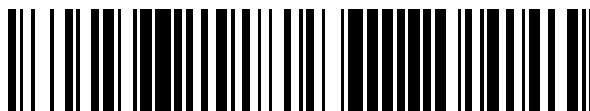


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 697**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2005 E 05758232 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 1764361**

54 Título: **Cristal del compuesto 1,2-dihidropiridina y método para producir el mismo**

30 Prioridad:

06.07.2004 JP 2004198709

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.05.2013

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU
TOKYO 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**ARIMOTO, ITARU;
NAGATO, SATOSHI;
SUGAYA, YUKIKO;
URAWA, YOSHIO;
ITO, KOICHI;
NAKA, HIROYUKI y
OMAE, TAKAO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 404 697 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

Cristal del compuesto 1,2-dihidropiridina y método para producir el mismo.

Campo Técnico

- 5 Esta invención se refiere a cristales del compuesto 1,2-dihidropiridina [3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona].hidrato que están provistos de acción antagonista contra el receptor de AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y/o acción inhibidora contra el receptor de cainato, y que son útiles como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades neurodegenerativas u otras, y a su proceso de producción.

Antecedentes de la Técnica

- 10 Los compuestos de 1,2-dihidropiridina poseen acción antagonista contra el receptor de AMPA y/o acción inhibidora contra el receptor de cainato, y son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades neurodegenerativas y tras. Particularmente, la 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (a la que se hace referencia en lo sucesivo como compuesto (1)) exhibe acción antagonista significativa contra el receptor de AMPA (véase el Documento de Patente 1).
- 15 Aunque el Ejemplo 7 en el Documento de Patente 1 da a conocer un proceso para producir el compuesto (1), se describe meramente, "el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:2)" y no se hace exposición alguna de la forma del compuesto obtenido.

[Documento de Patente 1] WO 01/96308

Exposición de la Invención**20 Problema a Resolver por la Invención**

- Cuando un compuesto que existe en polimorfismo cristalino se utiliza como medicamento, es necesario suministrar el compuesto de manera estable, que tenga forma cristalina uniforme a fin de que puedan garantizarse la calidad uniforme y la potencia constante requeridas para el medicamento. Es necesario también que la forma cristalina sea capaz de mantener la misma calidad durante su almacenamiento y su proceso de formulación (tal como mezcla y granulación).
- 25

Dado que una sustancia fármaco se utiliza industrialmente en gran cantidad, las formas cristalinas deseables son aquellas que tienen un límite superior de concentración de explosión alto y energía de ignición, índice de explosividad y peligrosidad mínimos.

- 30 Generalmente, los polvos que tienden a cargarse tienen gran adhesividad a otros objetos; y existe preocupación acerca de su adhesión a los párrafos protectores o a la piel.

- Cuando una sustancia fármaco tiene susceptibilidad de carga, ocurre que la eficiencia de producción y la susceptibilidad de manipulación disminuyen si el compuesto se adhiere a una paleta rotativa en una etapa de molienda en la fabricación del compuesto, o se adhiere y se aglomera en las máquinas de producción durante el proceso de formulación. Cuando se procesa en escala industrial una gran cantidad de polvos que tienen susceptibilidad de carga, existe la posibilidad de que pueda producirse explosión del polvo. Por consiguiente, es deseable utilizar como la sustancia fármaco un compuesto (cristal) que tenga baja susceptibilidad de carga.
- 35

En cuanto a un compuesto que tiene actividad farmacológica alta (tal como la sustancia fármaco), el punto de vista de la evitación de exposición de los trabajadores y la prevención de la contaminación de la instalación hacen que sean deseables polvos que no tiendan a cargarse.

- 40 Por las razones anteriores, cuando el ingrediente farmacéutico activo de un medicamento se obtiene como una sustancia cristalina, el mismo comprende deseablemente una forma cristalina homogénea, tiene consistentemente las propiedades preferibles, y no contiene impurezas tales como metales. Se ha registrado también necesidad de desarrollar un proceso para producir de manera estable tales cristales en escala industrial.

- Según lo anterior, es un objeto de esta invención proporcionar un cristal que comprende una forma cristalina homogénea del compuesto (1) y un proceso de producción para el mismo.
- 45

Medios para Resolver el Problema

Como resultado de estudios intensivos y diligentes, los autores de la presente invención han descubierto que ciertos disolventes de cristalización podrían utilizarse en la cristalización del compuesto (1) para producir el compuesto (1) que comprende una forma cristalina homogénea, tras de lo cual se ha completado esta invención.

- 50 Específicamente, la presente invención proporciona entre otras cosas lo siguiente:

- (1) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,7^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo (hidrato).
- (2) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $12,5^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo (hidrato).
- 5 (3) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene picos de difracción en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,7^\circ$ y $12,5^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo (hidrato).
- (4) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene un pico de absorción en un número de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr) (hidrato).
- 10 (5) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene picos de absorción para números de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr) (hidrato).
- (5-2) El cristal según cualquiera de los párrafos (1) a (3) que tiene un pico de absorción en un número de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr) (hidrato).
- 15 (5-3) El cristal según cualquiera de los párrafos (1) a (3) que tiene picos de absorción en números de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr) (hidrato).
- (5-4) El cristal según cualquiera de los párrafos (1) a (5), (5-2) y (5-3) que tiene un contenido de paladio de 20 ppm o menos, preferiblemente 15 ppm o menos (hidrato).
- 20 (6) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene picos en desplazamientos químicos de aproximadamente 146,7 ppm y aproximadamente 123,3 ppm en un Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C en Estado Sólido (hidrato).
- (7) Un proceso para producir un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato según cualquiera de los párrafos (1) a (5), (5-1), (5-2), (5-3), (5-4) y (6), comprendiendo el proceso el paso de cristalizar 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona con ayuda de uno o dos disolventes de cristalización seleccionados del grupo constituido por un disolvente alcohólico, un disolvente de alquilcetona, y agua.
- 25 (8) El proceso según el párrafo (7), en el cual el disolvente de cristalización es un disolvente mixto de acetona y agua.
- (9) El proceso según el párrafo (7), en el cual el disolvente de cristalización es un disolvente mixto de acetona y agua con una ratio en volumen de 37:3 a 24:16, preferiblemente un disolvente mixto de acetona y agua con una ratio en volumen de 9:1 a 7:3, y más preferiblemente un disolvente mixto de acetona y agua con una ratio en volumen de 8:2 formado por disolución de los cristales en un disolvente mixto de acetona y agua con una ratio en volumen de 9:1 y adición posterior de agua al disolvente mixto.
- 30 (10) El proceso según cualquiera de los párrafos (7) a (9), en el cual la cristalización se lleva a cabo a una temperatura de 60 a -30°C .
- 35 (11) El proceso según cualquiera de los párrafos (7) a (9) que comprende los pasos de calentar una solución de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona disuelta en el disolvente de cristalización a una temperatura de 50°C o más (preferiblemente a una temperatura comprendida entre la temperatura de reflujo del disolvente de cristalización y 50°C , más preferiblemente a una temperatura de 65 a 55°C) y enfriamiento posterior de la solución a una temperatura de 10 a -20°C (preferiblemente a una temperatura de 10 a 5°C) a una tasa de enfriamiento de 40 a 5°C por hora (preferiblemente a una tasa de enfriamiento de 25 a 15°C por hora).
- 40 (12) El proceso según cualquiera de los párrafos (7) a (11), en el cual el disolvente de cristalización se utiliza en una ratio en volumen de 10 a 50 veces (v/p) basada en el peso de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.
- La cantidad del disolvente de cristalización es preferiblemente de 30 a 50 veces (v/p), de modo más preferible aproximadamente 40 veces (v/p) cuando se utilizan acetona y agua (9:1) como el disolvente de cristalización y aproximadamente 45 veces (v/p) cuando se utilizan acetona y agua (8:2) como el disolvente de cristalización.
- 45 (13) El proceso según cualquiera de los párrafos (7) a (12), en el que se añaden cristales de siembra (una pequeña cantidad de cristales de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato) a una temperatura de 60°C o inferior (preferiblemente a una temperatura de 55 a 0°C , más preferiblemente 55 a 35°C , y de modo muy preferible aproximadamente 40°C).
- 50 (14) El proceso según cualquiera de los párrafos (7) a (13), en el cual los cristales se secan a presión reducida después de la cristalización.

(15) El proceso según cualquiera de los párrafos (7) a (14), en el cual los cristales se dejan en reposo al aire después de la cristalización y el secado a presión reducida.

(15-1) El proceso según cualquiera de los párrafos (7) a (13), en el cual los cristales se dejan en reposo en atmósfera después de la cristalización.

5 (15-2) El proceso según el párrafo (14), en el cual los cristales se dejan en reposo al aire después del secado a presión reducida.

(16) Un medicamento que comprende el cristal según el párrafo (1).

(17) Una composición farmacéutica que comprende el cristal según el párrafo (1).

10 (18) Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad neurodegenerativa aguda que comprende el cristal según el párrafo (1).

(19) Un agente terapéutico o profiláctico para neuropatía causada por una fase aguda de trastorno cerebrovascular, lesión craneal, lesión de la médula espinal o hipoxia, o neuropatía causada por hipoglucemia, que comprende el cristal según el párrafo (1).

15 (20) Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad neurodegenerativa crónica que comprende el cristal según el párrafo (1).

(21) Un agente terapéutico o profiláctico para enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, y esclerosis amiotrófica lateral, o degeneración espinocerebelar, que comprende el cristal según el párrafo (1).

20 (22) Un agente terapéutico o profiláctico para epilepsia, encefalopatía hepática, neuropatía periférica, parkinsonismo, parálisis espástica, dolor, neuralgia, esquizofrenia, ansiedad, dependencia de drogas, náusea, vómito, disuria, deterioro de la visión causado por glaucoma, deterioro del oído causado por antibióticos, o envenenamiento alimentario, comprendiendo el agente el cristal según el párrafo (1).

(23) Un agente terapéutico o profiláctico para encefalomiелitis infecciosa, demencia cerebrovascular, o demencia o síntoma neurológico causado por meningitis, que comprende el cristal según el párrafo (1).

25 (24) Un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad desmielinante, que comprende el cristal según el párrafo (1).

(25) El agente terapéutico o profiláctico según el párrafo (23), en el que la encefalomiелitis infecciosa es encefalomiелitis por HIV.

30 (26) El agente terapéutico o profiláctico según el párrafo (24), en el que la enfermedad desmielinante es encefalitis, encefalomiелitis esporádica aguda, esclerosis múltiple, polirradiculoneuropatía aguda, síndrome de Guillain-Barre, polirradiculoneuropatía desmielinante inflamatoria crónica, enfermedad de Marchifava-Bignami, mielinólisis pontomedular central, neuromiелitis óptica, enfermedad de Devic, enfermedad de Balo, mielopatía asociada a HIV, mielopatía asociada a HTLV, leucoencefalitis progresiva multifocal o una enfermedad desmielinante secundaria.

35 (27) El agente terapéutico o profiláctico según el párrafo (26), en el que la enfermedad desmielinante secundaria es lupus eritematoso del CNS, poliarteritis nudosa, síndrome de Sjogren, sarcoidosis o vasculitis cerebral disociada.

Efectos de la Invención

40 Según la invención, se ha hecho posible que el compuesto (1) se produzca fácilmente como una forma homogénea de hidrato cristalino en escala industrial. Las formas cristalinas de la invención tienen propiedades preferibles tales como ausencia de susceptibilidad de carga, y son adecuadas para uso como ingrediente activo de agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades neurodegenerativas u otras.

Breve Descripción de los Dibujos

Fig. 1 muestra un espectro infrarrojo (método de KBr) de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1.

Fig. 2 muestra un espectro infrarrojo (método de KBr) de los cristales obtenidos en el Ejemplo C1.

45 Fig. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia A1.

Fig. 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1.

Fig. 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo C1.

Fig. 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo D1.

Fig. 7 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales que se describen en el Ejemplo E1.

Fig. 8 muestra un espectro de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) de ^{13}C en Estado Sólido de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1.

5 Fig. 9 muestra un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido de los cristales obtenidos en el Ejemplo D1.

Fig. 10 muestra un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido de los cristales obtenidos en el Ejemplo C1.

Fig. 11 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo del hidrato a diversas temperaturas.

Fig. 12 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo del hidrato a diferentes humedades relativas.

Modo Óptimo para Realización de la Invención

10 Esta invención se describirá a continuación en detalle.

En esta Memoria Descriptiva "un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato" es una forma cristalina de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona que contiene agua en el cristal, y como tal, la cantidad de agua contenida en la forma cristalina no está limitada particularmente; la misma puede estar desprovista de una porción del agua en el cristal. La expresión abarca también la forma en la cual el agua puede coexistir con agua de adhesión.

Este "cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato" significa una forma cristalina tal que la misma tiene preferiblemente $\frac{1}{2}$ a una molécula de agua por molécula de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona en el cristal, pudiendo contener adicionalmente 0 a $\frac{1}{4}$ moléculas de agua de adhesión, y pudiendo estar incluso exento de 0 a $\frac{1}{2}$ moléculas de agua en el cristal.

20 Específicamente, ello significa lo siguiente:

(1) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona $\frac{3}{4}$ hidrato;

(2) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona monohidrato (desprovisto de $\frac{1}{4}$ en el cristal);

25 (3) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona $\frac{1}{2}$ hidrato coexistente con $\frac{1}{4}$ de agua de adhesión; y

(4) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona $\frac{1}{2}$ hidrato; y

(5) Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona monohidrato.

Las zonas cristalinas de la invención son formas cristalinas del hidrato del compuesto (1) con las características descritas más adelante. Aunque las condiciones de medida respectivas para los patrones de difracción de rayos X en polvo y los espectros de absorción en el infrarrojo (método de KBr) no están limitadas particularmente, la medida debería realizarse preferiblemente en las condiciones de medida para los patrones de difracción de rayos X en polvo y los espectros de absorción en el infrarrojo (método de KBr) que se describirán más adelante.

(1) Un cristal que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,7^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo;

35 (2) Un cristal que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $12,5^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo;

(3) Un cristal que tiene picos de difracción en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,7^\circ$ y $12,5^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo;

40 (4) Un cristal que tiene picos de difracción en los ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) que se muestran en Fig. 4 o en la Tabla 5 más adelante en una difracción de rayos X en polvo;

(5) Un cristal que tiene un pico de absorción a una longitud de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr);

(6) Un cristal que tiene picos de absorción a longitudes de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr); y

45 (7) Un cristal que tiene picos de absorción a longitudes de onda (cm^{-1}) que se muestran en Fig. 1 o en la Tabla 2 más adelante en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr).

Estos picos característicos en la difracción de rayos X en polvo no son observables en la forma cristalina obtenida por el proceso de producción dado a conocer en el Documento de Patente 1 (véase el Ejemplo de Referencia A1, Tabla 4 y Fig. 3 como se describe más adelante).

En cuanto al ángulo de difracción (2θ) en el análisis por difracción de rayos X en polvo, pueden producirse errores en el ángulo de difracción, generalmente, dentro del intervalo de $\pm 0,2^\circ$. Por tanto, debe entenderse que los valores de los ángulos de difracción pueden incluir números del orden de $\pm 0,2^\circ$. De acuerdo con lo anterior, esta invención abarca no sólo la forma cristalina que tiene ángulos de difracción de los picos que coinciden completamente en la difracción de rayos X en polvo, sino también una forma cristalina que tiene ángulos de difracción de los picos coincidentes dentro de los errores de aproximadamente $\pm 0,2^\circ$.

[Hidrato]

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,7^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $8,5^\circ$ a $8,9^\circ$ ". La expresión "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $12,5^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $12,3^\circ$ a $12,7^\circ$ ".

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico de absorción en un número de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ " significa "que tiene un pico de absorción en un número de onda de 1587 a 1589 cm^{-1} ".

En esta memoria descriptiva, "que tiene picos de absorción para números de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ " significa "que tiene picos de absorción para números de onda de 1587 a 1589 cm^{-1} y 750 a 752 cm^{-1} ".

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico a desplazamientos químicos de aproximadamente $146,7 \text{ ppm}$ " significa "que tiene un pico sustancialmente equivalente a $146,7 \text{ ppm}$ cuando se mide un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido en condiciones normales o en las condiciones sustancialmente iguales a las descritas en esta memoria descriptiva". En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico a desplazamientos químicos de aproximadamente $123,3 \text{ ppm}$ " significa "que tiene un pico sustancialmente equivalente a $123,3 \text{ ppm}$ cuando se mide un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido en condiciones normales o en las condiciones sustancialmente iguales a las descritas en esta memoria descriptiva".

[Forma anhidra I]

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $10,3^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $10,1^\circ$ a $10,5^\circ$ ". La expresión "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $19,1^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $18,9^\circ$ a $19,3^\circ$ ".

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico a desplazamientos químicos de aproximadamente $149,0 \text{ ppm}$ " significa "que tiene un pico sustancialmente equivalente a $149,0 \text{ ppm}$ cuando se mide un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido en condiciones normales o en las condiciones sustancialmente iguales a las descritas en esta memoria descriptiva". En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico a desplazamientos químicos de aproximadamente $125,6 \text{ ppm}$ " significa "que tiene un pico sustancialmente equivalente a $125,6 \text{ ppm}$ cuando se mide un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido en condiciones normales o en las condiciones sustancialmente iguales a las descritas en esta memoria descriptiva".

[Forma anhidra V]

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $16,7^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $16,5^\circ$ a $16,9^\circ$ ". La expresión "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $12,9^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $12,7^\circ$ a $13,1^\circ$ ". La expresión "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $24,9^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $24,7^\circ$ a $25,1^\circ$ ".

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico de absorción en un número de onda de $1658 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ " significa "que tiene un pico de absorción en un número de onda de 1657 a 1659 cm^{-1} ".

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico de absorción en un número de onda de $501 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ " significa "que tiene un pico de absorción en un número de onda de 500 a 502 cm^{-1} ".

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico a desplazamientos químicos de aproximadamente $145,9 \text{ ppm}$ " significa "que tiene un pico sustancialmente equivalente a $145,9 \text{ ppm}$ cuando se mide un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido en condiciones normales o en las condiciones sustancialmente iguales a las descritas en esta memoria descriptiva". En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico a desplazamientos químicos de aproximadamente $137,7 \text{ ppm}$ " significa "que tiene un pico sustancialmente equivalente a $137,7 \text{ ppm}$ cuando se mide un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido en condiciones normales o en las condiciones sustancialmente iguales a las descritas en esta memoria descriptiva".

[Forma anhidra III]

En esta memoria descriptiva, "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $23,7^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $23,5^\circ$ a $23,9^\circ$ ". La expresión "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $25,0^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $24,8^\circ$ a $25,2^\circ$ ". La expresión "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,7^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $5,5^\circ$ a $5,9^\circ$ ". La expresión "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,5^\circ$ " significa "que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción (2θ) de $9,3^\circ$ a $9,7^\circ$ ".

En esta memoria descriptiva, "un disolvente de alquil-cetona" significa un disolvente orgánico de dialquil-cetona tal como acetona y etil-metil-cetona, y preferiblemente acetona.

En esta memoria descriptiva, "un disolvente alcohólico" significa un disolvente orgánico de alcohol C_{1-6} , tal como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y preferiblemente metanol o 1-propanol.

En esta memoria descriptiva, "a presión reducida" no está limitado particularmente en la medida en que se trate de 760 mmHg o menos; y es preferiblemente de 760 a 0,1 mmHg, más preferiblemente desde 50 a 0,1 mmHg, y muy preferiblemente desde 30 a 5 mmHg.

[Proceso general de producción para el hidrato]

El hidrato de esta invención puede producirse de manera estable en escala industrial preparando el compuesto (1) según el Ejemplo 7 en el Documento de Patente 1 (WO 01/96308) o el Ejemplo de Producción 3 (descrito más adelante), disolviendo este compuesto (1) en un disolvente específico por calentamiento, y cristalizando el mismo por enfriamiento con agitación.

El compuesto (1) a utilizar en la cristalización puede ser cualquier forma de las formas hidrato, anhidra, amorfa y cristalina (lo que incluye polimorfos cristalinos plurales), y puede ser incluso una mezcla de las anteriores.

Los disolventes a utilizar en la cristalización incluyen un miembro o un disolvente mixto de dos miembros seleccionados del grupo constituido por un disolvente alcohólico, un disolvente de alquil-cetona, y agua. El disolvente es preferiblemente un disolvente mixto de acetona y agua.

Cuando se utiliza el disolvente mixto de acetona y agua, su ratio de mezcla (ratio en volumen) es preferiblemente de 37:3 a 24:16, más preferiblemente de 9:1 a 7:3, y de modo adicionalmente más preferible aproximadamente 8:2. El más preferido es un disolvente mixto formado por disolución de los cristales en un disolvente mixto de acetona y agua (9:1) y adición subsiguiente de agua al disolvente mixto para preparar una solución de acetona y agua (8:2).

La cantidad del disolvente utilizada puede seleccionarse adecuadamente entre el límite inferior y el límite superior, siendo el límite inferior una cantidad tal que disuelva el compuesto (1) por calentamiento y siendo el límite superior una cantidad tal que no reduzca significativamente el rendimiento de los cristales. La cantidad de disolvente de cristalización es preferiblemente de 10 a 50 veces (v/p) como ratio en volumen basada en el peso del compuesto (1), más preferiblemente de 30 a 50 veces (v/p). De modo adicionalmente preferible, la cantidad es aproximadamente 40 veces (v/p) si se utiliza acetona-agua (9:1); y es aproximadamente 45 veces (v/p) si se utiliza acetona-agua (8:2).

La temperatura a la que se disuelve el compuesto (1) por calentamiento puede seleccionarse adecuadamente como la temperatura para disolver el compuesto (1) dependiendo del disolvente. La temperatura es preferiblemente desde la temperatura de reflujo del disolvente de cristalización a 50°C , más preferiblemente desde 65°C a 55°C .

Cualquier cambio en la régimen de enfriamiento durante la cristalización puede producir cristales con formas diferentes (polimorfismos). Por tanto, se desea que la cristalización se realice ajustando adecuadamente la régimen de enfriamiento teniendo en consideración los posibles efectos sobre la calidad y el tamaño de partícula de los cristales, o factores análogos. El enfriamiento se realiza preferiblemente a un régimen de 40°C por hora y más preferiblemente a un régimen de 25°C por hora.

La temperatura final de cristalización puede seleccionarse también adecuadamente teniendo en consideración el rendimiento y la calidad de los cristales, o análogos; y la misma es preferiblemente de 10 a -25°C .

En la cristalización, pueden añadirse o no cristales de siembra, que comprenderán una pequeña cantidad de cristales de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato. No existe limitación particular alguna en cuanto a la temperatura a la que se añaden los cristales de siembra. La temperatura es preferiblemente 60°C o menos, más preferiblemente desde 55°C a 0°C , de modo adicionalmente más preferible de 55°C a 35°C , y de modo muy preferible aproximadamente 40°C .

Los cristales precipitados pueden separarse por filtración usual, lavarse con disolvente en caso necesario, y secarse luego para producir los cristales deseados. El disolvente para uso en el lavado de los cristales es común al

disolvente de cristalización, y es preferiblemente un disolvente mixto de acetona-agua (9:1 a 1:1), más preferiblemente un disolvente mixto de acetona-agua (aproximadamente 1:1).

[Método de Secado para los Cristales]

5 Los cristales separados por filtración pueden secarse dejándolos en reposo al aire, en caso apropiado, o por calentamiento.

El tiempo durante el cual se elimina el disolvente residual por debajo de la cantidad prescrita puede seleccionarse adecuadamente como el tiempo de secado, dependiendo de la cantidad de producción, el aparato de secado, la temperatura de secado o análogos. El secado puede realizarse sea por aireación o a presión reducida. El nivel de reducción de la presión puede seleccionarse adecuadamente, dependiendo de la cantidad de producción, el aparato de secado, la temperatura de secado o análogos. Los cristales obtenidos pueden dejarse en reposo al aire después de secado en caso necesario.

10 Los cristales producidos por el proceso arriba mencionado comprenden una forma cristalina homogénea. Cuando se proporciona con las propiedades preferibles de tal modo que la misma es estable, no tiene tendencia a transformarse fácilmente en otras formas cristalinas o amorfas, y no es higroscópica, siendo adecuados estos cristales para la formulación.

El uso del compuesto (1) como agente terapéutico para enfermedades neurodegenerativas u otras se describe detalladamente en el Documento de Patente 1. Las formas cristalinas de la invención pueden utilizarse como el ingrediente activo en el agente terapéutico para enfermedades neurodegenerativas u otras. La exposición completa del Documento de Patente 1 se incorpora así pues por la presente en esta memoria descriptiva por referencia.

20 Cuando un compuesto de esta invención debe utilizarse como medicamento, el mismo se prepara normalmente en forma de composición con ingredientes farmacéuticos adecuados para preparar productos farmacéuticos para su utilización. Sin embargo, el uso de una forma de sustancia fármaco del compuesto de la invención como medicamento no debe excluirse.

25 Los ingredientes farmacéuticos pueden incluir excipientes, aglomerantes, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, correctores del sabor, emulsionantes, agentes tensioactivos, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes tampón, conservantes, antioxidantes, estabilizadores, mejoradores de la absorción, y análogos, todos los cuales se utilizan generalmente en medicamentos. En caso deseado, estos agentes pueden combinarse para su utilización.

30 Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, lactosa, azúcar blanca dulce, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón alfa, dextrina, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio, y análogos.

Los aglomerantes pueden incluir, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábica, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, macrogol, y análogos.

35 Los lubricantes pueden incluir, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio, talco, polietilenglicol, sílice coloidal, y análogos.

Los agentes desintegrantes pueden incluir, por ejemplo, celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón, carboximetil-almidón sódico, y análogos.

40 Los agentes colorantes pueden incluir sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmín, caramelo, beta-caroteno, óxido de titanio, talco, riboflavina-sulfato de sodio, laca de aluminio amarilla, y análogos, que han sido aprobados como aditivos para medicamentos.

45 Los agentes correctores del sabor pueden incluir polvo de cacao, mentol, polvo aromático, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo, y análogos.

Los emulsionantes o los agentes tensioactivos pueden incluir estearil-trietanolamina, lauril-sulfato de sodio, ácido lauril-aminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, éster de sacarosa con ácidos grasos, éster de glicerina con ácidos grasos, y análogos.

50 Los adyuvantes de disolución pueden incluir polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, Polisorbato 80, nicotinamida, y análogos.

Los agentes de suspensión pueden incluir, además de los agentes tensioactivos, polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa.

Los agentes isotonizantes pueden incluir glucosa, cloruro de sodio, manitol, sorbitol y análogos.

- 5 Los agentes tampón pueden incluir los tampones de fosfato, acetato, carbonato, citrato y análogos.

Los conservantes pueden incluir metilparabén, propilparabén, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico y análogos.

Los antioxidantes pueden incluir sulfito, ácido ascórbico, alfa-tocoferol y análogos.

Los estabilizadores pueden incluir los utilizados generalmente en medicamentos.

- 10 Los mejoradores de la absorción pueden incluir los utilizados generalmente en medicamentos.

Los productos farmacéuticos arriba descritos pueden incluir: agentes orales (tales como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, e inhalaciones; preparaciones externas tales como supositorios, ungüentos, ungüentos oftálmicos, cintas adhesivas, soluciones oftálmicas, gotas nasales, gotas para los oídos, emplastos, y lociones; e inyecciones.

- 15 Los agentes orales pueden combinarse adecuadamente con los adyuvantes arriba descritos para formar preparaciones. Adicionalmente, las superficies de los agentes pueden estar recubiertas en caso necesario.

Las preparaciones externas pueden combinarse adecuadamente con los adyuvantes, en particular, excipientes, aglomerantes, correctores del sabor, emulsionantes, agentes tensioactivos, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonizantes, conservantes, antioxidantes, estabilizadores, o mejoradores de la absorción para formar las preparaciones.

- 20

Las inyecciones pueden combinarse adecuadamente con los adyuvantes, en particular, emulsionantes, agentes tensioactivos, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonizantes, conservantes, antioxidantes, estabilizadores, o mejoradores de la absorción para formar las preparaciones.

- 25 Cuando el compuesto de esta invención debe utilizarse como medicamento, su nivel de dosificación puede diferir dependiendo de los síntomas, edades u otros factores. El compuesto se proporciona normalmente en una sola administración o en administraciones divididas 2 a 6 veces al día a las dosis siguientes: desde 0,05 a 10 mg (preferiblemente desde 0,1 a 5 mg) en el caso de un agente oral; desde 0,01 a 10 mg (preferiblemente desde 0,05 a 5 mg) en el caso de una preparación externa; y desde 0,01 a 5 mg en el caso de una inyección. En este contexto, las cantidades reales a administrar se indican con respecto al agente oral y la inyección, mientras que la cantidad que es absorbida por el cuerpo se indica con respecto a la preparación externa.

- 30

Las preparaciones para uso terapéutico o profiláctico en humanos que contienen el cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato (compuesto (1)) según la invención pueden obtenerse por métodos generales que están aceptados en la fabricación de productos farmacéuticos. Los ejemplos específicos de formulación de las preparaciones se muestran más adelante.

- 35 Se mezclaron el compuesto de la invención [es decir, 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona], lactosa, e hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Se utilizó luego polivinilpirrolidona disuelta en una cantidad apropiada de agua purificada para granular la mezcla en fase húmeda. Estos granulados se secaron y se controlaron luego en tamaño. Se mezclaron hidroxipropilcelulosa poco sustituida y estearato de magnesio con los granulados resultantes, después de lo cual se transformaron los mismos en tabletas. Las tabletas obtenidas se recubrieron con película con una solución acuosa de la base de recubrimiento (una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, talco, Macrogol 6000, óxido de titanio y sesquióxido de hierro amarillo). Las cantidades de los materiales respectivos a utilizar por tableta se muestran en la tabla siguiente.

- 40

[Tabla 1]

Material	Propósito	Tableta de 0,5 mg	Tableta de 1,0 mg	Tableta de 2,0 mg
compuesto de la invención ^{*1}	principio activo	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
lactosa	excipiente	80,0 mg	79,5 mg	78,5 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	desintegrador	9,0 mg	9,0 mg	9,0 mg
polivinilpirrolidona	aglomerante	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	desintegrador	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
estearato de magnesio	lubricante	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg
agua purificada	disolvente	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
base de recubrimiento ^{*2}	agente de recubrimiento	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
agua purificada	disolvente	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
total		105 mg	105 mg	105 mg

*1: 3-(2-Ccianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (hidrato)
 *2: Mixtura de hidroxipropilmetilcelulosa, talco, Macrogol 6000, óxido de titanio y sesquióxido de hierro amarillo.

Ejemplos

- 5 Esta invención se describirá específicamente en detalle por medio de los ejemplos que siguen; sin embargo, la invención no debe considerarse limitada a estos ejemplos.

(Ejemplo de Producción 1)

Síntesis de 5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona



- 10 Después de purgar un reactor con nitrógeno, se agitó en el reactor una mixtura de 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (7,33 kg: WO 2004/009553), trifenilboroxina (9,0 kg), acetato de cobre (anhidro) (0,80 kg), agua (0,50 kg), piridina (7,1 kg) y N,N-dimetilformamida (66,7 kg) a una temperatura interna de 28°C durante 1 hora.

Mientras se inyectaba en el reactor aire cuya concentración de oxígeno se ajustó a 9% con nitrógeno a un régimen de 30 l/min, la mixtura de reacción se agitó a 39-40°C (temperatura interna) durante 16 horas para producir una mezcla de reacción 1A.

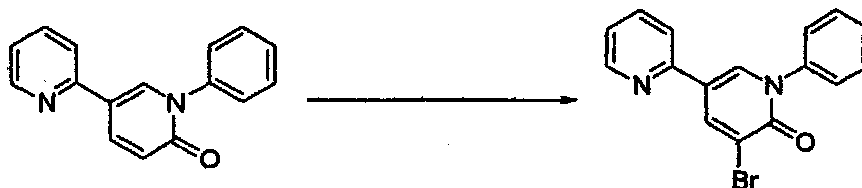
- 15 Se cargaron agua (191 kg) y amoníaco acuoso al 25% (85,8 kg) en un reactor separado y se enfriaron con agua fría a 8,7°C. La mixtura de reacción 1A se añadió luego al reactor durante 3 minutos. La mixtura de reacción se agitó durante 4 horas con refrigeración por agua fría. Los precipitados en la mixtura de reacción se recogieron por filtración con una centrífuga y el residuo filtrado se lavó con 65 kg de agua.

- 20 Los precipitados, agua (97 kg), y a amoníaco acuoso al 25% (43,5 kg) se vertieron en un reactor y se agitaron durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura con agua templada (25°C). Los precipitados contenidos en la mixtura de reacción se recogieron por filtración con una centrífuga y el residuo filtrado se lavó con 32,6 kg de agua. Los precipitados se secaron luego a presión reducida (60°C; 18 horas) para dar 9,6 kg de 5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

- 25 ¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆): δ 8,61-8,50 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,56-7,45 (m, 5H), 7,27 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H).

(Ejemplo de Producción 2)

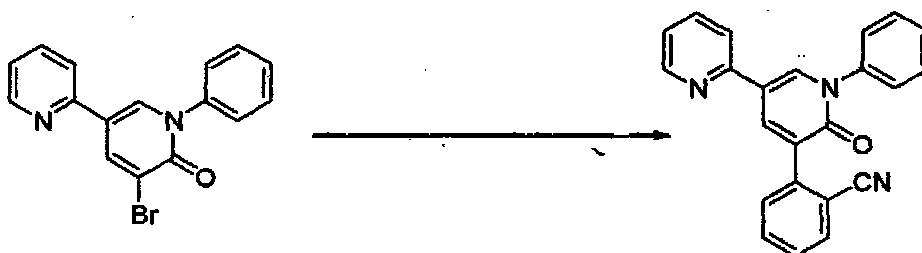
Síntesis de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona



- 5 Se añadieron 5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (200 g), N-bromosuccinimida (157,7 g), y acetato de etilo (4 l) a un reactor de 10 l y la mezcla de reacción se agitó bajo una corriente de nitrógeno a 30°C (temperatura externa) durante 9 horas y 20 minutos. Se añadieron solución de hidrosulfito al 3% (2 l) y tolueno (2 l) a la mezcla de reacción y se agitó luego la misma a 55°C (temperatura externa) durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, se separó la capa acuosa (capa inferior) en la mezcla de reacción, y a continuación se lavó la capa orgánica con agua (2 l) cuatro veces. Se evaporó el disolvente con agitación a presión reducida.
- 10 Subsiguientemente, la adición ulterior de 1,2-dimetoxietano (4 l) y concentración a presión reducida dieron un producto bruto de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

(Ejemplo de Producción 3)

Síntesis de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona



- 15 Al reactor que contenía la cantidad total del producto bruto de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona obtenido como el residuo después de la concentración en el Ejemplo de Producción 2 se añadieron 2-(1,3,2-dioxaborinan-2-il)benzonitrilo (214,9 g), acetato de paladio (3,44 g), trifenilfosfina (16,07 g), yoduro cuproso (7,29 g), 1,2-dimetoxietano (3,1 l) y carbonato de potasio (158,8 g). Se llevó a cabo agitación con calentamiento a 70°C (temperatura externa) en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y, finalmente, con calentamiento a reflujo durante 4 horas.

- 20 Subsiguientemente, se añadió acetato de etilo (2,5 l) a la mezcla de reacción a 70°C (temperatura externa) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el residuo filtrado se lavó con acetato de etilo (2,5 l). Este filtrado total se transfirió a un reactor, al que se añadió ulteriormente amoníaco acuoso al 12,5% (5 l). Se llevó a cabo agitación a 60°C (temperatura externa) durante 53 minutos. La capa inferior (capa acuosa) en la mezcla de reacción se separó. Se añadieron a la capa orgánica remanente salmuera al 5% (2,5 l) y amoníaco acuoso al 25% (2,5 l). Después de agitar, se separó la capa inferior (capa acuosa). Se añadió ulteriormente salmuera al 5% (5 l) a la capa orgánica remanente. Después de agitar, se separó la capa inferior (capa acuosa). La capa orgánica remanente se concentró a presión reducida, y a continuación se añadió acetona (4 l), seguida por concentración a presión reducida.

- 30 Se añadieron a este residuo acetona (7,2 l) y agua (0,8 l), y se disolvió el mismo por agitación a 60°C (temperatura externa) durante 1 hora y 10 minutos. A continuación, se llevó a cabo enfriamiento a 38°C (temperatura externa) durante 18 minutos mientras se agitaba. Se añadió a la mezcla de reacción 1 g de cristales de siembra, cristales de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato. Se llevó a cabo agitación a 35°C (temperatura externa) durante 30 minutos. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura externa que se redujo en 5°C cada 30 minutos, y se agitó a una temperatura externa de 10°C durante 17 horas.

- 35 Se añadió gota a gota agua (2,29 l) a la mezcla de reacción con agitación durante un periodo de 3 horas y 10 minutos. Después de la adición, se continuó agitando durante 1 hora y 20 minutos más. Se filtró la mezcla de reacción y el residuo filtrado se lavó con 2 l de acetona-agua al 50% para dar 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (526,28 g) como una torta húmeda, que correspondía a 168,3 g como peso seco.

Conversión de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona en la torta húmeda hasta peso seco.

La torta húmeda obtenida (4,378 g) se pesó y se secó a presión reducida a 50°C durante 4 horas para dar 1,4005 g de un polvo seco.

Valor convertido como peso seco = $(1,4005/4,378) \times 526.28 = 168,3$ g.

5 Determinación de los contenidos en peso de acetona y agua en la torta húmeda de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

El análisis por cromatografía de gases de la torta húmeda obtenida en las condiciones descritas a continuación determinó que la torta húmeda obtenida en el Ejemplo de Producción 3 contenía 168 ml de acetona y 186 ml de agua.

10 Condiciones del análisis por cromatografía de gases:

Columna: DB-WAX (30m x 0,53mm, 1 μ m); detector: TCD; temp. del horno: 60 °C (8min), 60-180 °C (70 °C/min), 180 °C (5min); temp. del detector: 210 °C; temp. de entrada: 150 °C; flujo de la columna: 5,0 ml/min; ratio de división:(1:4); vol. de inyección: 2 μ l.

(Ejemplo IX)

15 Cristalización de 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (hidrato)

Se cargó un matraz de 10 l con 526,28 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona obtenida como la torta húmeda en el Ejemplo de Producción 3. De una mezcla acetona-agua preparada a partir de 5890 ml de acetona y 490 ml de agua, se añadieron 5,5 l al matraz y se calentó el mismo. Se llevó a cabo filtración después de la disolución. Mientras el matraz de 10 l y el residuo filtrado se lavaban con el total de la mezcla acetona-agua, se transfirió todo el filtrado a un matraz de 10 l.

La mixtura se agitó a una temperatura externa de 40°C, y después que la temperatura interna alcanzó 40°C, la temperatura externa se ajustó a 35°C. A continuación, se añadieron a la mixtura 842 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato. Después de agitar la mixtura durante 30 minutos, la temperatura externa se cambió a 30°C, y luego a 25°C después de 30 minutos. La temperatura externa se redujo en 5°C cada 30 minutos después de ello hasta un valor tan bajo como 15°C. Después de agitar la mixtura a una temperatura externa de 15°C durante 30 minutos, la temperatura externa se redujo ulteriormente a 8°C y se continuó agitando durante 1 hora.

Se añadieron gota a gota a la mixtura 842 ml de agua a 11°C (temperatura interna) durante un periodo de 1 hora y 10 minutos. Una hora después de completarse la adición, la temperatura externa se cambió a 0°C y la mixtura se agitó durante 40 minutos. La temperatura externa se redujo luego a -20°C y se continuó agitando durante 15 horas.

Los precipitados contenidos en la mixtura se recogieron por filtración. Después que los precipitados se lavaron con 1700 ml de acetona al 50% en agua, se secaron bajo aireación durante 50 minutos. Subsiguientemente, estos precipitados se secaron con un secador de vibración a 40°C a presión reducida durante 11 horas y se secaron adicionalmente a 60°C durante 3 horas.

Después que la temperatura del secador se enfrió hasta la temperatura ambiente, la atmósfera externa se aspiró en el secador a 950 hpa durante 4 horas para dar 172,4 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (forma cristalina del hidrato).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,61-8,57 (m, 1H), 8,53-8,52 (parecido a d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,86-7,81 (parecido a t, 1H), 7,79-7,76 (parecido a t, 1H), 7,72(d, 1H), 7,61-7,48 (m, 6H), 7,31-7,28 (m, 1H).

Paladio residual: 15 ppm

(Ejemplo de Referencia A1)

Producción de cristales anhidros de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (forma anhidra II)

De igual manera que en el procedimiento posterior al tratamiento de reacción que se describe en el Ejemplo 7 del documento WO 01/96308, la producción se llevó a cabo a continuación. El método de síntesis para 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona [nombre alternativo: 2-(2-oxo-1-fenil-5-(piridin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo] se describe en el Ejemplo 7 en WO 01/96308 así como en el Ejemplo de Producción 3 anterior.

Se añadió acetato de etilo (400 ml) a 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (8 g). La mixtura se calentó a 60°C en un baño caliente. Se añadió a la mixtura acetato adicional (160 ml), y los sólidos se disolvieron

por calentamiento a 70°C en el baño caliente. Después de añadir n-hexano (80 ml) a esta solución, se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 7,7 g de un polvo amarillo pálido.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,59-8,57 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,73-7,71 (parecido a d, 1H), 7,61-7,48 (m, 6H), 7,30 (dd, 1H).

5 (Ejemplo B1)

Producción de cristales de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato (Hidrato)

Un recipiente de 500 ml en forma de berenjena se cargó con 7 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona. Se añadieron al recipiente 280 ml de acetona al 90% en agua preparada a partir de 252 ml de acetona y 28 ml de agua. La mezcla se agitó con calentamiento en un baño de agua y se disolvió a reflujo (baño de agua, 65°C). Después de confirmarse la disolución, el baño de agua se enfrió a 50°C. Después de la adición de 35 ml de agua, se añadieron al recipiente 140 mg de cristales de siembra [una pequeña cantidad de cristales de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato] a una temperatura interna de 50°C. Se utilizó un baño termostático para enfriar la mezcla a -20°C a un régimen de enfriamiento de aproximadamente 35°C/hora. Después de agitar la mezcla a -20°C durante 1 hora, los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida (a una temperatura externa de 30°C durante 1 hora y luego a 60°C durante 2 horas). Los polvos secos obtenidos (6,3 g) se transfirieron a una cápsula Petri y se dejaron en reposo al aire durante 17 horas (humedad antes del reposo: 55,4%; humedad después de reposo durante una noche: 61,6%) para dar 6,2 g de cristales de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,61-8,57 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,73-7,71 (parecido a d, 1H), 7,61-7,48 (m, 6H), 7,30 (dd, 1H).

(Ejemplo de Referencia C1)

Producción de cristales anhidros de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (forma anhidra V)

Se cargó un recipiente de 500 ml con 9 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (forma cristalina del hidrato). Se añadió acetona (360 ml) al recipiente y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo (a 70°C en un baño de agua).

Después de disolución, la mezcla se filtró por succión y el filtrado se concentró a 75°C a presión normal para solidificarlo. Después que los sólidos se trituraron finamente en un mortero, se añadió a los sólidos una solución acetona-agua preparada a partir de 216 ml de acetona y 54 ml de agua.

La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo (a 75°C en un baño de agua). Después de disolución, la mezcla se agitó adicionalmente con calentamiento a reflujo durante 2 horas y 40 minutos. Subsiguientemente, la temperatura del baño de agua para la mezcla (temperatura externa) se enfrió a la temperatura ambiente a un régimen de enfriamiento de 10°C/hora, y se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas.

Los precipitados en la mezcla de reacción se filtraron con succión y se secaron luego a presión reducida (una temperatura externa de 20°C durante 40 minutos y luego a 60°C durante 3 horas) para dar 7,2 g de los cristales anhidros de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,61-8,57 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,61-7,48 (m, 6H), 7,31-7,28 (m, 1H).

(Ejemplo de Referencia D1)

Producción de los cristales anhidros de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (forma anhidra I)

Se cargó un recipiente de 1 l con 8 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (hidrato). Se añadió acetato de etilo (480 ml) al recipiente y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo (en un baño de aceite) para efectuar la disolución. Se paró el calentamiento y se dejó que continuara la agitación mientras se mantenía el recipiente en el baño de aceite (con enfriamiento gradual). En el momento en que la temperatura interna alcanzó 50,9°C, se añadieron a la mezcla 0,2 g de cristales de siembra de [3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona (cristal anhidro)]. Subsiguientemente, se continuó la agitación hasta que la temperatura interna alcanzó 31,3°C. La mezcla se agitó durante 2 horas más en un baño de hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron bajo aireación (50°C/18 horas) para dar 5,8 g de cristales anhidros de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,58 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61-7,48 (m, 6H), 7,32-7,27 (m, 1H).

Estabilidad física en la operación de mezcla en presencia de agua o solución mixta agua-etanol (1:1)

(Procedimiento Operativo)

- 5 Se ponen aproximadamente 150 mg de los cristales respectivos en un mortero de ágata, y se lleva a cabo la operación de mixtura a la temperatura ambiente durante unos pocos minutos mientras continúa la adición gota a gota de agua (o solución mixta agua-etanol (1:1)). Subsiguientemente, los cristales respectivos se secan a aproximadamente 60°C durante 2 a 3 horas.

(Resultados)

- 10 El análisis por difracción de rayos X en polvo demostró que los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia A1 sufrían un cambio en la forma cristalina durante la operación de mixtura en presencia de agua o una solución mixta agua-etanol (1:1), y la misma forma cristalina que la obtenida en el Ejemplo D1 aumentaba en cantidad.

El análisis por difracción de rayos X en polvo demostró que los cristales respectivos obtenidos en el Ejemplo de Referencia B1, el Ejemplo de Referencia C1 y el Ejemplo de Referencia D1 no exhibían cambio alguno en la forma cristalina y eran físicamente estables en presencia de agua o una solución mixta agua-etanol (1:1).

Influencia del cambio de temperatura y humedad sobre el hidrato

- 15 (Aparato)

Sistema DTA de rayos X Rigaku: RINT-2000 fabricado por Rigaku Corporation

(Método Operativo)

Los cristales obtenidos en el Ejemplo B1 (hidrato) se trituraron en un mortero y se testaron luego sobre una placa de vidrio de 13 mm de diámetro. La medición se realizó en las condiciones siguientes.

- 20 Rayos X en uso: rayos CuK α
 Voltaje del tubo: 40 kV
 Corriente del tubo: 200 mA
 Rendija de divergencia: 1/2 grados
 Rendija de recepción: 0,3 mm
 25 Rendija de dispersión: 1/2 grados
 Velocidad de barrido: 2°/min
 Paso de barrido: 0,01°
 Intervalo de barrido (2 θ): 5 a 40°.

- 30 La temperatura de medición se cambió como sigue sucesivamente y los patrones de difracción de rayos X en polvo se midieron a las temperaturas respectivas en secuencia: 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 70, 60, 50, 40 y 30°C.

(Resultados)

- 35 Fig. 11 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo del hidrato a las temperaturas respectivas anteriores. Los cambios en los patrones de difracción de rayos X en polvo revelaron que los cristales del Ejemplo B1 (hidrato) se transforman en los mismos cristales que los cristales del Ejemplo de Referencia E1 (forma anhidra III) a aproximadamente 60°C o más, y vuelven de nuevo al hidrato cuando se reduce la temperatura.

La humedad de la medición se cambió como sigue sucesivamente y los patrones de difracción de rayos X en polvo se midieron a las humedades respectivas en secuencia: 4, 5, 10, 15, 20, 50, 90, 50, 15 y 5% RH (humedad relativa).

(Resultados)

- 40 La Fig. 12 muestra los patrones de difracción de rayos X en polvo del hidrato a las humedades respectivas anteriores. Partiendo de los cambios en los patrones de difracción de rayos X en polvo se observaron patrones reversibles del hidrato y de la forma anhidra III bajo la humedad de más y menos de aproximadamente 10% RH. Se confirma que los cristales del Ejemplo B1 (hidrato) cambian a la forma anhidra III bajo la humedad de aproximadamente 10% RH o menos, y se mantienen en estado de hidrato bajo la humedad de aproximadamente 10% RH o mayor.

- 45 Estos experimentos acerca de la influencia de los cambios en temperatura y humedad sobre el hidrato, y el Ejemplo IX revelaron que el estado de los precipitados antes del secado al aire era el mismo que el de los cristales del Ejemplo de Referencia E1 (forma anhidra III) o una mixtura de forma anhidra III e hidrato, que es un compuesto intermedio útil para la producción del hidrato.

Energía de Ignición Mínima y Límite Inferior de la Concentración de Explosión

(Método Operativo)

- 5 Una cantidad apropiada de hidrato correspondiente a una concentración se puso uniformemente sobre la cápsula de muestras de un aparato de tests de explosión de polvo del tipo de inyección. Se comprimió aire a 50 kPa en un tanque de presión de 1,3 l, y el aire se introdujo en un cilindro de vidrio por apertura de una válvula accionada por solenoide para formar nubes de polvo. Se suministró energía a un electrodo de descarga al cabo de 0,1 segundos después de la apertura de la válvula accionada por solenoide. El criterio de ignición es una llegada de llama hasta una marca de ignición ajustada a 100 mm por encima del electrodo de descarga.

(Condiciones de Medida para el Límite Inferior de Concentración Explosión)

- 10 Temperatura de la sala de medida: 24°C
 Humedad: 49%
 Presión de estallido del aire comprimido: 50 kPa
 Tiempo de comienzo de la ignición: 0,1 s
 Repetición del test de ignición: 5 veces
 15 Energía de descarga de la ignición: 10 J

(Condiciones de Medida para Energía Mínima de Ignición)

- 20 Temperatura de la sala de medida: 24°C
 Humedad: 49%
 Presión de estallido del aire comprimido: 50 kPa
 Tiempo de comienzo de la ignición: 0,1 s
 Repetición del test de ignición: 10 veces

(Aparato)

Aparato de test de explosión de polvo de tipo de inyección (Environmental Technology Co., Ltd. DES-10)

(Resultados)

- 25 Límite Inferior de Concentración de Explosión: 160-170 g/m³
 Energía Mínima de Ignición: 50-100 mJ
 Concentración de Polvo Fino: 1250 g/m³

Susceptibilidad de carga

(Método Operativo)

- 30 Se pesa aproximadamente 1 g de los compuestos respectivos en una botella de pesada (diámetro de 35 mm). Se introduce una varilla de agitación [recubrimiento de plástico fluorado (resina de tetrafluoretileno); 20 mm] en la botella y, después de colocar la tapa, se agitan los polvos durante 30 minutos. Se abre la tapa al mismo tiempo que se detiene la agitación; y se mide el potencial estático del polvo utilizando un instrumento de medida del potencial estático.

- 35 (Aparato)

STATIRON-DZ3, fabricado por Shishido Electrostatic, Ltd.

(Resultados)

Cristales del Ejemplo de Referencia A1: 70-100 V
 Cristales del Ejemplo B1: 0 V

- 40 Medida de los Espectros Infrarrojos

El espectro infrarrojo de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1 se midió en las condiciones de medida descritas más delante según el método del disco de bromuro de potasio para medida del espectro infrarrojo como se describe en los Tests Generales en la Farmacopea Japonesa.

(Aparato)

- 45 FT/IR-620 fabricado por JASCO Corporation
 Intervalo de medida: 4000-400 cm⁻¹
 Resolución: 4 cm⁻¹
 Número de integraciones: 36

Velocidad de barrido: 2 mm/s

Fig. 1 muestra un espectro infrarrojo de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1 (método de KBr) y Fig. 2 muestra un espectro infrarrojo de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia C1 (método de KBr).

- 5 La Tabla 2 muestra los números de onda (cm^{-1}) y las transmitancias (%) de los picos de absorción para los cristales obtenidos en el Ejemplo B1. La Tabla 3 muestra los números de onda (cm^{-1}) y las transmitancias (%) de los picos de absorción para los cristales obtenidos en el Ejemplo C1.

[Tabla 2]

NÚMERO DE PICO	NÚMERO DE ONDA (cm^{-1})	%T
1	3406,64	46,3391
2	2217,74	56,7481
3	1661,37	6,6427
4	1619,91	40,6542
5	1588,09	25,9365
6	1566,88	40,1575
7	1550,49	43,7805
8	1482,03	35,2300
9	1434,78	48,9801
10	1369,21	56,9666
11	1318,11	46,9775
12	1282,43	47,1779
13	1249,65	56,0844
14	1157,08	60,4468
15	1099,23	60,6605
16	899,63	68,4385
17	879,38	62,5325
18	784,89	24,6745
19	751,14	35,0064
20	730,89	57,4603
21	697,14	39,9667
22	606,50	56,3319
23	557,33	62,4188
24	505,26	58,3988

[Tabla 3]

NÚMERO DE PICO	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)	%T
1	3447,13	50,2836
2	3066,26	49,6530
3	2221,59	49,7414
4	1657,52	1,0035
5	1618,95	24,2890
6	1585,20	11,2133
7	1565,92	26,5039
8	1549,52	26,7864
9	1476,24	17,5093
10	1434,78	36,9734
11	1368,25	45,1127
12	1318,11	29,2805
13	1266,04	36,7269
14	1247,72	39,2277
15	1157,08	52,6189
16	1135,87	64,5032
17	1097,30	55,2787
18	933,38	66,5017
19	896,74	61,6446
20	879,38	55,0085
21	785,85	14,4121
22	753,07	24,8345
23	729,92	54,7682
24	694,25	30,5167
25	630,61	61,1148
26	603,61	46,5267
27	556,36	62,4971
28	501,40	51,0929
29	443,55	67,0781

Medida del Patrón de Difracción de rayos X en polvo

- 5 Los patrones de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en los ejemplos respectivos se midieron en las condiciones de medida descritas a continuación según el método de medida de la difracción de rayos X en polvo que se describe en los Tests Generales en la Farmacopea Japonesa.

(Aparato)

Sistema DTA de rayos X Rigaku: RINT-2000, fabricado por Rigaku Corporation

(Método Operativo)

Se trituró una muestra en un mortero y se testó luego sobre una placa de vidrio de 13 mm de diámetro. La medida se realizó en las condiciones siguientes.

Rayos X de utilización: rayos CuK α

Voltaje del tubo: 40 kV

Corriente del tubo: 200 mA

Rendija de divergencia: 1/2 grados

Rendija de recepción: 0,3 mm

Rendija de barrido: 1/2 grados

Velocidad de barrido: 1°/min

Paso de barrido: 0,01°

Intervalo de barrido (2 θ): 5 a 40°

Fig. 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia A1; Fig. 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1; Fig. 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia C1, y Fig. 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia D1.

La Tabla 4 muestra los picos y sus intensidades en ángulos de difracción (2 θ) para los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia A1; la Tabla 5 muestra los picos y sus intensidades en ángulos de difracción (2 θ) para los cristales obtenidos en el Ejemplo B1; la Tabla 6 muestra los picos y sus intensidades en ángulos de difracción (2 θ) para los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia C1, y la Tabla 7 muestra los picos y sus intensidades en ángulos de difracción (2 θ) para los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia D1.

Basándose en Fig. 4 y en la Tabla 5 que representan el patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1, puede encontrarse que el patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1 proporciona un pico característico que tiene un ángulo de difracción (2 θ) de aproximadamente 12,5°.

Esto sugiere que los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia A1 no contienen la misma forma cristalina que los cristales obtenidos en el Ejemplo B1, dado que Fig. 3 y la Tabla 4, que representan el patrón de difracción de rayos X en polvo de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia A1 no proporciona el pico que tiene un ángulo de difracción (2 θ) de aproximadamente 12,5.

Ejemplo de Referencia E1 (forma anhidra III)

Con respecto a los cristales de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato, el patrón de difracción de rayos X en polvo se midió en las condiciones similares a las arriba descritas. Sin embargo, la medida se condujo a una velocidad de barrido de 2°/min en condiciones de calentamiento en la proximidad de 110°C.

Fig. 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo, y la Tabla 8 muestra los picos y la intensidad de los ángulos de difracción (2 θ $\pm$ 0,2°) para los cristales.

[Tabla 4]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	9,010	0,588	9,8067	13370	100
2	15,850	0,652	5,5867	10137	76
3	24,390	0,847	3,6465	10672	80

[Tabla 5]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	7,780	0,259	11,3542	16328	100
2	8,700	0,247	10,1555	5298	32
3	9,520	0,282	9,2825	11203	69
4	12,450	0,365	7,1037	4845	30
5	14,590	0,282	6,0663	2872	18
6	15,240	0,329	5,8090	7037	43
7	15,600	0,188	5,6757	2162	13
8	16,180	0,282	5,4735	2358	14
9	17,540	0,341	5,0521	6268	38
10	19,980	0,318	4,4403	3823	23
11	21,040	0,247	4,2189	2430	15
12	21,420	0,271	4,1449	2708	17
13	23, 260	0,282	3,8210	3838	24
14	24,190	0,294	3,6762	12030	74
15	25,440	0,282	3,4983	5205	32
16	25,820	0,188	3,4477	2953	18
17	26,430	0,294	3,3695	4488	27
18	27,310	0,259	3,2629	2295	14
19	27,860	0,341	3,1997	3567	22
20	28,870	0,294	3,0900	2645	16

[Tabla 6]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	8,000	0,259	11,0424	18318	76
2	9,160	0,259	9,6465	24045	100
3	10,000	0,294	8,8380	3002	12
4	12,870	0,259	6,8728	2838	12
5	15,140	0,247	5,8471	5210	22
6	15,950	0,282	5,5519	17707	74
7	16,720	0,306	5,2979	8272	34
8	18,370	0,271	4,8256	5460	23
9	18,820	0,235	4,7113	4523	19
10	20,650	0,259	4,2977	5878	24
11	22,150	0,318	4,0099	3967	16
12	23,100	0,224	3,8471	5378	22
13	24,320	0,365	3,6568	5333	22
14	24,930	0,306	3,5687	19343	80
15	26,280	0,271	3,3884	3737	16
16	26,860	0,282	3,3165	5103	21
17	28,010	0,306	3,1829	2182	9
18	28,660	0,294	3,1122	5767	24
19	30,410	0,259	2,9369	3333	14
20	30,900	0,282	2,8915	2363	10

[Tabla 7]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	7,780	0,235	11,3542	20997	100
2	9,450	0,259	9,3511	7993	38
3	10,270	0,247	8,6062	6090	29
4	14,240	0,247	6,2146	3092	15
6	15,060	0,353	5,8780	6283	30
6	16,070	0,271	5,5107	16920	81
7	19,080	0,294	4,6476	7162	34
8	20,450	0,259	4,3393	3658	17
9	22,440	0,259	3,9588	3212	15
10	23,300	0,176	3,8145	5342	25
11	24,150	0,094	3,6822	7478	36
12	27,310	0,106	3,2629	4648	22

[Tabla 8]

NÚMERO DE PICO	2 θ	ANCHURA MEDIA	VALOR d	INTENSIDAD	INTENSIDAD RELATIVA
1	5,700	0,235	15,4919	557	8
2	7,660	0,224	11,5318	6780	100
3	8,650	0,247	10,2141	1813	27
4	9,490	0,259	9,3118	3490	51
5	11,640	0,259	7,5962	1603	24
6	12,350	0,282	7,1610	1817	27
7	13,690	0,271	6,4630	1057	16
8	14,550	0,200	6,0828	1247	18
9	15,240	0,271	5,8090	1230	18
10	15,530	0,118	5,7011	717	11
11	16,110	0,141	5,4973	650	10
12	17,590	0,306	5,0378	1237	18
13	19,940	0,141	4,4491	417	6
14	21,450	0,141	4,1392	540	8
15	22,300	0,271	3,9833	750	11
16	23,700	0,247	3,7511	2560	38
17	24,960	0,235	3,5645	1783	26
18	25,420	0,106	3,5010	1173	17
19	26,150	0,259	3,4049	720	11
20	27,030	*****	3,2960	703	10
21	28, 500	0,200	3,1293	670	10

5 Medida del Espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido

Se midieron los espectros NMR de ^{13}C en Estado Sólido para los cristales obtenidos en los Ejemplos B1, C1 y D1 en las condiciones siguientes:

Temperatura de medida: temperatura ambiente ($\sim 22^\circ\text{C}$)

Compuesto estándar: carbono del carbonilo de glicina (estándar externo: 176,03 ppm)

10 Núcleo de medición: ^{13}C (100, 6248425 MHz)

Tiempo de repetición de impulsos:

50 s para los Ejemplos de Referencia C1 y D1

5 s para el Ejemplo B1

Modo de impulsos: medida CP/TOSS

Fig. 8 muestra un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido de los cristales obtenidos en el Ejemplo B1, y los desplazamientos químicos se resumen en la Tabla 9. Fig. 9 muestra un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia D1, y los desplazamientos químicos se resumen en la Tabla 10. Fig. 10 muestra un espectro NMR de ^{13}C en Estado Sólido de los cristales obtenidos en el Ejemplo de Referencia C1, y los desplazamientos químicos se resumen en la Tabla 11.

[Tabla 9]

Desplazamiento Químico (ppm)	Desplazamiento Químico (ppm)
159,8	127,8
150,8	126,5
146,7	125,8
139,4	123,3
136,6	120,8
134,9	118,4
132,7	114,6
129,0	108,8

[Tabla 10]

Desplazamiento Químico(ppm)	Desplazamiento Químico(ppm)
160,0	129,5
152,8	128,2
152,0	127,0
149,0	125,6
140,5	120,3
137,0	118,2
134,7	114,6
133,4	108,2
131,0	

[Tabla 11]

Desplazamiento Químico(ppm)	Desplazamiento Químico(ppm)
159,7	128,2
151,2	127,3
145,9	126,8
139,9	125,8
137,7	121,1
134,9	120,6
132,8	119,1
131,7	114,2
130,1	109,4
129,0	

Aplicabilidad Industrial

Las formas cristalinas de la invención tienen propiedades preferibles y son adecuadas para uso como ingrediente activo de agentes terapéuticos o profilácticos para enfermedades neurodegenerativas o análogas.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,7^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo.
- 5 2. Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene un pico de difracción en un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $12,5^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo.
3. Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene picos de difracción en ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,7^\circ$ y $12,5^\circ$ en una difracción de rayos X en polvo.
4. Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene un pico de absorción en un número de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr).
- 10 5. Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene picos de absorción en números de onda de $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción en el infrarrojo (método de KBr).
6. Un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato que tiene picos en los desplazamientos químicos de alrededor de $146,7 \text{ ppm}$ y alrededor de $123,3 \text{ ppm}$ en un Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C en Estado Sólido.
- 15 7. Un proceso para producción de un cristal de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona hidrato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo el proceso el paso de cristalizar 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona con ayuda de uno o dos disolventes de cristalización seleccionados del grupo constituido por un disolvente alcohólico, un disolvente de alquilcetona, y agua.
- 20 8. El proceso según la reivindicación 7, en el cual el disolvente de cristalización es un disolvente mixto de acetona y agua.
9. El proceso según la reivindicación 7, en el cual el disolvente de cristalización es un disolvente mixto de acetona y agua con una ratio en volumen de 37:3 a 24:16.
10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el cual la cristalización se lleva a cabo a una temperatura de 60 a -30°C .
- 25 11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 que comprende los pasos de calentar una solución de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona disuelta en el disolvente de cristalización a una temperatura de 50°C o más y enfriar posteriormente la solución a una temperatura de 10 a -20°C a un régimen de enfriamiento de 40 a 5°C por hora.
- 30 12. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el cual el disolvente de cristalización se utiliza en una ratio en volumen de 10 a 50 veces (v/p) basada en el peso de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.
13. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el cual se añaden cristales de siembra a 60°C o menos.
- 35 14. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el cual los cristales se secan a presión reducida después de la cristalización.
15. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en el cual los cristales se dejan en reposo al aire después de la cristalización y el secado a presión reducida.

Fig.1

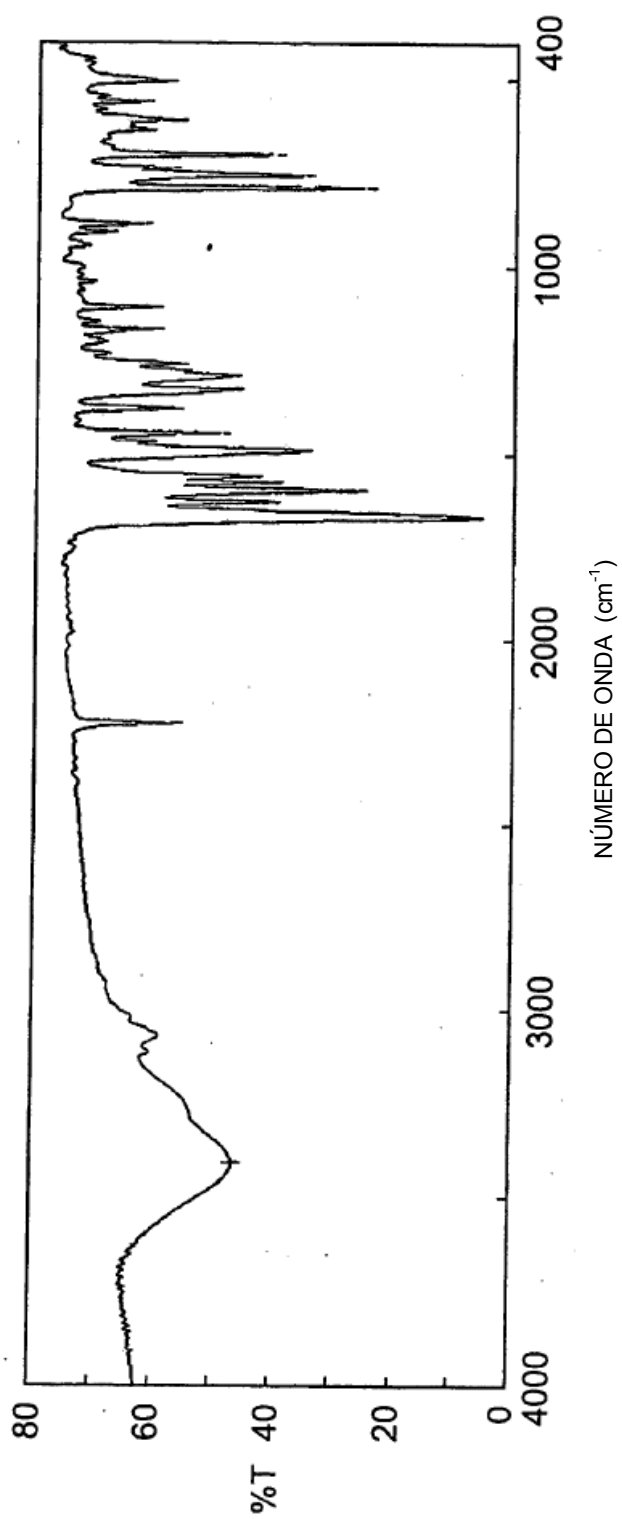


Fig.2

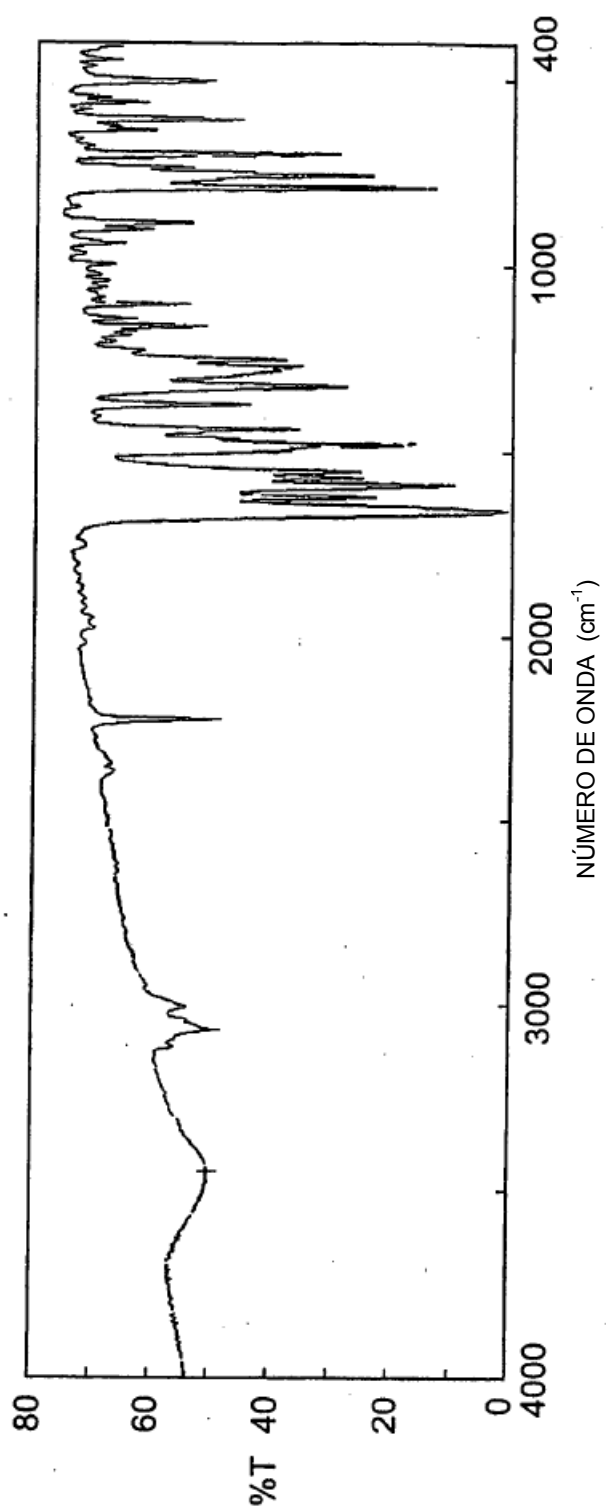


Fig.3

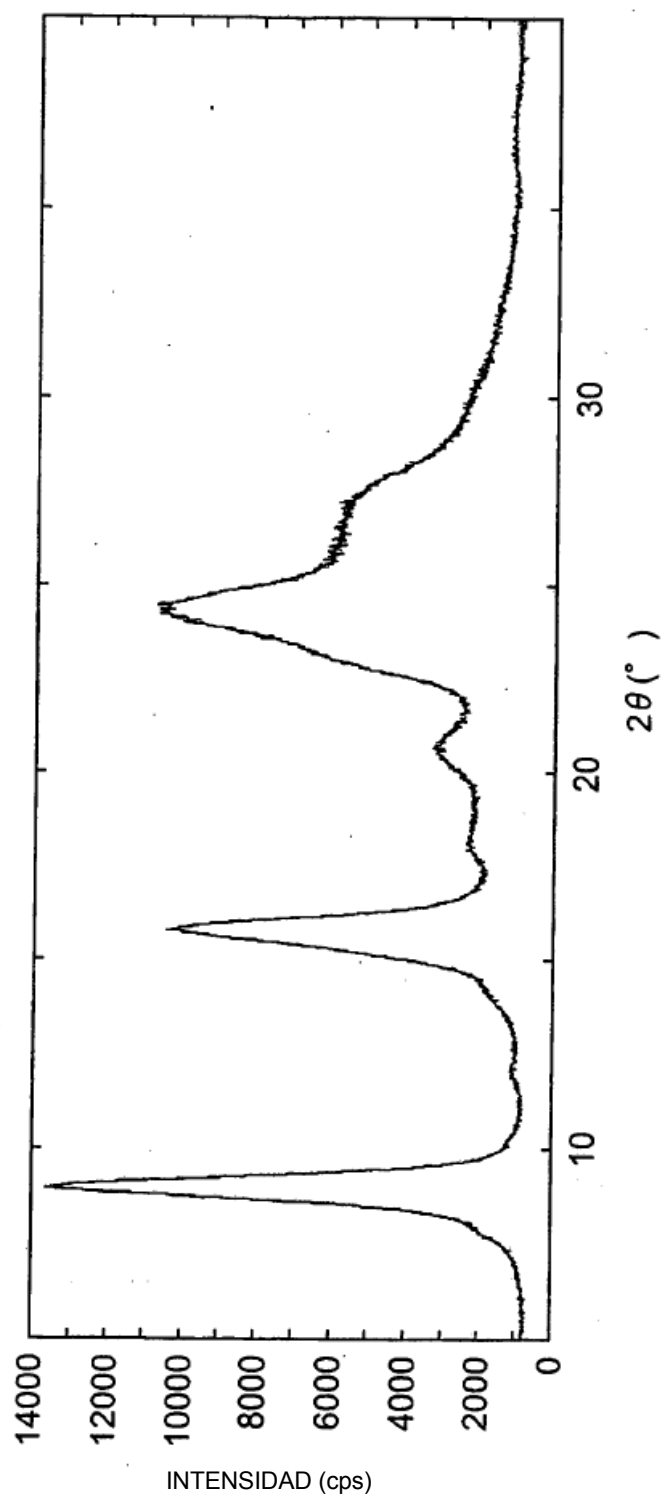


Fig.4

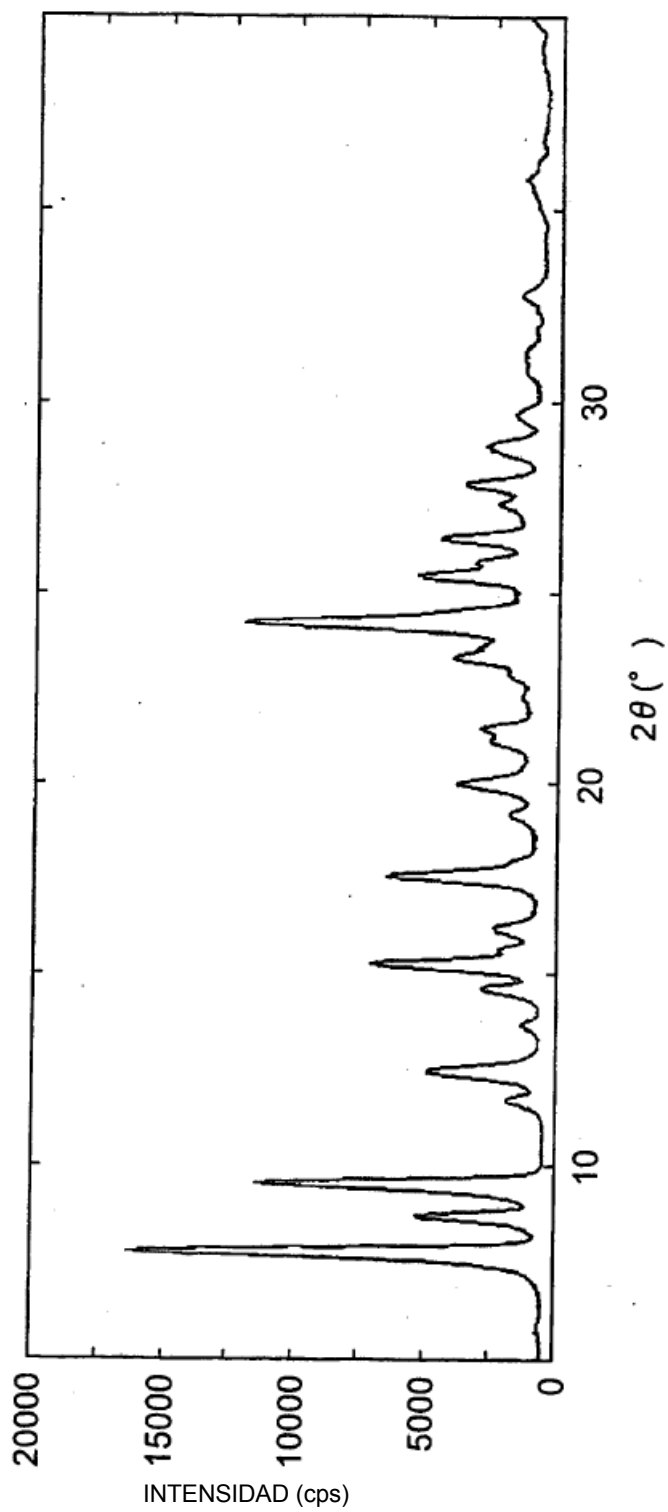


Fig.5

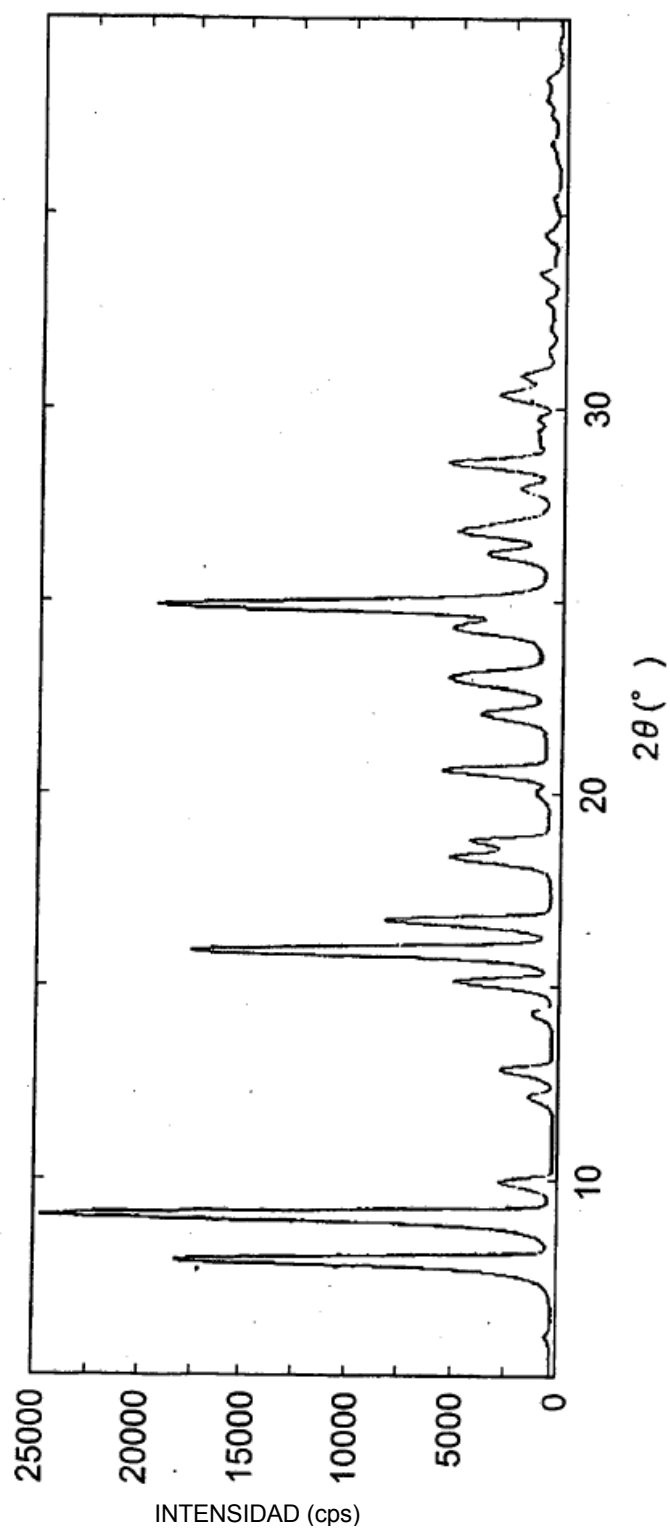


Fig.6

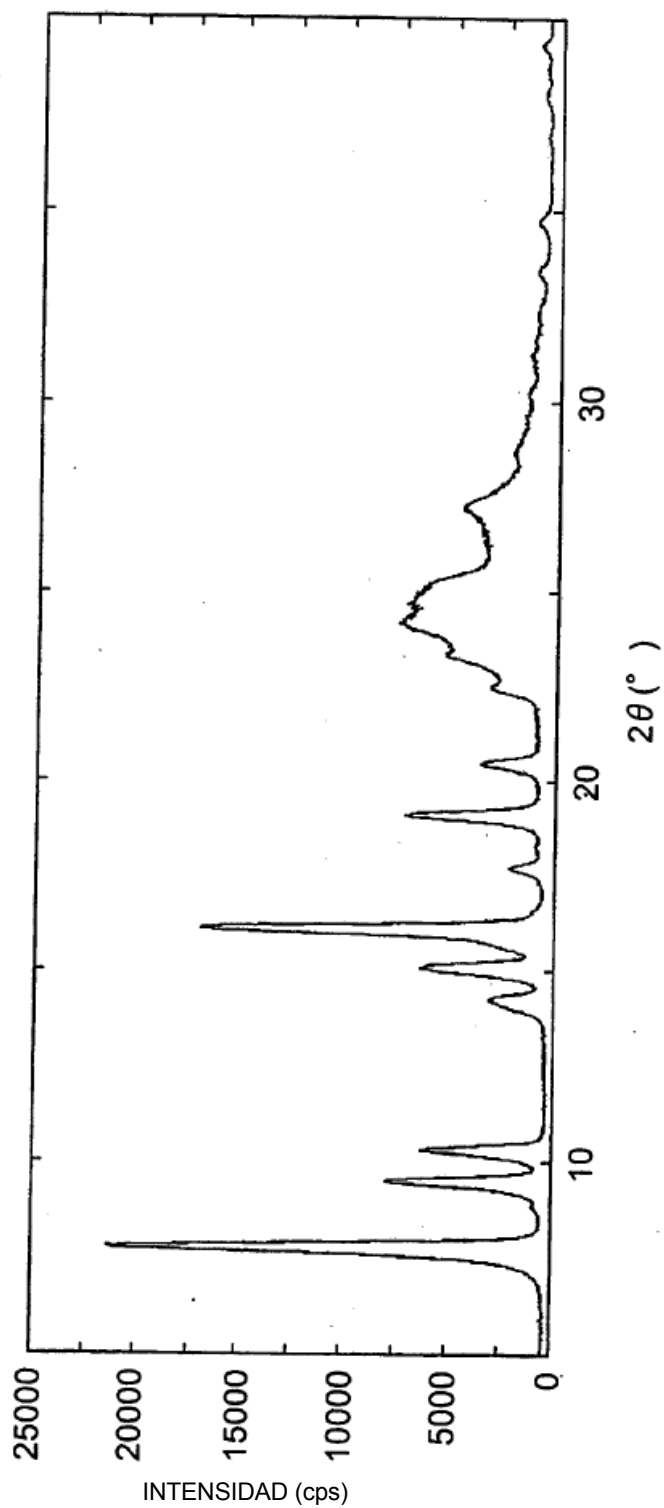


Fig.7

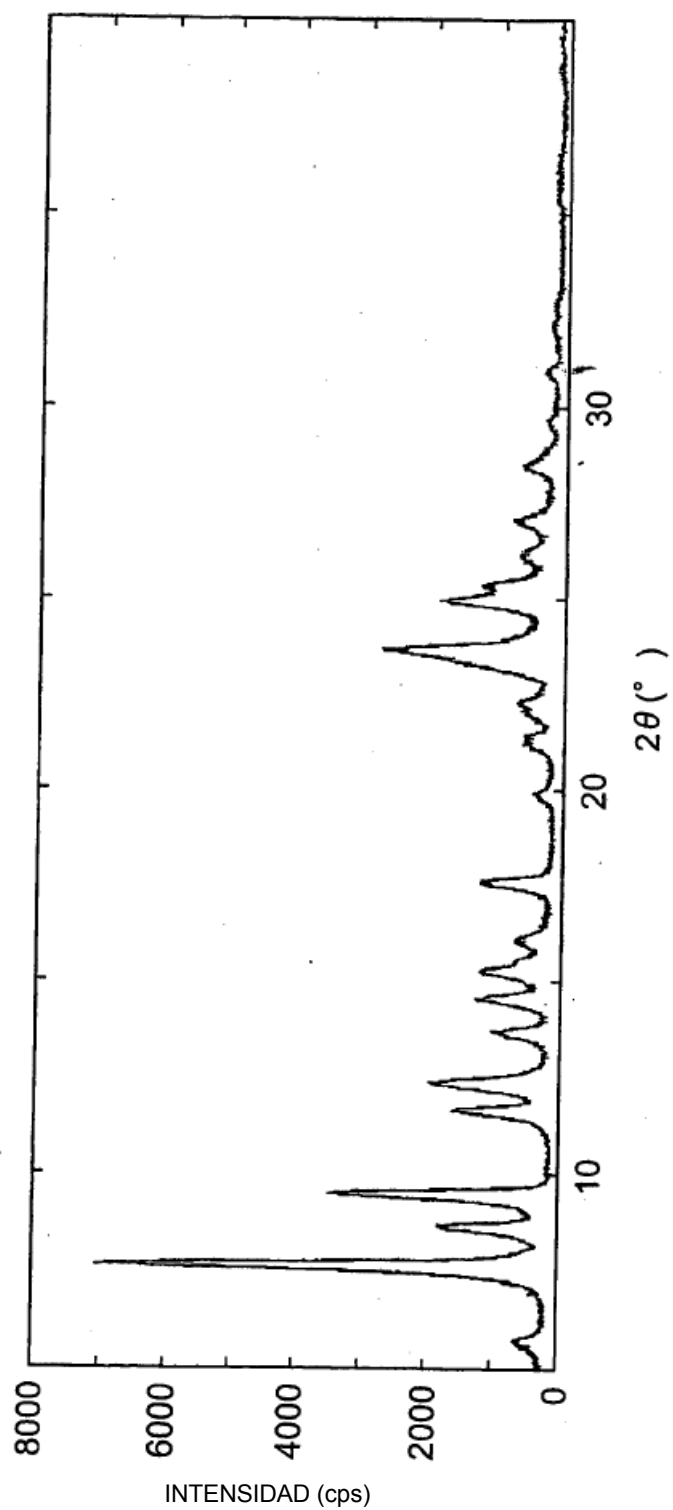


Fig.8

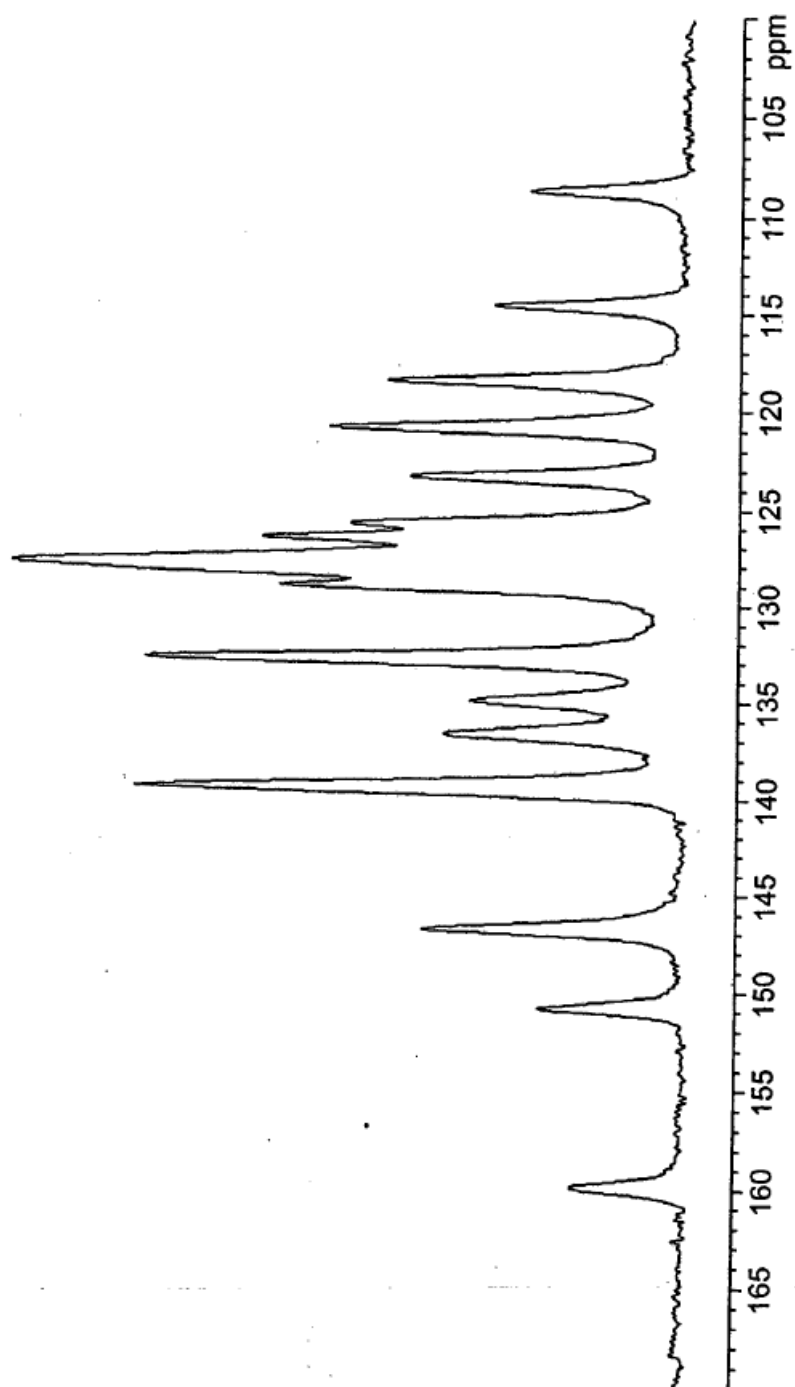


Fig.9

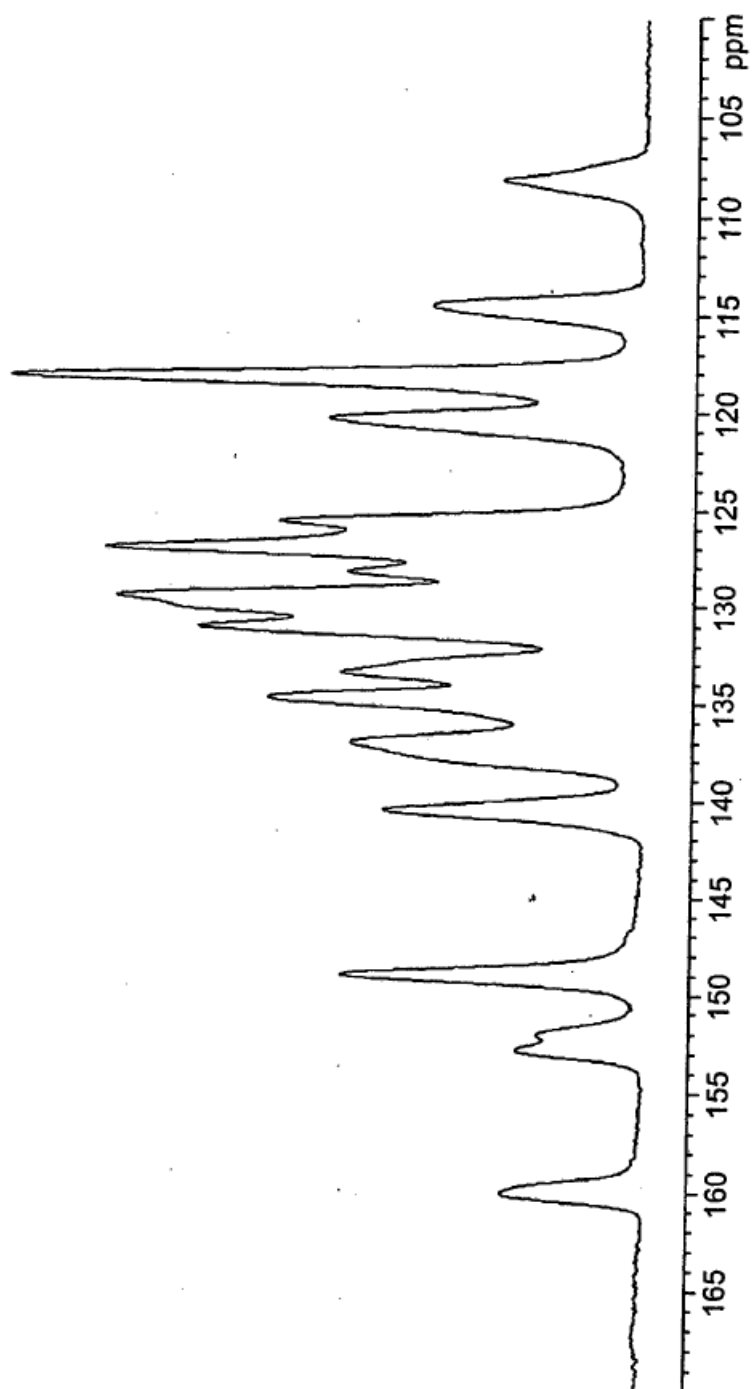


Fig.10

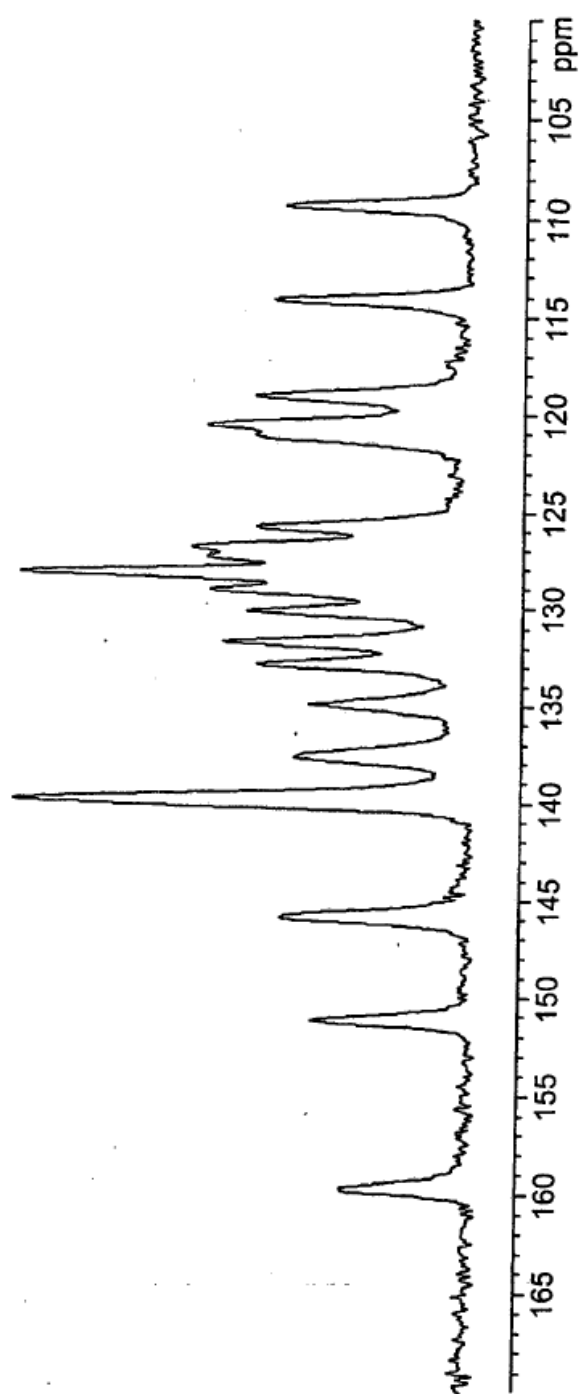


Fig.11

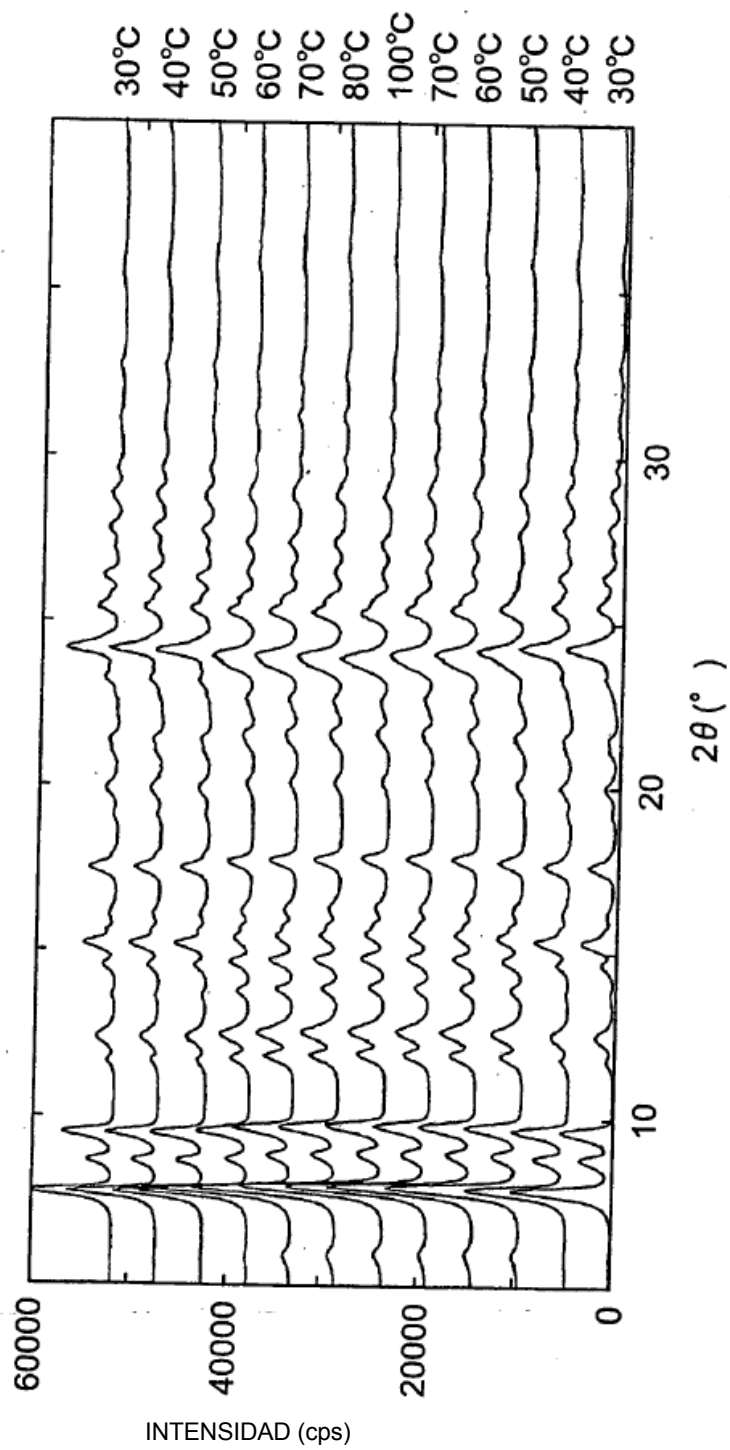


Fig.12

