



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 885**

51 Int. Cl.:  
**C07D 491/04** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02720521 .0**  
96 Fecha de presentación : **19.04.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1392696**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Formas polimorfas de N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il) acetamida.**

30 Prioridad: **19.04.2001 JP 2001-121681**  
**19.04.2001 JP 2001-121682**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.05.2011**

73 Titular/es:  
**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**  
**2-10, Dosho-Machi 3-chome**  
**Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-85, JP**

72 Inventor/es: **Yamabe, Haruko y**  
**Ishige, Takayuki**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 357 885 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas polimorfas de N-(2,3-dimetil-5, 6, 7, 8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-IL)-2-(2-oxopirrolidin-1-IL) acetamida

## 5 CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere a nuevas formas cristalinas polimorfas de N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida y a la activación con estas de neuronas colinérgicas disfuncionales.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Se conocen muchos compuestos para el tratamiento de perturbaciones de la memoria que se producen en ciertos trastornos biológicos. Por ejemplo, la pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer o en la demencia senil está asociada con una disfunción de las neuronas colinérgicas. Los tratamientos pertinentes para el alivio de tales pérdidas de memoria incluyen intentos de aumentar el contenido de acetilcolina en el cerebro por medio de compuestos contra la acetilcolinesterasa (véase, por ejemplo, los documentos de patente japonesa 61-148154, 63-141980, 63-225358, 63-238063, 63-239271, 63-284175, 63-297367, 64-73 y 1-132566, la solicitud de patente europea EP-A-268871 y la solicitud internacional publicada (PCT) WO 88/02256).

La patente de los EE. UU. 5.397.785 describe una clase de derivados de 4-acilaminopiridina que activan neuronas colinérgicas disfuncionales. Se cree que los compuestos y sales por adición de ácido de éstos descritos en la patente '785 mejoran las perturbaciones de la memoria por un mecanismo diferente al de los compuestos convencionales que se sabe que tienen actividad contra la acetilcolinesterasa. Sin embargo, la patente '785 no ofrece ninguna discusión sobre polimorfos de ninguno de los compuestos descritos en ese documento.

La capacidad de una sustancia de cristalizar con más de una estructura cristalina se conoce como polimorfismo y una forma cristalina concreta se denomina polimorfo. Los diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden tener propiedades físicas bastante diferentes, como es el caso de la vida útil de almacenamiento y la solubilidad. Algunas de estas diferencias en las propiedades físicas pueden conducir a diferencias en la eficacia.

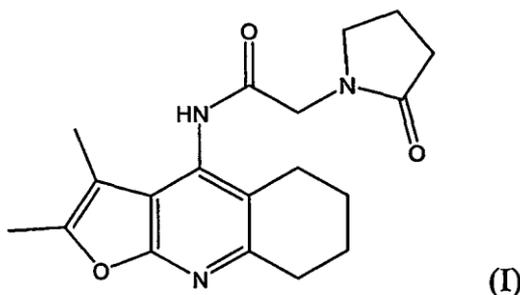
Debido a estas diferencias, es útil saber qué polimorfo o mezcla de polimorfos en particular se está usando.

Desafortunadamente, la detección de varias formas polimorfas de una única sustancia farmacéutica no siempre es fácilmente discernible. Además, una vez que se reconoce y desea por sus características un polimorfo específico, los investigadores deben descubrir cómo preparar cantidades consistentemente puras de la forma polimorfa. Los procedimientos de preparación de formas puras de un polimorfo no son triviales y pueden requerir trabajos de investigación intensivos.

Por lo tanto, un polimorfo puro o esencialmente puro de un compuesto es deseable desde el punto de vista de la capacidad de caracterizar con precisión las propiedades físicas y la eficacia biológica contra ciertos estados de enfermedad como, por ejemplo, una disfunción de las neuronas colinérgicas asociada con la pérdida de memoria. Además, también son deseables los procedimientos que permitan la producción no solo de un polimorfo puro, sino de dos polimorfos de un compuesto. La invención proporciona tales compuestos polimorfos y procedimientos relacionados con estos.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

40 La invención se refiere a una nueva forma cristalina pura o esencialmente pura de N-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida de la fórmula (I):



(a la que en adelante se hace referencia como cristal de forma A).

5 El cristal de forma A se caracteriza por uno o más de los siguientes: a) un punto de fusión (inicio extrapolado) obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido inferior a 220 °C, en particular un punto de fusión (inicio extrapolado) obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido de aproximadamente 217,6 °C, b) un pico para un ángulo de difracción de rayos X,  $2\theta$ , de  $9,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , c) la ausencia de un pico para un ángulo de difracción de rayos X,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , d) una solubilidad en agua inferior a 0,5 mg/ml, en particular una solubilidad en agua de aproximadamente 0,35 mg/ml y e) mayor estabilidad de almacenamiento que el cristal de forma B.

10 El cristal de forma B se caracteriza por uno o más de los siguientes: a) un punto de fusión (inicio extrapolado) obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido superior a 220 °C, en particular un punto de fusión (inicio extrapolado) obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido de aproximadamente 222,6 °C, b) un pico para un ángulo de difracción de rayos X,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , c) la ausencia de un pico para un ángulo de difracción de rayos X,  $2\theta$ , de  $9,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , d) una solubilidad en agua superior a 0,5 mg/ml, en particular una solubilidad en agua de aproximadamente 0,73 mg/ml y e) peor estabilidad de almacenamiento que el cristal de forma A.

15 La invención proporciona también un producto farmacéutico a granel que comprende el cristal de forma A. Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el cristal de forma A.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de estos son útiles para la activación de neuronas colinérgicas disfuncionales asociadas con perturbaciones de pérdida de memoria en mamíferos, en particular en humanos. La invención proporciona usos de los compuestos y composiciones farmacéuticas para este fin.

20 Además, la invención proporciona procedimientos para la preparación de cantidades puras o esencialmente puras del cristal de forma A con buena reproducibilidad mediante un disolvente fisiológicamente compatible.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra curvas de difracción de rayos X en polvo del cristal de forma A (figura 1-a) y del cristal de forma B (figura 1-b).

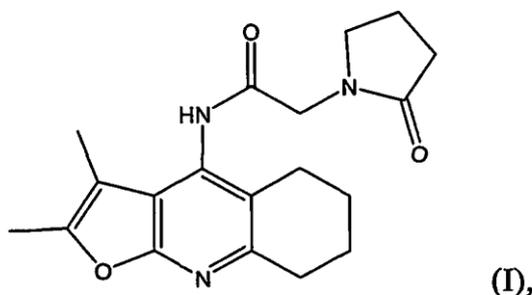
25 La figura 2 muestra patrones de espectroscopía de absorción infrarroja (IR) del cristal de forma A y del cristal de forma B.

La figura 3 muestra curvas de calorimetría diferencial de barrido (CDB) del cristal de forma A y del cristal de forma B.

La figura 4 muestra patrones de solubilidad del cristal de forma A y del cristal de forma B.

#### MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

30 La descripción se refiere a dos tipos de una forma cristalina específica pura o esencialmente pura del compuesto *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida: el cristal de forma A y el cristal de forma B. El compuesto *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*] quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, que está representada por la siguiente fórmula química (I):



35 es un compuesto conocido descrito en la patente de los EE. UU. 5.397.785 (la patente '785). Los detalles sobre su preparación y sus propiedades físicas se encuentran en el ejemplo 25 en la patente '785. Sin embargo, este ejemplo proporciona solamente el punto de fusión del polvo obtenido por recristalización de los cristales crudos a partir de una mezcla de cloroformo y acetato de etilo. La patente '785 no proporciona ninguna información acerca de qué preparaciones producen qué forma de cristales o de si el compuesto tiene polimorfos o no. Además, cuando se aplica a cuerpos humanos como medicamento, es menos preferible el uso de disolventes halogenados como cloroformo durante  
40 la preparación.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la preparación de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida por el procedimiento de la patente '785 da como resultado una mezcla de varias formas de cristales en una proporción que varía dependiendo de las condiciones de preparación. Por lo tanto, es virtualmente imposible discernir la existencia de diversas formas polimorfas a partir del procedimiento de la patente '785.

5 El cristal de forma A se caracteriza por uno o más de los siguientes: a) un punto de fusión (inicio extrapolado) obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido inferior a 220 °C, deseablemente en el intervalo de aproximadamente 213-220 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 215-220 °C, con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 216-218 °C, con la máxima preferencia de aproximadamente 218 °C y, en particular, de aproximadamente 217,6 °C, b) al menos un pico en el espectro de difracción de rayos X para un ángulo de difracción,  $2\theta$ , de 8,7°, 9,8°, 11,4°, 13,3°, 15,5°, 16,8° y/o 17,6° ( $\pm 0,2^\circ$ , respectivamente), preferentemente al menos un pico en el espectro de difracción de rayos X para un ángulo de difracción,  $2\theta$ , de 9,8° ( $\pm 0,2^\circ$ ), c) la ausencia de un pico (teniendo en cuenta el ruido de fondo y las variaciones entre instrumentos) para un ángulo de difracción de rayos X,  $2\theta$ , de 7,3°, 9,3°, 11,9° y/o 14,8° ( $\pm 0,2^\circ$ , respectivamente), d) una solubilidad en agua (a 25 °C) inferior a 0,5 mg/ml, deseablemente en el intervalo de aproximadamente 0,1-0,5 mg/ml, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,2-0,45 mg/ml, con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 0,3-0,4 mg/ml y, en particular, de aproximadamente 0,35 mg/ml y e) mejor estabilidad a temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 25 °C) y durante el almacenamiento (es decir, con el tiempo) que el cristal de forma B.

20 El cristal de forma B se caracteriza por uno o más de los siguientes: a) un punto de fusión (inicio extrapolado) obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido superior a 220 °C, deseablemente en el intervalo de aproximadamente 220-225 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 221-224 °C, con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 222-223 °C, con la máxima preferencia de aproximadamente 223 °C y, en particular, de aproximadamente 222,6 °C, b) al menos un pico en el espectro de difracción de rayos X para un ángulo de difracción,  $2\theta$ , de 7,3°, 9,3°, 11,9°, 13,5°, 14,8°, 15,9°, 17,5° y/o 18,6° ( $\pm 0,2^\circ$ , respectivamente), preferentemente al menos un pico en el espectro de difracción de rayos X para un ángulo de difracción,  $2\theta$ , de 7,3° ( $\pm 0,2^\circ$ ), c) la ausencia de un pico (teniendo en cuenta el ruido de fondo y las variaciones entre instrumentos) para un ángulo de difracción de rayos X,  $2\theta$ , de 8,7°, 9,8° y/o 16,8° ( $\pm 0,2^\circ$ , respectivamente), d) una solubilidad en agua (a 25 °C) superior a 0,5 mg/ml, deseablemente en el intervalo de aproximadamente 0,5-1 mg/ml, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,6-0,9 mg/ml, con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 0,7-0,8 mg/ml y en particular de aproximadamente 0,73 mg/ml y e) peor estabilidad a temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 25 °C) y durante el almacenamiento (es decir, con el tiempo) que el cristal de forma A.

35 Por lo tanto, la invención proporciona una forma cristalina A pura o esencialmente pura y estable, en particular de un producto farmacéutico a granel del compuesto, para asegurar una calidad estandarizada y una eficacia invariable. En otras palabras, la invención proporciona la forma cristalina A pura de un producto farmacéutico a granel del compuesto que puede prepararse con buena reproducibilidad mediante el uso de un disolvente fisiológicamente compatible como, preferentemente, etanol, agua o una mezcla de estos. No se requiere el uso de cloroformo para preparar los polimorfos A y B. Por lo tanto, el cristal de forma A y el cristal de forma B son más útiles como producto farmacéutico a granel o como principio activo de un medicamento que el compuesto conocido descrito en el ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785, dado que pueden evitarse en la preparación los disolventes halogenados menos preferibles como cloroformo.

40 El término "esencialmente puro" implica que tanto el cristal de forma A como el cristal de forma B contienen menos del 10% en peso de la otra forma polimorfa, preferentemente contienen menos del 5% en peso de la otra forma polimorfa. Idealmente, los porcentajes mencionados anteriormente se refieren a cualquier otra forma polimorfa, en la medida en que pueden existir otras formas polimorfas distintas de las formas A y B descritas en este documento.

45 Las nuevas formas cristalinas de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida según se describen en este documento pueden prepararse por el procedimiento siguiente. El cristal de forma A y el cristal de forma B pueden obtenerse a partir de una disolución con la capacidad de sobresaturación adecuada de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida. El cristal de forma A puede prepararse a partir de una disolución tal en la que la capacidad de sobresaturación es inferior a aproximadamente 5. El cristal de forma B puede prepararse a partir de una disolución tal si la capacidad de sobresaturación es superior a aproximadamente 20. La capacidad de sobresaturación puede calcularse por el procedimiento descrito en el ejemplo 5.

50 El cristal de forma A puede prepararse a partir de una disolución de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, por ejemplo, por a) recristalización lenta (el periodo de tiempo exacto depende de la escala de la reacción, desde varias horas hasta varios días) y/o b) transformación de cristales de forma B en cristales de forma A por agitación lenta de la suspensión (el periodo de tiempo exacto depende de la escala de la reacción, desde varias horas hasta varios días). El cristal de forma B puede prepararse a partir de una disolución de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, por ejemplo, por disolución del cristal crudo en un disolvente, con calentamiento, seguido de enfriamiento a una temperatura inferior a la temperatura ambiente (es decir, inferior a 25 °C).

En el procedimiento de preparación de los cristales de forma A y de forma B de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida pueden usarse disolventes que son inocuos para el cuerpo humano (por

ejemplo, aceptables farmacéuticamente, farmacológicamente y/o fisiológicamente), como agua y/o disolventes para los que la exposición diaria permitida ("EDP") es superior a 10 mg/día según la publicación "ICH Guideline for Residual Solvents Q3C", preferentemente agua y/o disolventes de la clase 3 en la publicación "ICH Guideline for Residual Solvents Q3C", como ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, *terc*-butilmetiléter, cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, dietiléter, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol y acetato de propilo.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, fisiológicamente aceptable o farmacológicamente compatible) y el cristal de forma A. De manera similar, la invención proporciona un agente terapéutico (por ejemplo, un agente contra la demencia) o un medicamento que comprende el cristal de forma A, especialmente para el tratamiento de las enfermedades, trastornos o afecciones descritos en este documento.

El cristal de forma A de la invención es capaz de activar neuronas colinérgicas disfuncionales. Por lo tanto, la forma cristalina de la invención (y las composiciones farmacéuticas de esta) es útil en un procedimiento para la activación de neuronas colinérgicas disfuncionales en un mamífero, en particular un humano, con una enfermedad. Mediante la activación de las neuronas colinérgicas en un mamífero (por ejemplo, un humano) con un compuesto o una composición de la invención, se trata o se previene efectivamente la enfermedad del mamífero. Algunos ejemplos de enfermedades que implican neuronas colinérgicas disfuncionales incluyen la demencia senil; la demencia causada por la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Pick, el síndrome de Down o la enfermedad de Parkinson; la disquinesia tardía; la miastenia grave; el glaucoma; la somnipatía.

Cuando el cristal de forma A de la invención se usa como medicamento, su vía de administración no está limitada en particular, es decir, puede usarse cualquier vía de administración adecuada. Por lo tanto, puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. El medicamento de la invención puede administrarse a los pacientes mientras permanece como la forma cristalina mencionada anteriormente. Sin embargo, se administra preferentemente como una composición farmacéutica que contiene el principio activo y aditivos que son farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, farmacológicamente compatibles). Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos. La elección del vehículo quedará determinada en parte por la composición concreta y por el procedimiento concreto usado para administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la invención. Aunque para la administración de una composición concreta puede usarse más de una vía, una vía en particular puede proporcionar una reacción más inmediata y más efectiva que otra vía.

Pueden emplearse aditivos farmacéuticamente aceptables como vehículos, desintegrantes, promotores de desintegración, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, pigmentos, diluyentes, bases, disolventes, solubilizantes, isotonzantes, reguladores del pH, estabilizantes, propelente y adhesivos.

Algunos ejemplos de preparaciones adecuadas para la administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos finos, gránulos, disoluciones y jarabes. Algunos ejemplos de preparaciones adecuadas para la administración por vía parenteral incluyen inyecciones, gotas, pomadas, cremas, agentes de absorción percutánea, colirios, gotas para los oídos, inhalantes y supositorios. Las formulaciones pueden presentarse en envases sellados monodosis o multidosis como ampollas y viales y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado), que solamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Sin embargo, la forma de la preparación de la composición farmacéutica no se restringe a las mencionadas en este documento.

Pueden añadirse vehículos aditivos a las preparaciones adecuadas para la administración por vía oral. Los vehículos aditivos adecuados incluyen glucosa, lactosa, D-manitol, almidón y celulosa cristalina; desintegrantes y promotores de desintegración como carboximetilcelulosa, almidón y la sal de calcio de carboximetilcelulosa; aglutinantes como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(vinilpirrolidona) y gelatina; lubricantes como estearato de magnesio y talco; agentes de recubrimiento como hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, polietilenglicol y óxido de titanio; bases como vaselina, parafina líquida, polietilenglicol, gelatina, caolín, glicerina, agua purificada y grasa endurecida. Los aditivos típicos para las preparaciones adecuadas para inyección o colirios incluyen disolventes o solubilizantes que pueden constituir inyecciones acuosas o disueltas antes de su uso, como agua destilada para inyección, disoluciones salinas fisiológicas y propilenglicol; agentes isotonzantes como glucosa, cloruro de sodio, D-manitol y glicerina; reguladores del pH como ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, sales inorgánicas y sales orgánicas.

La dosis del medicamento de la invención deberá aumentarse o reducirse de la manera apropiada dependiendo de la enfermedad, el propósito del tratamiento (por ejemplo, prevención o tratamiento) y las condiciones del paciente como la edad, el peso y los síntomas. Sin embargo, en general, la dosis diaria para un paciente adulto para administración por vía oral es de aproximadamente 0,05-500 mg al día. En general, la dosis mencionada anteriormente puede administrarse de una vez, en varias veces cada día o cada varios días.

La invención descrita en este documento se describe también en las solicitudes de patente japonesa n<sup>os</sup> 121681/2001 y 121682/2001, cuya prioridad se reivindica. La invención puede entenderse mejor por referencia a las referencias siguientes: Chaki y col., *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 5(14), 1489-1494 (1995); Chaki y col., *Bioorganic &*

Medical Chemistry Letters, 5(14), 1495-1500 (1995); Bessho y col., *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 46(I), 369-373 (1996); Murai y col., *J. Neuron. Transm. [GenSect]*, 98, 1-13 (1994); y Akaike y col., *Jpn. J. Pharmacol.*, 76, 219-222 (1998).

### Ejemplos

5 Los ejemplos siguientes ilustran mejor la invención pero, por supuesto, no deberán interpretarse como limitantes de su alcance en ningún modo.

**Ejemplo 15 de la patente '785:** síntesis de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3 -b]quinolin-4-il)acetamida

10 A una suspensión de 1,26 g de hidruro de sodio (contenido del 60%) en 15 ml de *N*-etilpirrolidona se añadieron 3,28 g de 4-amino-3-metil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b]quinolina a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 40 minutos. A continuación se añadieron gota a gota a la mezcla 4,72 g de 2-oxo-1-pirrolidinacetato de metilo a 50 °C durante un periodo de 30 minutos. Después de agitar a 50 °C durante 20 minutos, la mezcla se enfrió a 15 °C y se vertió sobre 130 ml de una disolución acuosa que contenía 13,5 g de cloruro de amonio. Después de la extracción de la disolución con 100 ml de cloroformo, el extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo y se pulverizó y se filtró. Los cristales crudos se recrystalizaron a partir de una mezcla de cloroformo y acetato de etilo para obtener 4,31 g del compuesto del título con un punto de fusión de 244 °C a 246 °C.

### Ejemplo 25 de la patente '785

El compuesto *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida se sintetizó de la misma manera que en el ejemplo 15. Punto de fusión (°C): 213-215.

### 20 Ejemplo de referencia 1: replicación del ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785

Este ejemplo describe la replicación del ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785 para preparar *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida.

25 La *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro [2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida se preparó de la misma manera que en el ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785 por recrystalización de cristales crudos de la sustancia a partir de una mezcla de cloroformo y acetato de etilo. El punto de fusión de la sustancia resultante se midió mediante un aparato Yanagimoto para la medida del punto de fusión a escala micro. En particular, la sustancia resultante se colocó entre las placas de vidrio del aparato que se colocaron sobre la placa caliente del aparato y luego se calentaron para determinar la temperatura a la que dicha sustancia resultante se fundía. Se determinó un punto de fusión de 213-215 °C. Las preparaciones se repitieron de la misma manera, pero los patrones de difracción de rayos X de las sustancias resultantes no fueron reproducibles.

### 30 Ejemplo 1: preparación de material cristalino de forma A

Este ejemplo describe la preparación del cristal de forma A de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida.

35 Una cantidad de 500 mg de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida preparada por el procedimiento descrito en el ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785 se disolvió en un disolvente mixto formado por 4 ml de etanol y 5 ml de agua por calentamiento a 70 °C. A la disolución se añadieron 6 ml de agua y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron, con lo que se obtuvieron 440 mg de cristales de forma A. El punto de fusión se midió por el mismo procedimiento expuesto en el ejemplo de referencia 1 y resultó ser de 216-218 °C.

### 40 Ejemplo 2: preparación de material cristalino de forma B (referencia)

Este ejemplo describe la preparación del cristal de forma B de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida.

45 8,8 kg de cristales crudos del compuesto preparado por el procedimiento descrito en el ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785 se disolvieron en 55,7 kg de etanol con calentamiento. El polvo flotante se eliminó por filtración en caliente y después se añadieron 87 l de agua al filtrado. Después de la evaporación de la mezcla para eliminar 27 l del disolvente a presión reducida, se añadieron 104 l de agua y la disolución se dejó reposar durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron, con lo que se obtuvieron 7,5 kg de cristales de forma B. El punto de fusión se midió por el mismo procedimiento expuesto en el ejemplo de referencia 1 y resultó ser de 221-224 °C.

### 50 Ejemplo 3: preparación de un único cristal de forma A

Este ejemplo describe la preparación de un único cristal de forma A. A 11 mg del cristal de forma A obtenido en el ejemplo 1 se añadió acetonitrilo y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante siete semanas para obtener

un único cristal transparente e incoloro (0,3 mm x 0,05 mm x 0,02 mm). La intensidad del cristal único resultante se midió mediante un difractómetro de rayos X de dos ejes (SMART 1000, MoK $\alpha$  50 kV, 40 mA) y la estructura se caracterizó después según el procedimiento directo llevando a cabo un análisis estructural de alta precisión basado en el procedimiento de la matriz completa de mínimos cuadrados.

5 Datos cristalográficos:

fórmula: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

constante de la red cristalina: a 20,92(3) Å, b 4,805(6) Å, c 33,94(4) Å

volumen: 3413(7) Å<sup>3</sup>

grupo espacial: Pna2<sub>1</sub>

10 Z: 8

Dx: 1,403 g/cm<sup>3</sup>

Basado en la estructura cristalina, se simuló el patrón del polvo para confirmar que el cristal único resultante era el cristal de forma A.

#### Ejemplo 4: preparación de un único cristal de forma B (referencia)

15 Este ejemplo describe la preparación de un único cristal de forma B. A 1,5 mg del cristal de forma A obtenido en el ejemplo 1 se añadió un disolvente mixto formado por 100  $\mu$ l de etanol y 20  $\mu$ l de propanol. La mezcla se dejó reposar en un refrigerador durante un día para obtener un único cristal transparente e incoloro (0,2 mm x 0,08 mm x 0,02 mm). La intensidad del cristal único resultante se midió mediante un difractómetro de rayos X de dos ejes (SMART 1000, MoK $\alpha$  50 kV, 40 mA) y la estructura se caracterizó después según el procedimiento directo llevando a cabo un análisis estructural de alta precisión basado en el procedimiento de la matriz completa de mínimos cuadrados.

Datos cristalográficos:

fórmula: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

constante de la red cristalina: a 4,751(5) Å, b 23,87(3) Å, c 15,52(2) Å

volumen: 1757(3) Å<sup>3</sup>

25 grupo espacial: P 2<sub>1</sub>/c

Z: 4

Dx: 1,291 g/cm<sup>3</sup>

Basado en la estructura cristalina, se simuló el patrón del polvo para confirmar que el cristal único resultante era el cristal de forma B.

#### 30 Ejemplo 5: determinación de la capacidad de sobresaturación del cristal de forma A

Una cantidad de 0,5 g de cristal crudo de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida preparado por el procedimiento descrito en el ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785 se disolvió en 5 ml de metanol para calentarlo a reflujo, se le añadieron 3,3 ml de agua y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche (21,5 horas). Los cristales formados se filtraron y el líquido restante se evaporó a presión reducida a 40 °C durante 2 horas, con lo que se obtuvieron 0,17 g de cristales de forma A.

La capacidad de sobresaturación de los cristales de forma A se calculó de la manera siguiente:

La capacidad de sobresaturación (cálculo) es igual a la concentración de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida que se disuelve dividida por la solubilidad de la *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en las condiciones de cristalización.

40 La concentración de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida que se disuelve es igual al peso de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida dividido por el volumen total de los disolventes de cristalización.

45 La solubilidad de la *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en las condiciones de cristalización se refiere a la solubilidad de la *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en los disolventes usados en la cristalización a temperatura ambiente, aproximadamente.

Por consiguiente, la capacidad de sobresaturación de los cristales de la forma A se calculó de la manera siguiente:

Concentración de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida que se disuelve = 500 mg / (5 ml + 3,3 ml) = 60,24 mg/ml

5 Solubilidad de la *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en las condiciones de cristalización (solubilidad de la *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en metanol al 60% usado como disolvente de cristalización a temperatura ambiente, aproximadamente) = 28,05 mg/ml

Capacidad de sobresaturación (cálculo) = 60,24 mg/ml / 28,05 mg/ml = 2,1

#### **Ejemplo 6: determinación de la capacidad de sobresaturación del cristal de forma B (referencia)**

10 0,5 g de cristal crudo de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida preparado por el procedimiento descrito en el ejemplo 25 de la patente de los EE. UU. 5.397.785 se disolvió en 5 ml de metanol para calentarlo a reflujo, se le añadieron 45 ml de agua y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los cristales formados se filtraron y el líquido restante se evaporó a presión reducida a 40 °C durante 2 horas, con lo que se obtuvieron 0,4 g de cristales de forma B.

La capacidad de sobresaturación de los cristales de forma B se calculó de la misma manera expuesta en el ejemplo 5:

15 concentración de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida que se disuelve = 500 mg / (5 ml + 45 ml) = 10 mg/ml

solubilidad de la *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en las condiciones de cristalización (solubilidad de la *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en metanol al 10% usado como disolvente de cristalización a temperatura ambiente, aproximadamente) =

20 0,41 mg/ml

capacidad de sobresaturación (cálculo) = 10 mg/ml / 0,41 mg/ml = 24,4

#### **Ejemplo 7: transformación del cristal de forma B en el cristal de forma A**

Se preparó una suspensión mediante la adición de 0,5 g de cristales de forma B de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida a 10 ml de agua. La suspensión se agitó durante 24 horas y la filtración posterior dio como resultado los cristales de forma A. Se midió el patrón de difracción de rayos X del polvo de los cristales resultantes para confirmar que dichos cristales resultantes eran cristales de forma A.

#### **Ejemplo 8: características de los cristales de forma A y forma B**

Este ejemplo describe las características de las formas cristalinas A y B.

1) Análisis de difracción de rayos X de polvo (DRX)

30 Los patrones de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma A y del cristal de forma B se midieron en las condiciones siguientes:

difractómetro: PHILIPS PW1700

diana: Cu

monocromador: grafito

35 tensión del tubo: 40 kV

corriente del tubo: 30 mA

rendija de divergencia: 1°

rendija receptora: 0,2 mm

rendija de dispersión: 1°

40 Intervalo: 3-40° 2θ

Los patrones de difracción de rayos X de polvo del cristal de forma A y del cristal de forma B se muestran en la figura 1. El patrón de la forma A se muestra en la figura 1-a y el patrón de la forma B se muestra en la figura 1-b.

- 5 El pico más característico del cristal de forma A es el que aparece para el ángulo de difracción,  $2\theta$ , de  $9,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ . Los picos especialmente característicos del cristal de forma A son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $8,7^\circ$ ,  $9,8^\circ$  y  $16,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente). Los picos característicos del cristal de forma A son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $8,7^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $15,5^\circ$  y  $16,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente). Los picos principales son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $8,7^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $15,5^\circ$ ,  $16,8^\circ$  y  $17,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente). Todos los picos son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $5,1^\circ$ ,  $8,7^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $15,5^\circ$ ,  $16,8^\circ$ ,  $17,6^\circ$  y  $18,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente).
- 10 El pico más característico del cristal de forma B es el que aparece para el ángulo de difracción,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ . Los picos especialmente característicos del cristal de forma A son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ$ ,  $9,3^\circ$  y  $11,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente). Los picos característicos del cristal de forma B son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $11,9^\circ$  y  $14,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente). Los picos principales son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $11,9^\circ$ ,  $13,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $17,5^\circ$  y  $18,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente). Todos los picos son aquellos que aparecen para los ángulos de difracción,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $11,3^\circ$ ,  $11,9^\circ$ ,  $13,5^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $17,5^\circ$ ,  $18,6^\circ$  y  $19,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ , respectivamente).

## 2) Análisis espectroscópico de absorción infrarroja (IR)

Los patrones espectroscópicos de absorción infrarroja del cristal de forma A y del cristal de forma B se determinaron con pastillas de KBr en las condiciones siguientes:

- 20 espectrómetro de infrarrojos: Paragon 1000 FTIR (Perkin-Elmer)

sensibilidad:  $2,0 \text{ cm}^{-1}$

intervalo:  $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$

Los patrones espectroscópicos de absorción infrarroja del cristal de forma A y del cristal de forma B se muestran en la figura 2.

- 25 3) Análisis por calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Cada muestra (2 mg en cada caso) del cristal de forma A y del cristal de forma B se colocó en un calorímetro diferencial de barrido DSC6200R (Seiko Instruments) y la medición se llevó a cabo con una velocidad de calentamiento de  $20 \text{ }^\circ\text{C}/\text{minuto}$  ( $40\text{-}250 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{N}_2$   $40 \text{ ml}/\text{minuto}$ ).

- 30 Las curvas de calorimetría diferencial de barrido del cristal de forma A y del cristal de forma B se muestran en la figura 3. El punto de fusión (inicio extrapolado) del cristal de forma A fue de  $490,7 \text{ K}$  ( $217,6 \text{ }^\circ\text{C}$ ) y el calor de fusión fue de  $37,7 \text{ kJ}/\text{mol}$ . El punto de fusión (inicio extrapolado) del cristal de forma B fue de  $495,7 \text{ K}$  (aproximadamente  $222,6 \text{ }^\circ\text{C}$ ) y el calor de fusión fue de  $34,0 \text{ kJ}/\text{mol}$ .

Ejemplo 9: características de estabilidad y solubilidad de los cristales de forma A y forma B.

- 35 Se prepararon disoluciones saturadas de los cristales de forma A y de los cristales de forma B a temperatura ambiente ( $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Entonces se determinó la concentración de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en cada una de las disoluciones saturadas para obtener la solubilidad en agua de los cristales de forma A y forma B.

- 40 Se pesaron aproximadamente 20 mg del cristal de forma A y se pusieron en un tubo separado con tapón de rosca, después se añadieron 10 ml de agua y el tubo se cerró. El tubo se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos para suspender la muestra. Después, el tubo se agitó durante 3 horas en un incubador y el agitador se ajustó a la temperatura adecuada para obtener una disolución saturada. Las disoluciones saturadas se filtraron mediante un filtro Chromatodisk 25A (GL Science). Se midieron 5 ml del filtrado a los que se añadieron 5 ml de las disoluciones de patrón interno (para obtener 100 ml de una disolución de patrón interno se pesaron 16 mg de *p*-hidroxibenzoato de isopropilo y se añadió metanol al 50%) y después se añadió metanol al 50% para obtener 50 ml de las disoluciones de muestra. Se pesaron 20
- 45 mg de cada uno de los cristales y después se añadió metanol para obtener disoluciones de 50 ml. Se midieron 5 ml de las disoluciones mencionadas anteriormente, después se les añadieron 5 ml de las disoluciones de patrón interno y luego se añadió metanol al 50% para obtener 50 ml de las disoluciones patrón. Se sometieron 10  $\mu\text{l}$  de cada disolución de muestra y de las disoluciones patrón a cromatografía líquida (CL) en las condiciones siguientes y se llevaron a cabo los cálculos siguientes para obtener la solubilidad de saturación de cada cristal.

- 50 Solubilidad de saturación ( $\text{mg}/\text{ml}$ ) =  $Q_t/Q_s \times W_s \times 1/50$

$Q_t$ : relación entre el área pico de cada cristal y el área pico del patrón interno en cada disolución de muestra

Qs: relación entre el área pico del cristal de forma A y el área pico del patrón interno en las disoluciones patrón

Ws: peso (mg) de la muestra patrón de cada cristal

Condiciones de la CL:

sistemas de cromatografía líquida LC6A (Shimazu)

5 detector: espectroscopía ultravioleta (272 nm)

columna: columna L (4,6 x 250 mm)

temperatura de la columna: 40 °C

eluyente: disolvente mixto de metanol/acetato de amonio 0,02 M (60:40)

velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto

10 El patrón de solubilidad de cada cristal se muestra en la figura 4. La solubilidad del cristal de forma A a 25 °C es de 0,35 mg/ml y la solubilidad del cristal de forma B a 25 °C es de 0,73 mg/ml. La forma A es más estable a temperatura ambiente (25 °C) que el cristal de forma B, mientras que la solubilidad del cristal de forma B es mayor que la solubilidad del cristal de forma A a 25 °C y en un intervalo de temperaturas relativamente amplio.

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15 El cristal de forma A y el cristal de forma B de la presente invención pueden prepararse con buena reproducibilidad mediante el uso de disolventes seguros para el cuerpo humano (por ejemplo, aceptables farmacéuticamente, farmacológicamente y/o fisiológicamente). Por lo tanto, son mucho más útiles como producto farmacéutico a granel o como principio activo de un medicamento. Además, el cristal de forma A es extremadamente estable en un amplio intervalo de temperaturas, incluyendo la temperatura ambiente, y muestra también una buena estabilidad durante el almacenamiento. El cristal de forma B tiene buena solubilidad.

20 Ha de interpretarse que el uso de los términos “un” y “uno/a” y “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones siguientes) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o esté en clara contradicción con el contexto. Los términos “comprende(n)”, “tiene(n)”, “incluye(n)” y “contiene(n)” han de interpretarse como términos abiertos (es decir, “incluye(n), pero sin limitarse a”), a menos que se indique lo contrario. Las relaciones de intervalos de valores en este documento pretenden servir solamente como un procedimiento abreviado de referirse individualmente a cada valor distinto que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor distinto se halla incorporado en la memoria como si fuera mencionado individualmente en este documento. Todos los procedimientos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en este documento o esté en clara contradicción con el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o de expresiones ejemplares (por ejemplo “tal como”) proporcionado en este documento pretende solamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención, a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria deberá interpretarse como indicativa de que algún elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

35 En este documento se describen realizaciones preferidas de esta invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores de llevar a cabo la invención. Algunas variantes de estas realizaciones preferidas pueden ser evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variantes como sea apropiado y los inventores pretenden que la invención se realice de manera distinta a la descrita específicamente en este documento.

40

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal de forma A de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, caracterizado porque tiene al menos un pico en un espectro de difracción de rayos X para un ángulo de difracción,  $2\theta$ , de  $8,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y/o  $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$ .
- 10 2. El cristal de forma A según la reivindicación 1, caracterizado por un punto de fusión obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido con un inicio extrapolado inferior a  $220^\circ\text{C}$ .
- 15 3. El cristal de forma A según la reivindicación 2, caracterizado por un punto de fusión obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido con un inicio extrapolado de  $213\text{-}220^\circ\text{C}$ .
- 20 4. El cristal de forma A según la reivindicación 3, caracterizado por un punto de fusión obtenido a partir de una curva de calorimetría diferencial de barrido con un inicio extrapolado de  $217,6^\circ\text{C}$ .
- 25 5. El cristal de forma A según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado por un pico en el espectro de difracción de rayos X para un ángulo de difracción,  $2\theta$ , de  $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .
- 30 6. El cristal de forma A según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado por la ausencia de un pico para un ángulo de difracción de rayos X,  $2\theta$ , de  $7,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$  y/o  $14,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .
- 35 7. El cristal de forma A según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado por una solubilidad en agua inferior a  $0,5\text{ mg/ml}$  a  $25^\circ\text{C}$ .
- 40 8. El cristal de forma A según la reivindicación 7, caracterizado por una solubilidad en agua en el intervalo de  $0,1\text{-}0,5\text{ mg/ml}$  a  $25^\circ\text{C}$ .
9. El cristal de forma A según la reivindicación 8, caracterizado por una solubilidad en agua de  $0,35\text{ mg/ml}$  a  $25^\circ\text{C}$ .
10. El cristal de forma A de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene el espectro de difracción de rayos X coherente con los ángulos de difracción en el espectro de difracción de rayos X de la figura 1-a.
- 35 11. El cristal de forma A de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida según las reivindicaciones 1 a 10 que tiene la curva de calorimetría diferencial de barrido coherente con la curva de calorimetría diferencial de barrido de la figura 3.
- 40 12. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el cristal de forma A según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 para uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad caracterizada por neuronas colinérgicas disfuncionales en un mamífero.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en que la enfermedad es demencia senil; demencia causada por la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Pick, el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía, miastenia grave, glaucoma o somnipatía.
- 5 15. Un procedimiento de preparación de un cristal de forma A de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida que comprende la cristalización de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida a partir de un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, agua y una mezcla de estos, a partir de una disolución en la que la capacidad de sobresaturación es inferior a 5.
- 10 16. El procedimiento según la reivindicación 15 que incluye la etapa de recristalización lenta, en que el periodo de tiempo exacto depende de la escala de la reacción, desde varias horas a varios días.
- 15 17. Un procedimiento para transformar un cristal de forma B de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida en un cristal de forma A de *N*-(2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]quinolin-4-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida por agitación lenta de la suspensión del cristal de forma B en un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, agua y una mezcla de estos, en que el periodo de tiempo exacto depende de la escala de la reacción, desde varias horas a varios días.

Figura 1 - a

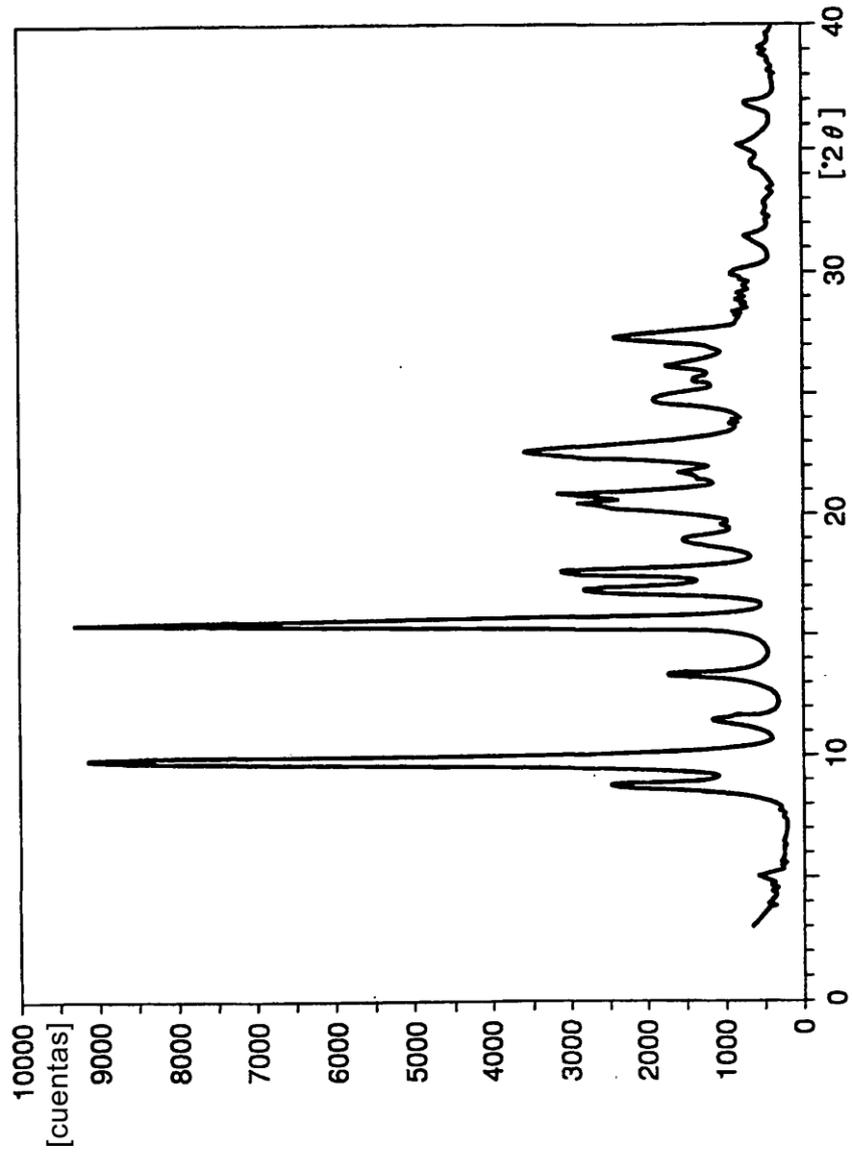


Figura 1 - b

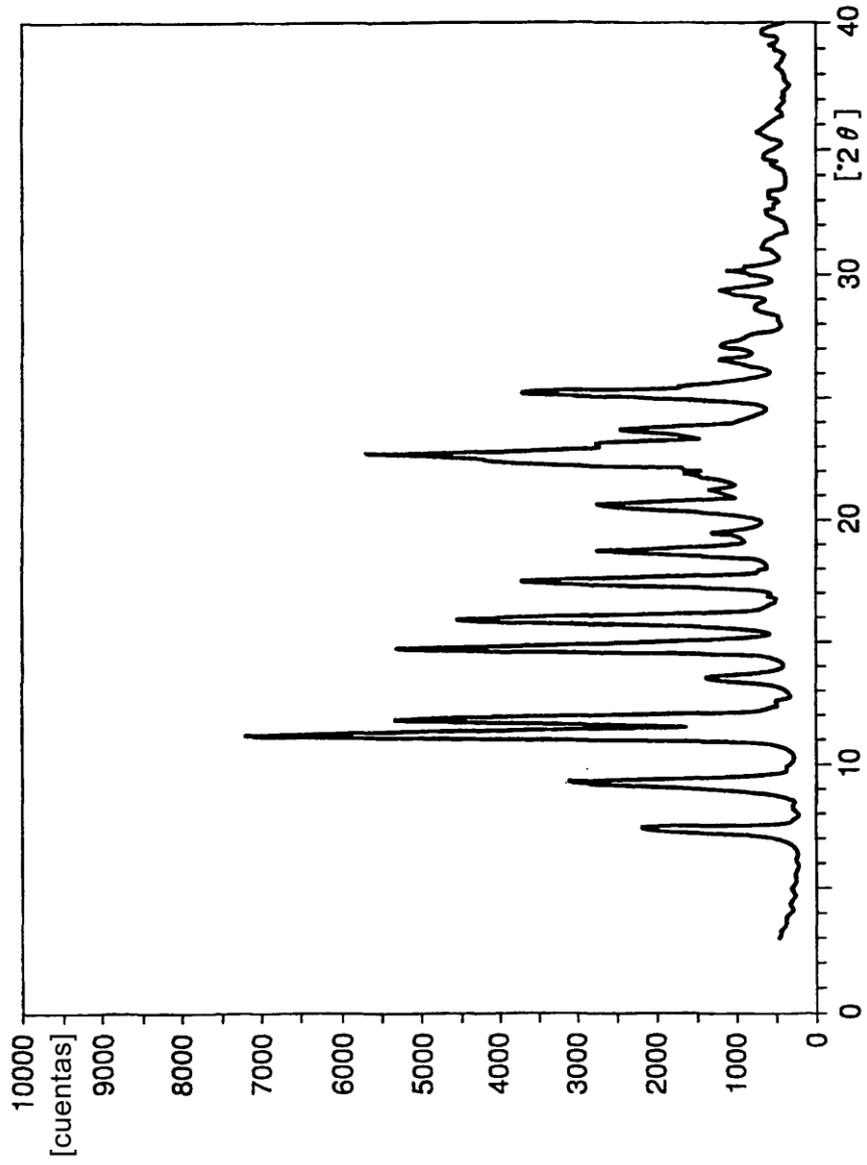


Figura 2

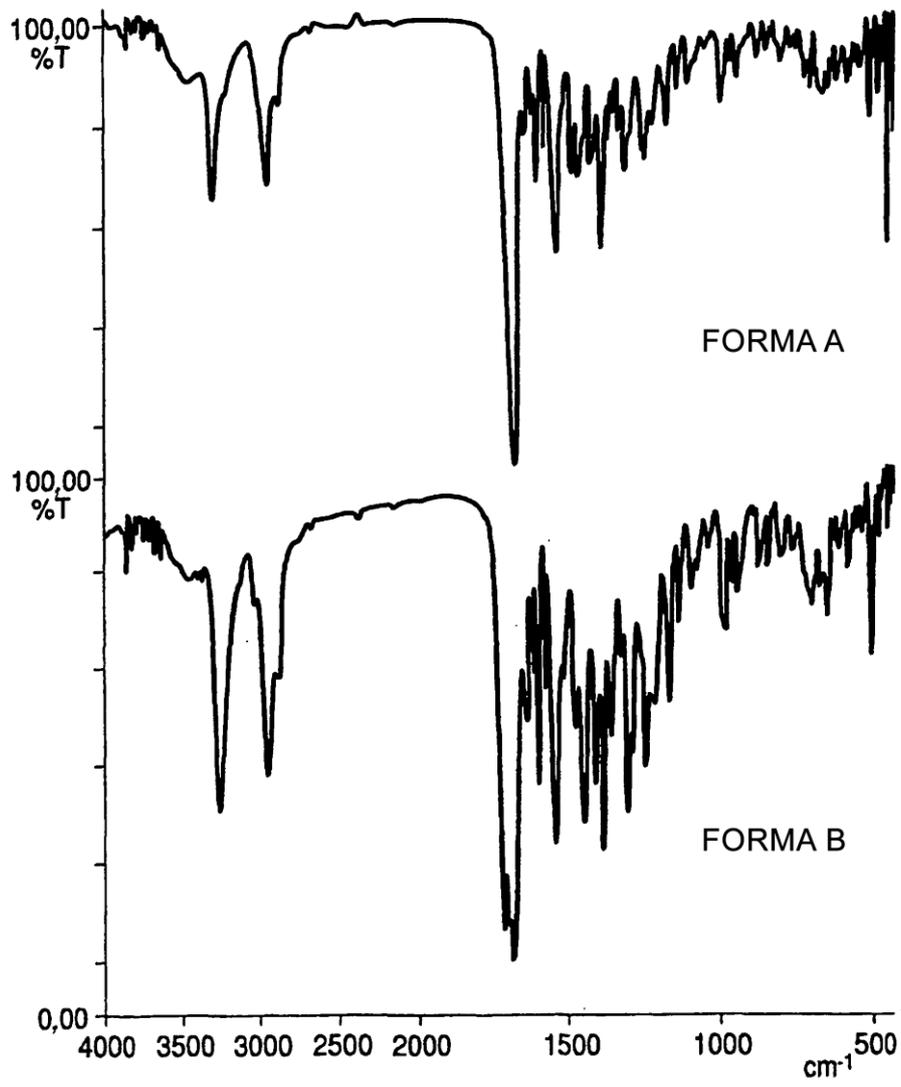


Figura 3

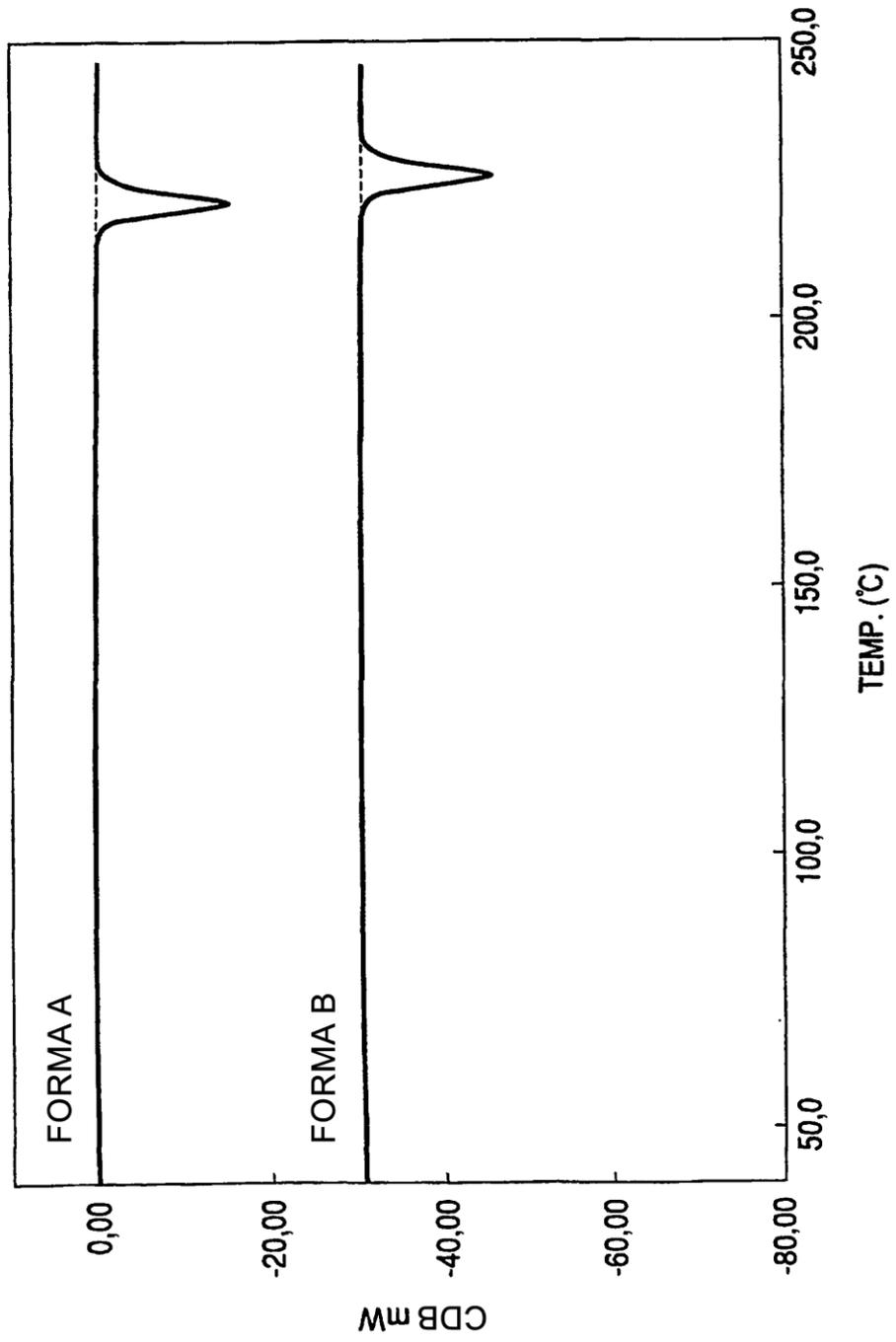


Figura 4

