分鐘內加入溶於丙酮中之對甲苯磺酸(1.05當量)溶液。在加入25%及50%體積後，在該混合物中加入晶種以引發結晶。加入另外一定量的丙酮並將該懸浮液冷卻至0°C。藉由離心收集結晶產物(化合物I單甲苯磺酸鹽之型式A)並在60°C及真空下乾燥。

實例9：**2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽型式B之製備**

可在高於70°C之溫度下觀察到根據實例8製備之型式A相轉換成另外命名為型式B之另一結晶型式(此亦可在相應的DSC中檢測到)。藉由DSC試驗發現該轉換係可逆的。型式A及型式B具有互變關係。

實例10：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽單水合物型式H_A之製備

化合物I二甲苯磺酸鹽之乙醇/丙酮(1:1)飽和溶液可用於25°C緩慢溶劑蒸發試驗中。可觀察到化合物I單甲苯磺酸鹽單水合物單晶(型式H_A)之形成且可計算該單晶結構。

實例11：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二水合物型式H_B之製備

藉由在25°C下將化合物I二甲苯磺酸鹽於水中平衡(三天時間後)之平衡試驗可觀察到單晶之形成。可測定及計算該晶體結構係化合物I單甲苯磺酸鹽二水合物(型式H_B)。

實例12：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物型式S_A之製備

可藉由X-射線繞射測定化合物I單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物之單晶結構(變體S_A)。適合的單晶可藉由冷卻至室溫後在50°C下於丙酮/甲酸(1:1 (v/v))溶劑混合物中平衡化合物I單甲苯磺酸鹽得到。該鹽之化學計算比經測定為1:1.7(化合物I對甲苯磺酸鹽/甲酸)。已計算出該化學計算比為1:1.7，但當一個溶合物分子失序時，化學計算比似乎可能為1:2。由於甲酸可能離開結構，可觀察到化學計算比低於1:2。

實例13：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽型式A之製備

當用對甲苯磺酸(1.25當量)之丙酮溶液處理化合物I之甲酸溶液時，可分離出化合物I之二甲苯磺酸鹽，其為過濾出單甲苯磺酸鹽後自

母液中結晶出之第二種產物。

化合物I二甲苯磺酸鹽具有0.4%之初始乾燥減重(最高140°C)。DSC數據顯示熔點約262°C，熔化焓約93焦/克。

實例14：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽三水合物型式H_A之製備

可觀察到化合物I二甲苯磺酸鹽三水合物型式(變體H_A)自化合物I二甲苯磺酸鹽之二氫甲烷/甲醇(1:1 (v/v))混合物飽和溶液中形成且可發現單晶。

實例15：

非晶2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之製備

可藉由噴霧乾燥化合物I單甲苯磺酸鹽之漿液來生產非晶物質。在約128°C下可藉由DSC觀察到玻璃化轉變(T_g)。在約175°C下重結晶後，該物質在約279°C下熔化，熔化焓約65焦/克。

實例16：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物單水合物型式S_C之製備

可藉由X-射線繞射測定化合物I單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物單水合物之單晶結構(變體S_C)。適合的單晶可藉由冷卻至室溫後在50°C之甲基異丁酮/甲酸(1:1 (v/v))溶劑混合物中平衡化合物I單甲苯磺酸鹽得到。

實例17：

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二乙酸溶合物型式S_B之製備

可藉由X-射線繞射測定化合物I單甲苯磺酸鹽二乙酸溶合物之單

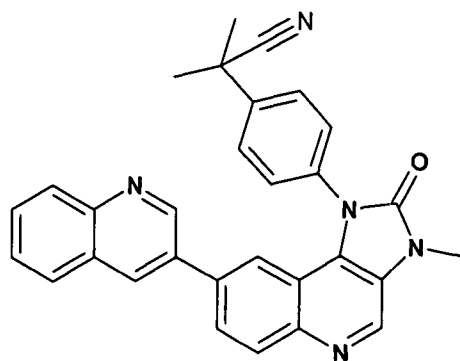
晶結構(變體Sc)。適合的單晶可藉由冷卻至室溫後在50°C之甲基異丁酮/乙酸(1:1 (v/v))溶劑混合物中平衡化合物I單甲苯磺酸鹽得到。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物之結晶型式，



(I)，

或式I化合物之水合物或溶劑合物，或式I化合物之鹽類，或式I化合物之鹽類之水合物或溶劑合物，其中該結晶型式係選自式I化合物之結晶型式A、B、C或D；或式I化合物之單水合物之結晶型式H_A；或式I化合物之單甲苯磺酸鹽之結晶型式B；或式I化合物之單甲苯磺酸鹽單水合物之結晶型式H_A；或式I化合物之單甲苯磺酸鹽二水合物之結晶型式H_B；或式I化合物之單甲苯磺酸鹽二甲酸溶劑合物之結晶型式S_A；或式I化合物之二甲苯磺酸鹽之結晶型式A；或式I化合物之二甲苯磺酸鹽之結晶型式；或式I化合物之二甲苯磺酸鹽三水合物之結晶型式H_A；或式I化合物之單甲苯磺酸鹽二甲酸溶劑合物單水合物之結晶型式S_C；或式I化合物之單甲苯磺酸鹽二乙酸溶劑合物之結晶型式S_B。

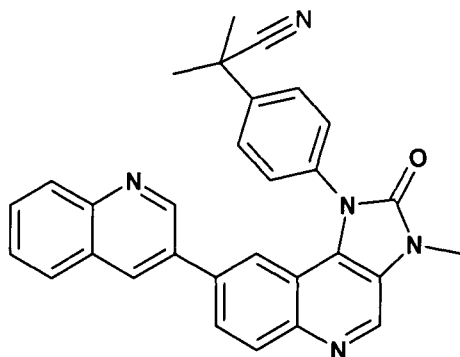
2. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其中該化合物係呈結晶型式A，其特徵在於其在繞射角 2θ 之 $7.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $8.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 及 $10.5^\circ \pm 0.3^\circ$ 處具有繞射峰；呈結晶型式B，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $6.9^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.3^\circ$ 及 $17.7^\circ \pm 0.3^\circ$ 處具有繞射峰；呈結晶型式C，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $11.4^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $14.7^\circ \pm 0.3^\circ$ 及 $18.6^\circ \pm 0.3^\circ$ 處具有繞射峰；或呈結晶型式D，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $20.6^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $22.1^\circ \pm 0.3^\circ$

及 $23.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。

3. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之單水合物之結晶型式 H_A ，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $17.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $22.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。
4. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之單甲苯磺酸鹽之結晶型式B，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $5.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $18.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。
5. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之單甲苯磺酸鹽單水合物之結晶型式 H_A ，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $6.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $7.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $23.1^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $26.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。
6. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之單甲苯磺酸鹽二水合物之結晶型式 H_B ，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $6.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $26.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。
7. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之單甲苯磺酸鹽二甲酸溶劑合物之結晶型式 S_A ，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $5.8^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $7.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $20.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。
8. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之二甲苯磺酸鹽之結晶型式A，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $21.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $25.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。
9. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之二甲苯磺酸鹽三水合物之結晶型式 H_A ，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $4.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $9.4^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $12.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞射峰。
10. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之單甲苯磺酸鹽二甲酸溶劑合物單水合物之結晶型式 S_C ，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $5.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及 $22.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 處具有繞

射峰。

11. 如請求項1之式I化合物之結晶型式，其係式I化合物之單甲苯磺酸鹽二乙酸溶劑合物之結晶型式 S_B ，其在X射線繞射圖中在繞射角 2θ 之 $5.7^\circ \pm 0.3^\circ$ 、 $7.7^\circ \pm 0.3^\circ$ 及 $22.3^\circ \pm 0.3^\circ$ 處具有繞射峰。
12. 一種非晶形之式I化合物之單甲苯磺酸鹽，



(I)。

13. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至11中任一項之式I化合物之結晶型式，及視情況至少一種醫藥上可接受的載劑。
14. 一種醫藥組合物，其包括如請求項12之非晶形之式I化合物之單甲苯磺酸鹽，及視情況至少一種醫藥上可接受的載劑。
15. 一種如請求項1至11中任一項之式I化合物之用途，其係用於製備治療選自下列之增生性疾病之藥物：良性或惡性腫瘤，腦、腎、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃癌、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰腺、肺、陰道或甲狀腺之癌瘤，肉瘤，惡性膠質瘤，多發性骨髓瘤或腸胃癌，或頸部及頭部之腫瘤，表皮過度增生，乾癬，前列腺增生，贅瘤，上皮性贅瘤，淋巴瘤，乳腺癌，白血病，Cowden症候群，Lhermitte-Duclos病，Bannayan-Zonana症候群，及PI3K/PKB路徑異常活化之疾病。
16. 如請求項15之用途，其中該藥物係用來治療結腸癌或結腸直腸腺瘤。
17. 一種如請求項12之非晶形之式I化合物之單甲苯磺酸鹽之用途，其係用於製備治療選自下列之增生性疾病之藥物：良性或惡性腫

瘤，腦、腎、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰腺、肺、陰道或甲狀腺之癌瘤，肉瘤，惡性膠質瘤，多發性骨髓瘤或腸胃癌，或頸部及頭部之腫瘤，表皮過度增生，乾癬，前列腺增生，贅瘤，上皮性贅瘤，淋巴瘤，乳腺癌，白血病，Cowden症候群，Lhermitte-Duclos病，Bannayan-Zonana症候群，及PI3K/PKB路徑異常活化之疾病。

18. 如請求項17之用途，其中該藥物係用來治療結腸癌或結腸直腸腺瘤。

圖式

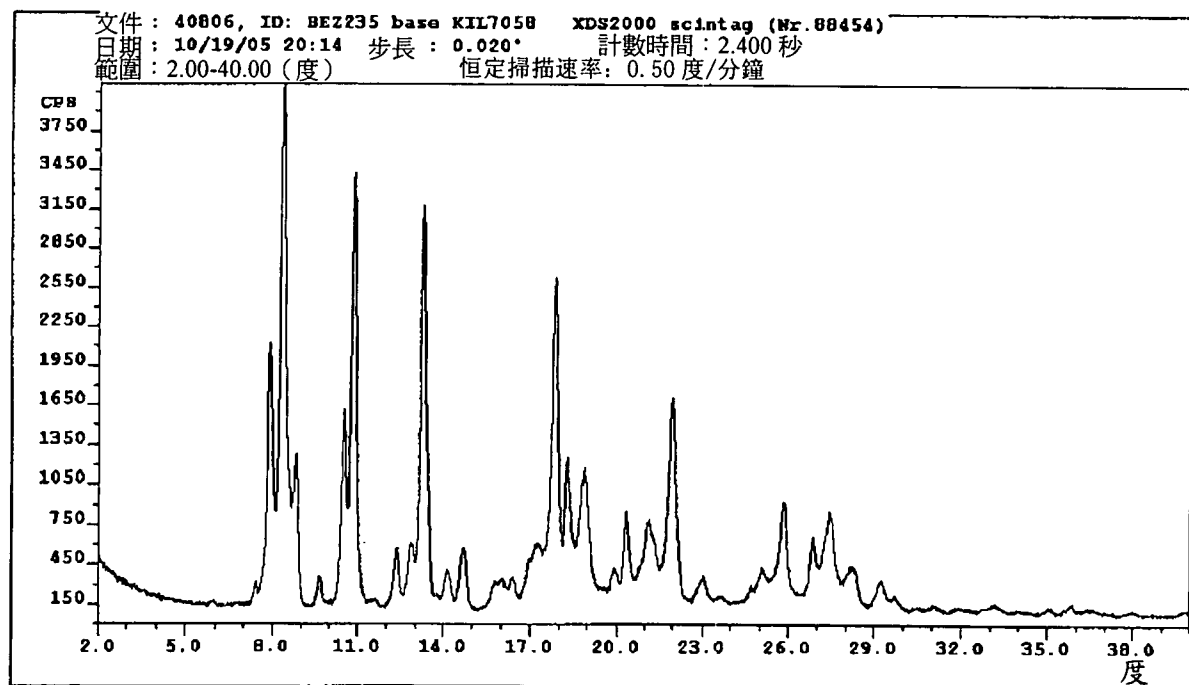
2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式A

圖1

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式B

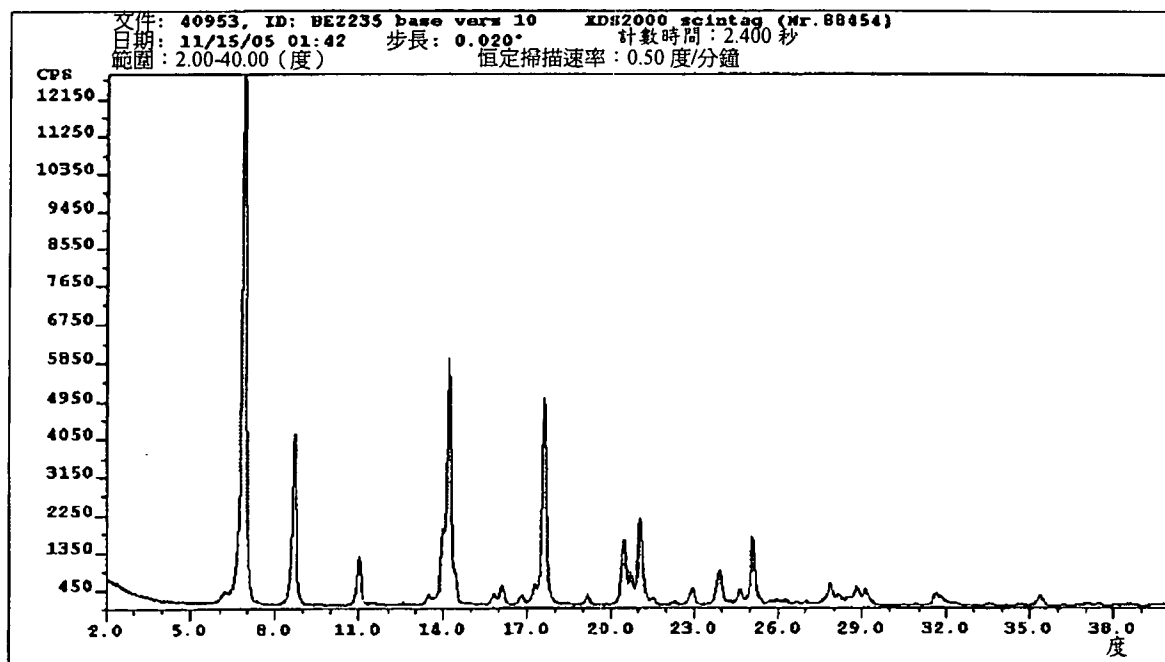


圖2

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式C

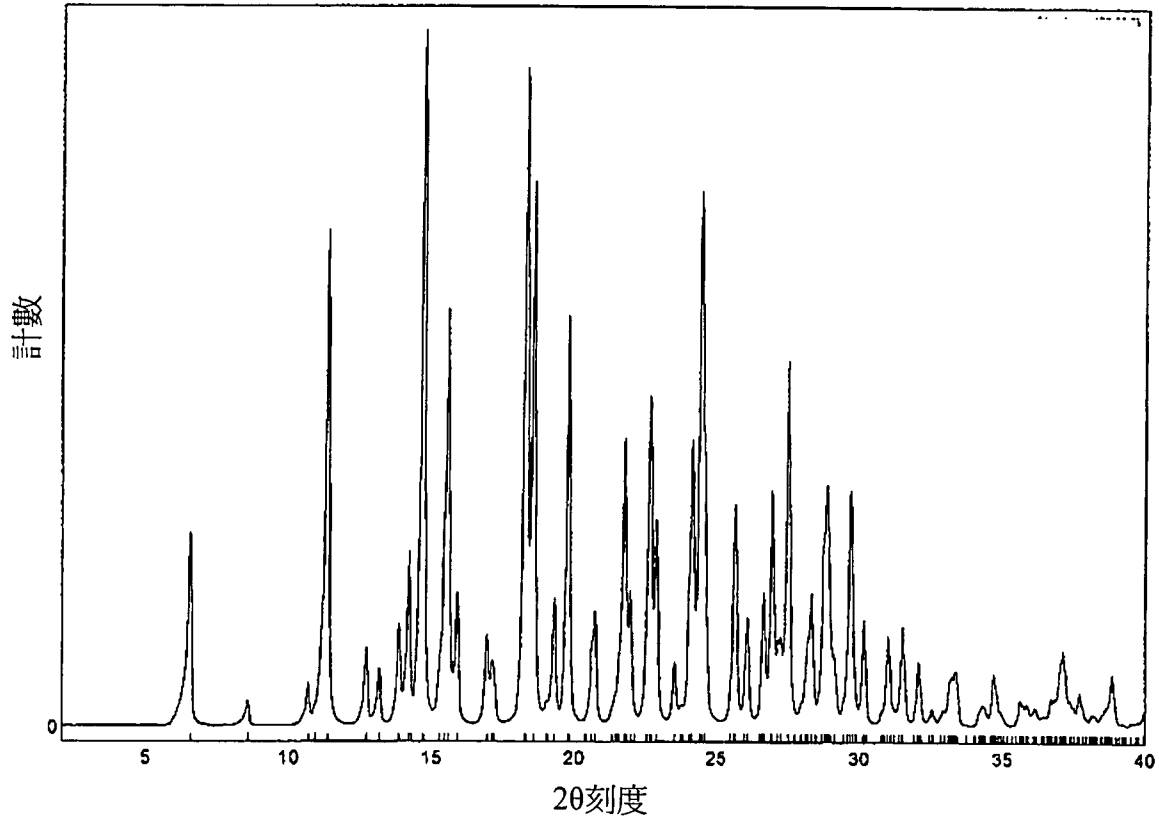


圖3

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈之型式D

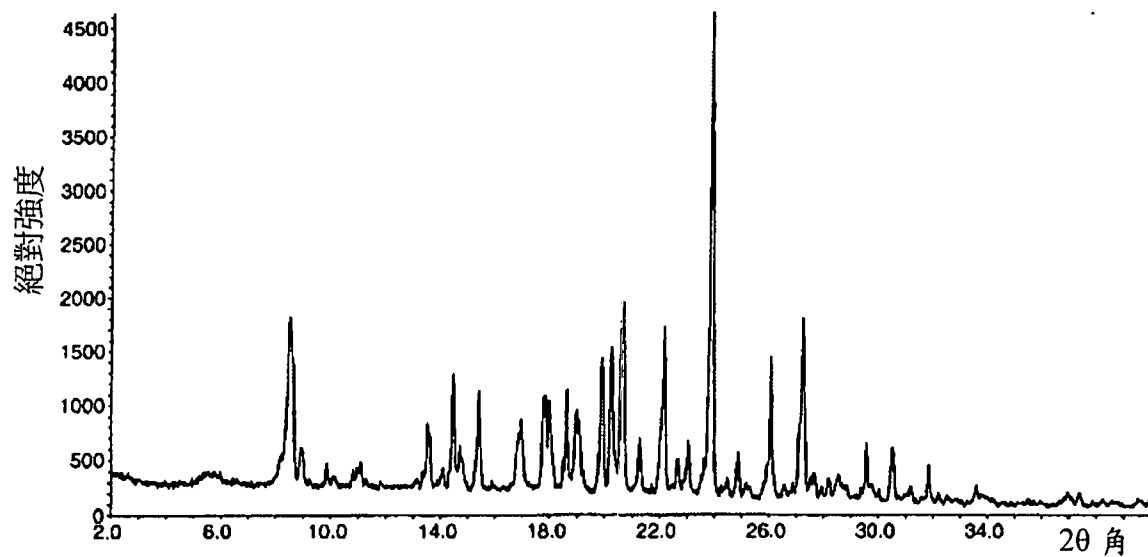
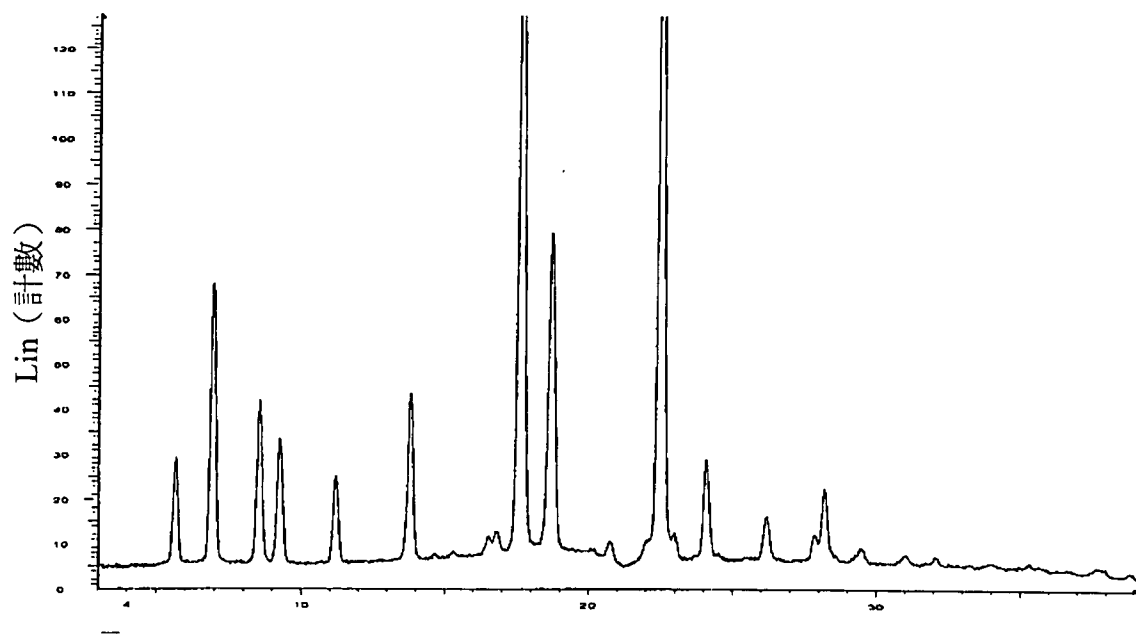


圖4

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單水合物之型式H_A



2θ 刻度
圖5

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之型式A

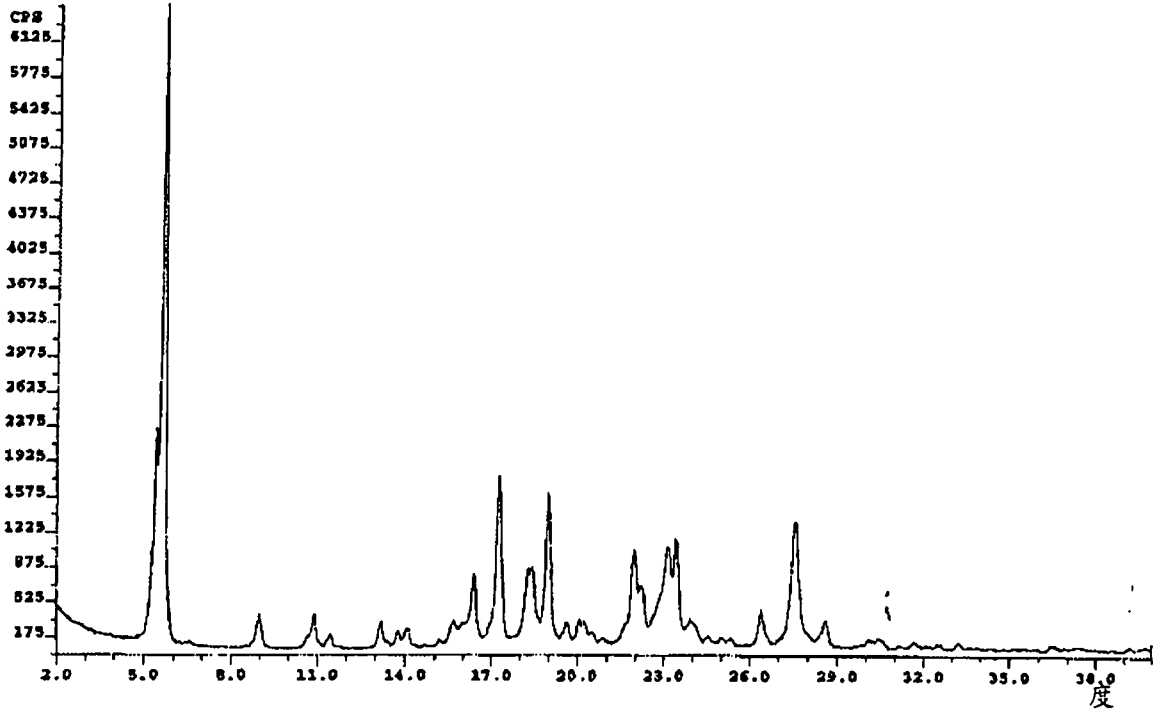


圖6

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之型式B

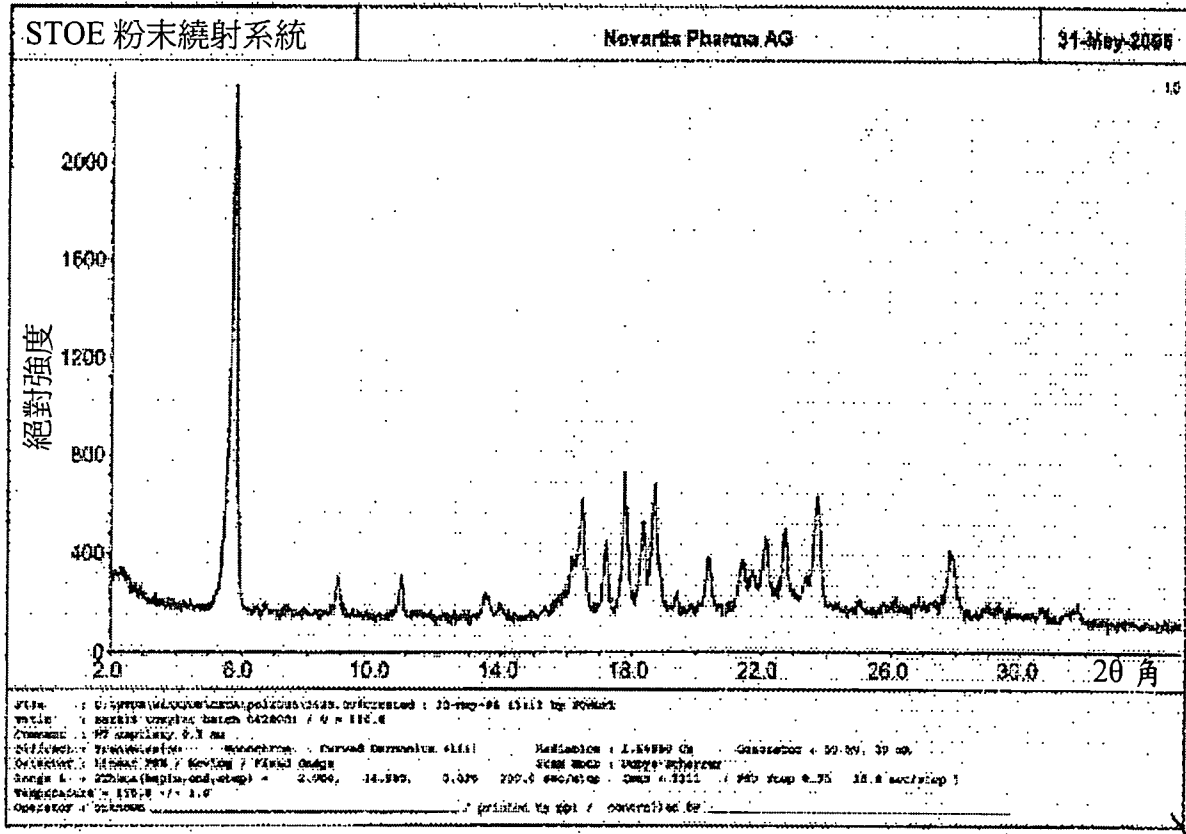


圖7

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽單水合物之型式H_A

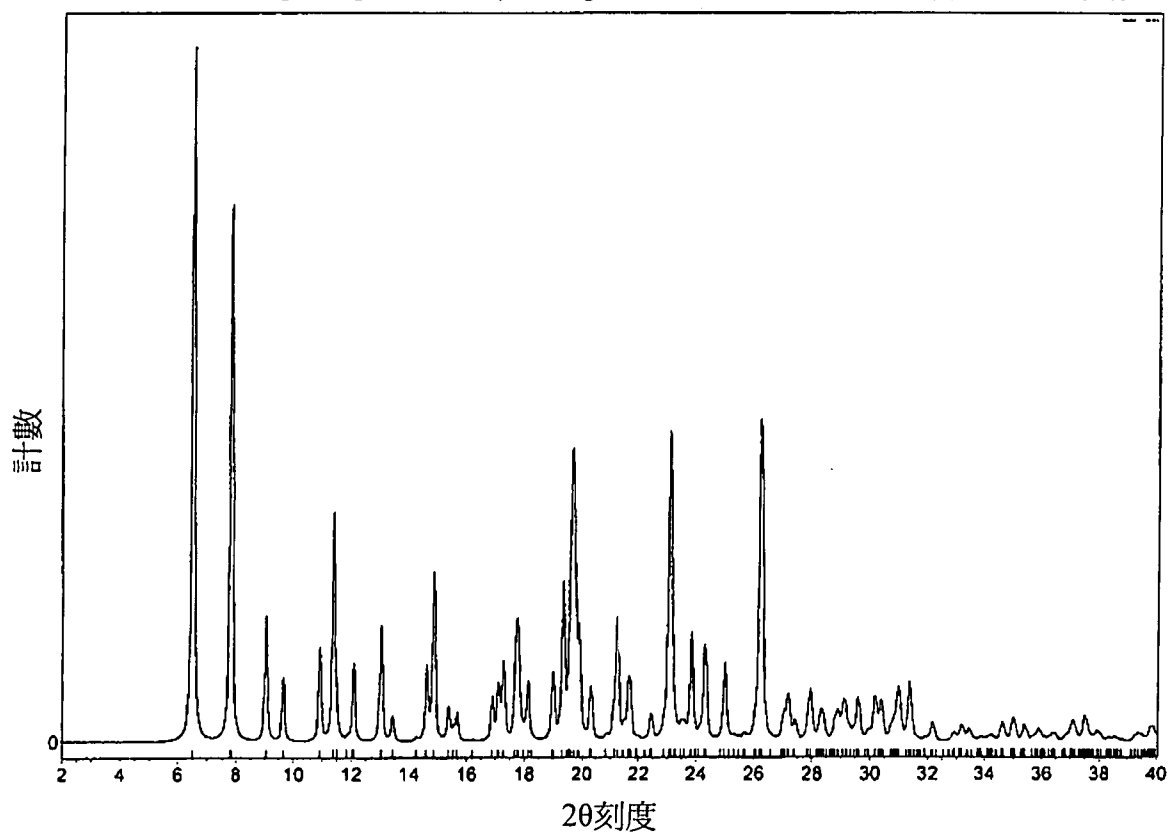


圖8

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲
苯磺酸鹽二水合物之型式H_B

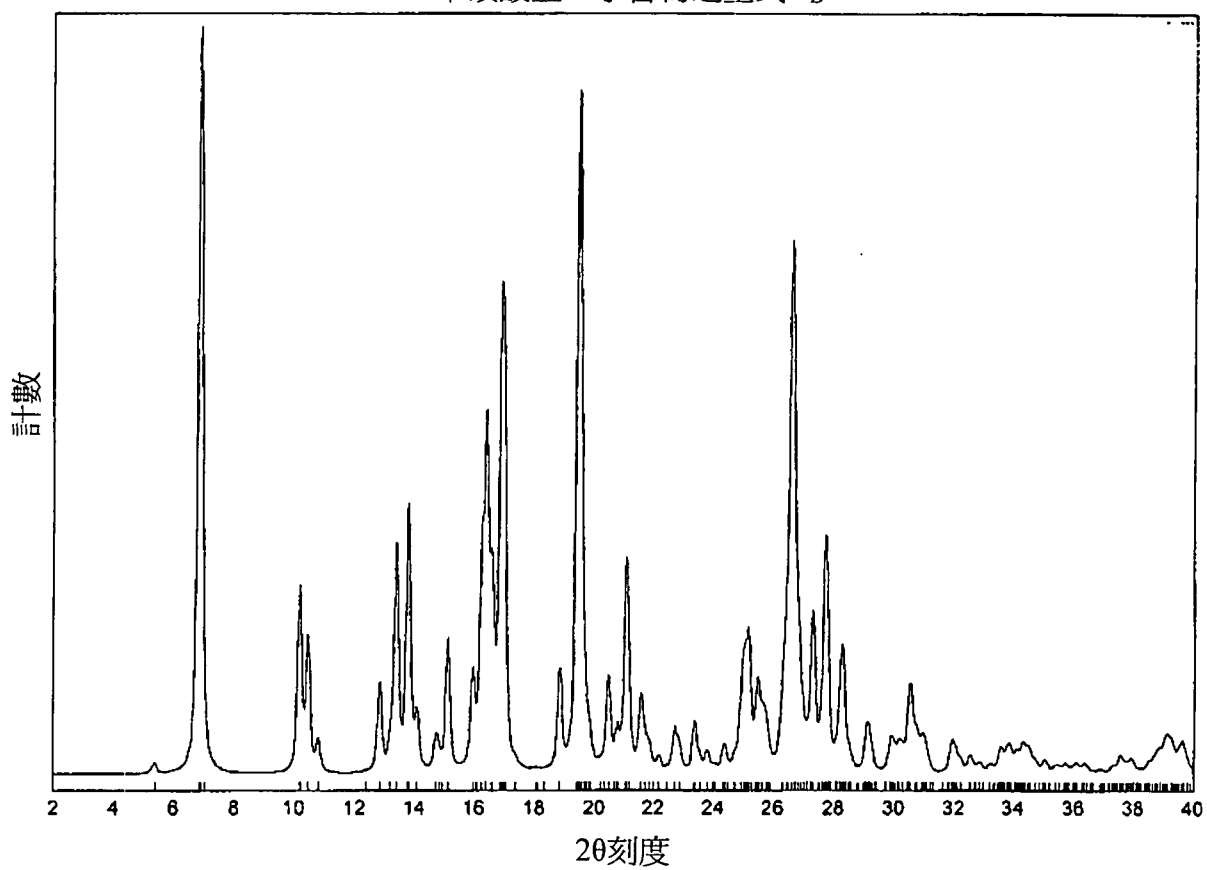


圖9

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物之型式S_A

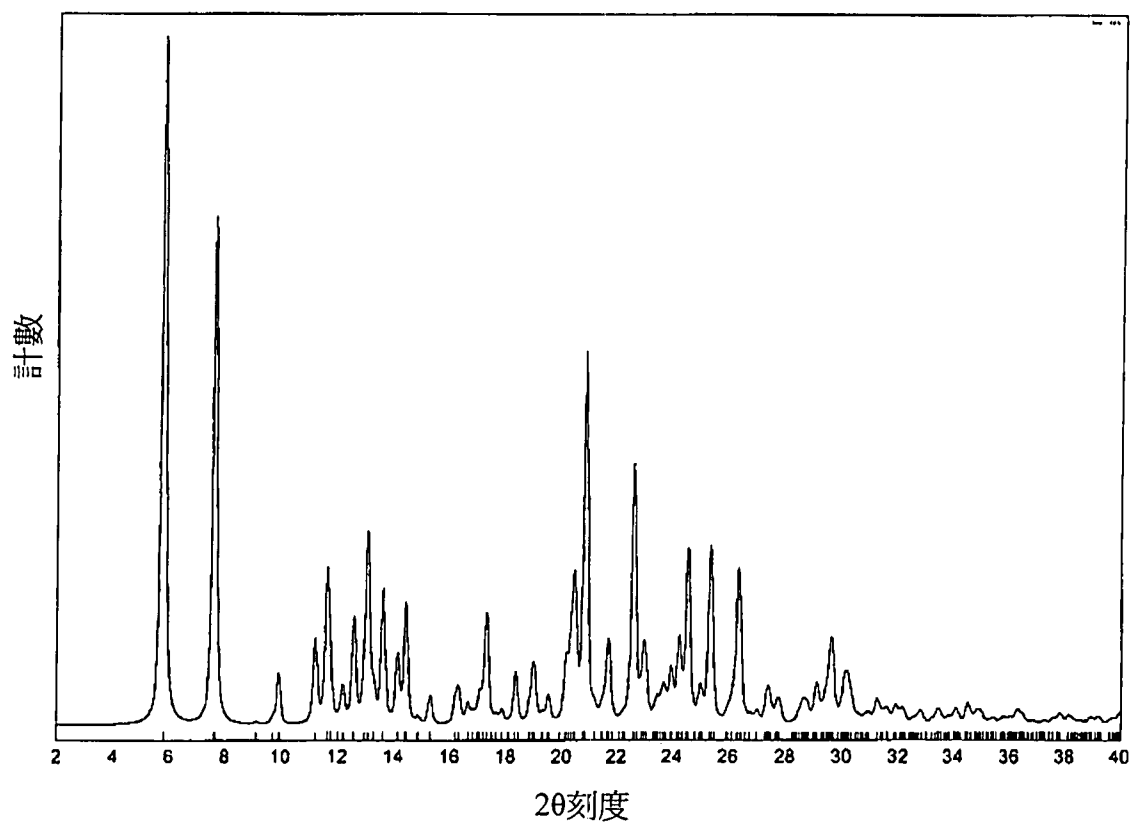
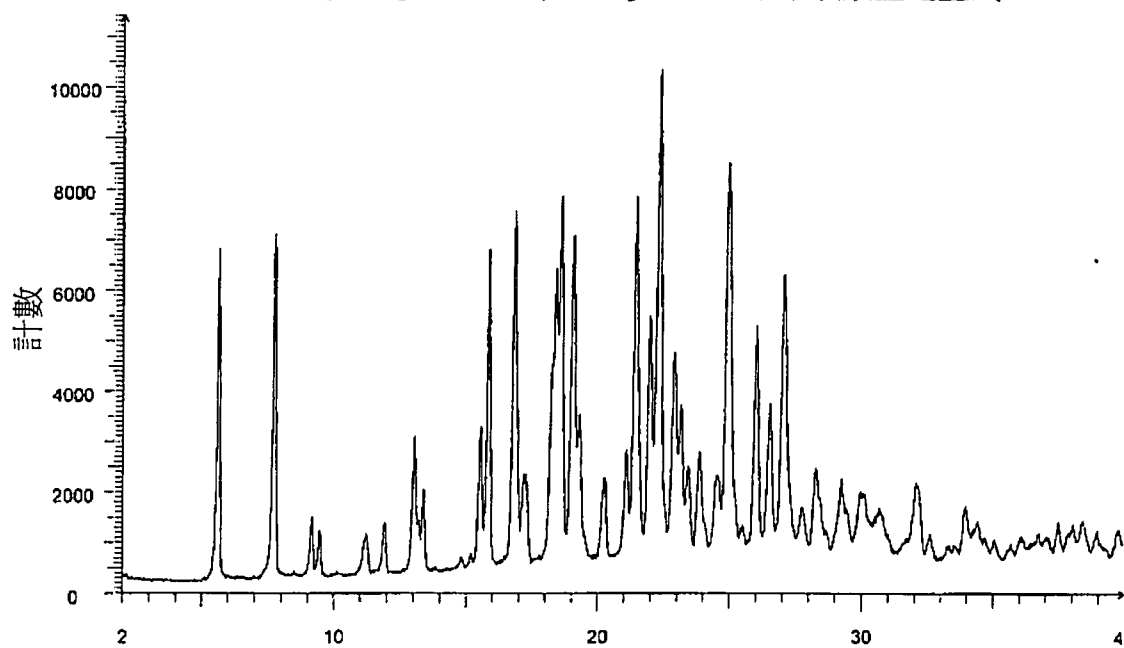


圖 10

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽之型式A



2θ 刻度

圖 11

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈二甲苯磺酸鹽三水合物之型式H_A

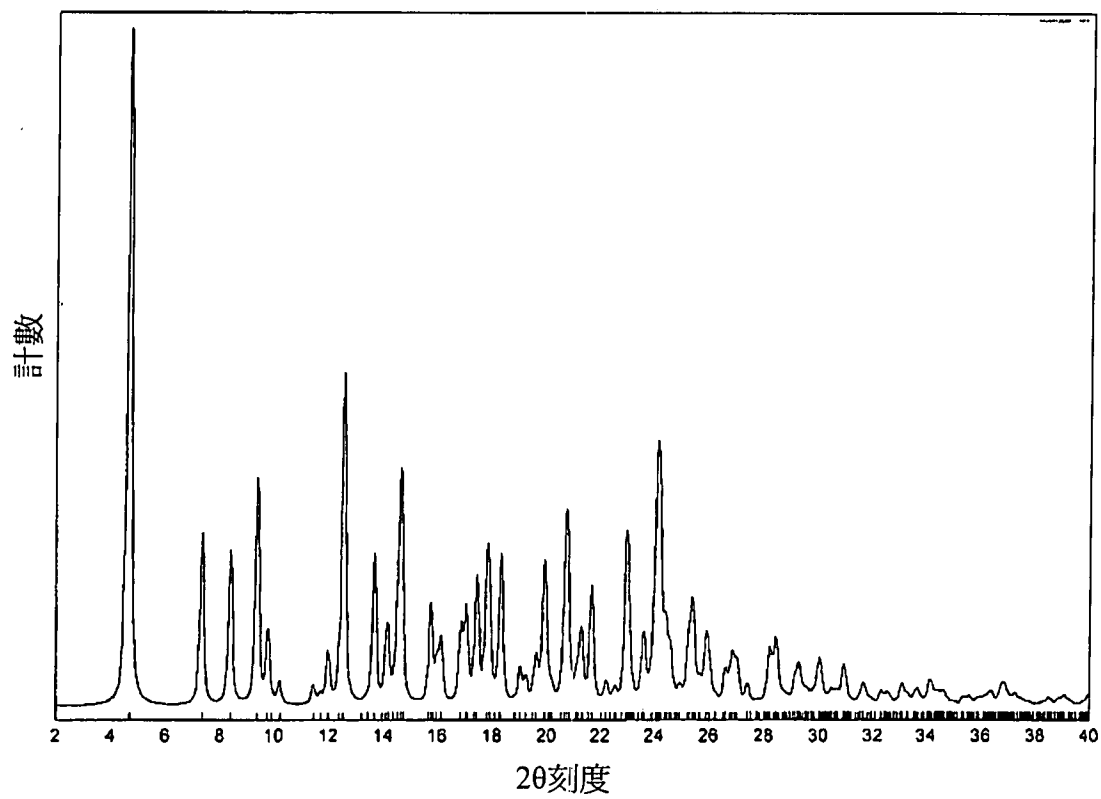
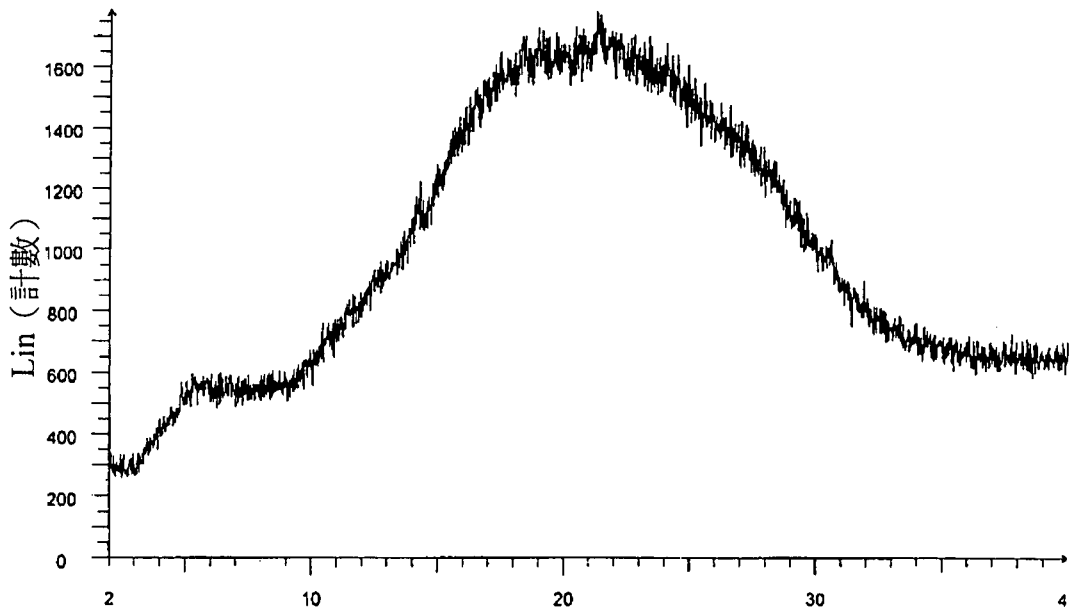


圖12

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽之非晶型式



2θ 刻度
圖 13

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽非晶型式之拉曼(Raman)光譜

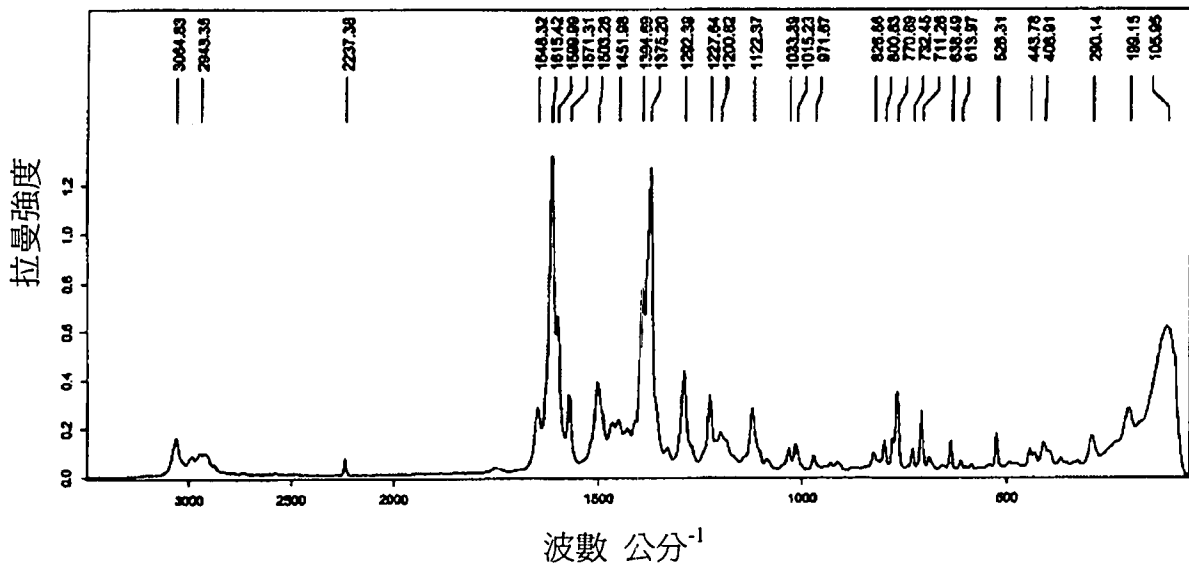


圖14

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽非晶型式之FT-IR光譜

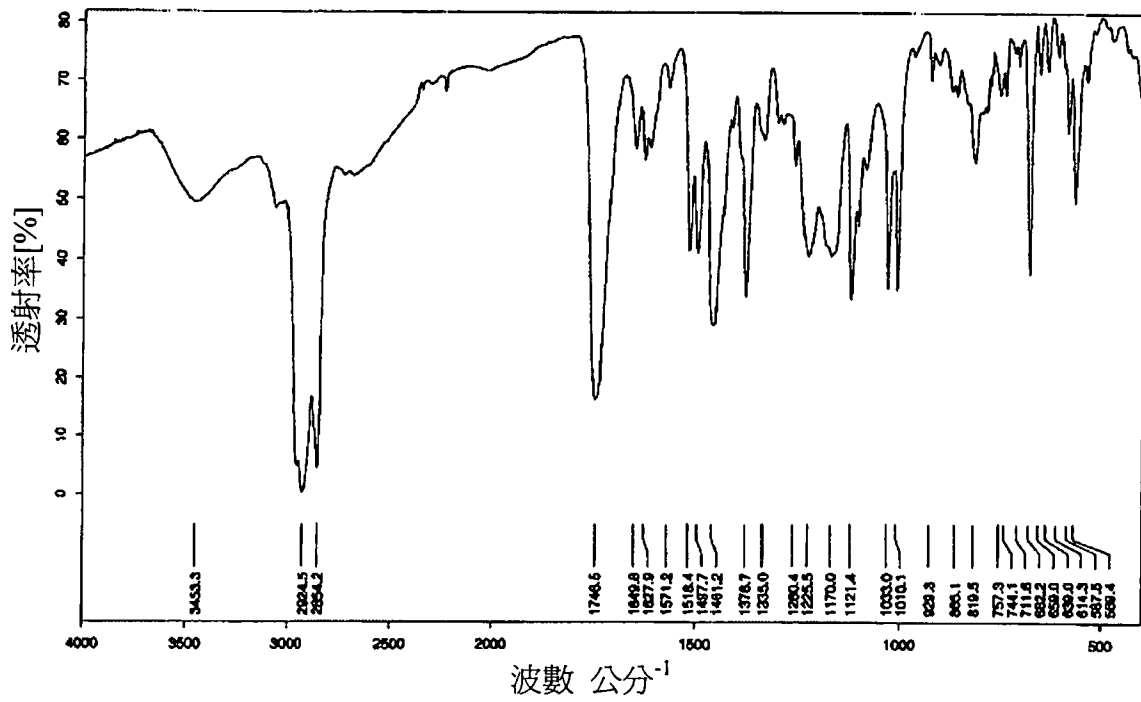


圖15

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-
二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲苯磺酸鹽二甲酸溶合物單水合物之型式Sc

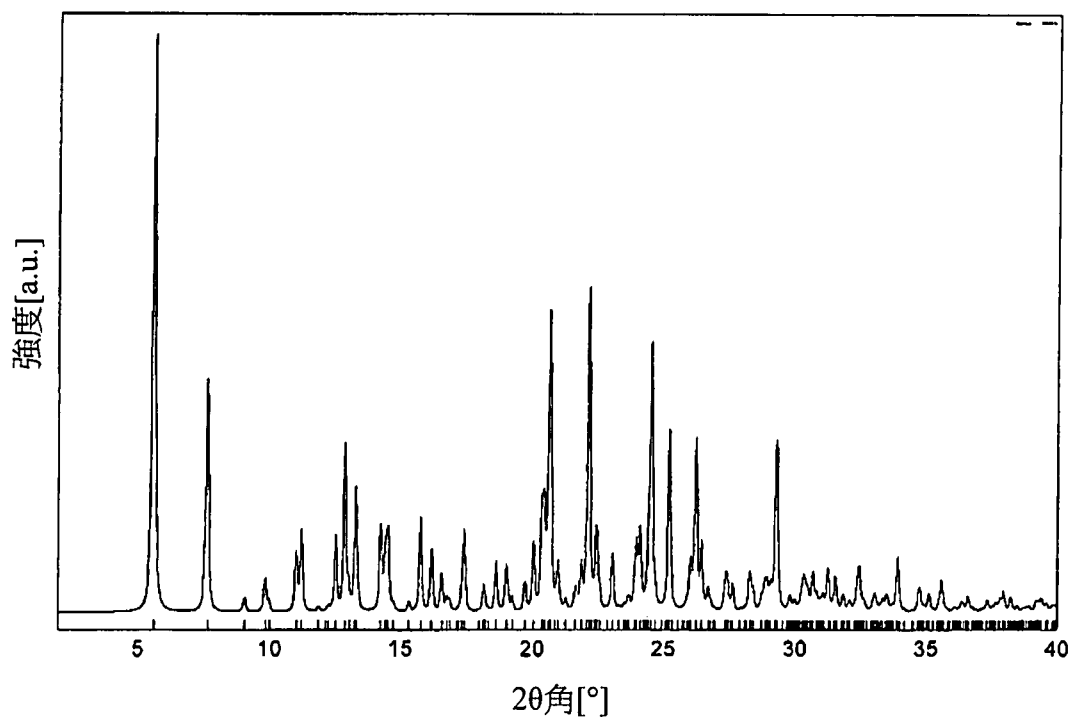


圖 16

2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-酮-8-喹啉-3-基-2,3-二氫-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈單甲
苯磺酸鹽二乙酸溶合物（以相應的單晶結構計算）之型式S_B

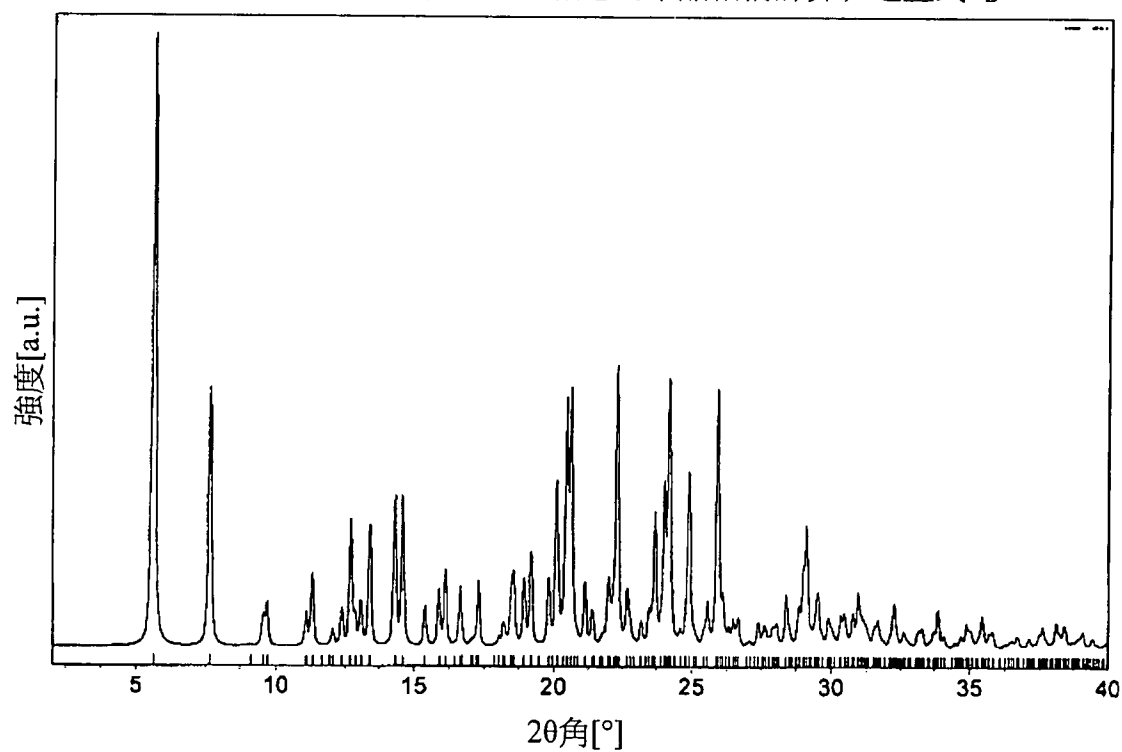


圖 17