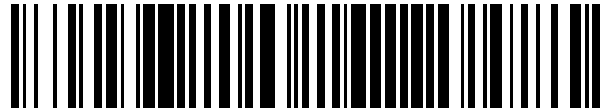


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 027**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/052** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2010 E 10769836 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2426133**

54 Título: **Formas cristalinas novedosas de un compuesto de benzopirano tricíclico y procesos de producción del mismo**

30 Prioridad:

**30.04.2009 JP 2009111281**

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

**02.03.2016**

73 Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (100.0%)  
7-1 Kanda-Nishiki-cho 3-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 101-0054, JP**

72 Inventor/es:

**TAKADA, YASUTAKA;  
KAMON, MIYAKO;  
KAWAHARA, SHIRO y  
UMEDA, YASUHIRO**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 562 027 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**

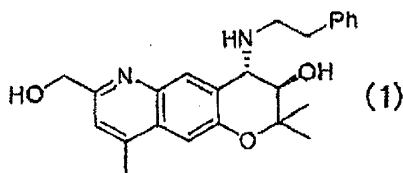
Formas cristalinas novedosas de un compuesto de benzopirano tricíclico y procesos de producción del mismo

## 5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a formas cristalinas de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol y métodos de producción del mismo.

## 10 TÉCNICA ANTERIOR

El (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol (en lo sucesivo, llamado el Compuesto (1)) de fórmula (1):



15

ejerce una acción antiarrítmica y se conoce la posibilidad del mismo de ser usado como fármaco.

20

Se desean fármacos que proporcionen un compuesto que tenga una calidad constante con la que siempre pueda esperarse una eficacia constante, y estén así generalmente cristalizados. Además, cristalizando un compuesto puede obtenerse una ventaja tal que se potencie la estabilidad química del compuesto (por ejemplo, véase el Documento no de patente 1). Mientras tanto, se sabe que un material sólido tiene una capacidad de que puedan tomarse dos o más estructuras cristalográficas diferentes las una de las otras. Las dos o más estructuras cristalográficas del material que se ha descrito anteriormente se llaman polimorfismo del cristal. Además, cuando un compuesto cristaliza en un disolvente orgánico o agua, también se sabe que el disolvente orgánico o agua usado para la cristalización se incorpora algunas veces en el compuesto, de manera que el compuesto se convierte en un cristal de solvato (solvato) o un cristal de hidrato (hidrato). En la presente memoria descriptiva, el polimorfismo del cristal junto con el cristal de solvato y el cristal de hidrato se llaman formas cristalinas. Estas formas cristalinas tienen normalmente solubilidades, velocidades de disolución, estabildades, higroscopiedades, puntos de fusión, propiedades de manipulación, y similares, diferentes de manera que para desarrollar un cristal de un compuesto como fármaco es necesario evaluar estas características de forma exhaustiva y seleccionar una forma cristalina adecuada para el desarrollo del fármaco (por ejemplo, véase el Documento no de patente 2).

25

30

35

Sin embargo, con respecto al compuesto (1), hasta ahora solo hay una descripción de que el compuesto se obtenga por purificación usando cromatografía en columna y la forma cristalina del Compuesto (1) es desconocida (por ejemplo, véase el Documento de patente 1). Es necesario confirmar si el compuesto es capaz de ser cristalizado y de tener formas cristalinas. Entonces, si existen las formas cristalinas, es necesario confirmar los métodos de producción reproducibles de formas cristalinas químicamente estables y formas cristalinas novedosas del compuesto.

40

## DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA RELACIONADOS

## DOCUMENTOS DE PATENTE

45

[Documento de patente 1] Folleto de la publicación internacional N°. WO 2005/090357

## DOCUMENTOS NO DE PATENTE

[Documento no de patente 1]

50

"Iyakuhiin no kesshoutakei to shouseki no kagaku (Ciencia del polimorfismo de cristales y cristalización de fármacos)" editado y escrito por Kazuhide Ashizawa, p. 392, publicado por Maruzen Planet Co., Ltd.

[Documento no de patente 2]

"Farumashia" vol. 45, No. 4, p. 327 (2009)

55

## SUMARIO DE LA INVENCION

## PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

60

Para desarrollar (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como fármaco se confirman la posibilidad de cristalización del compuesto y la presencia de las formas cristalinas del

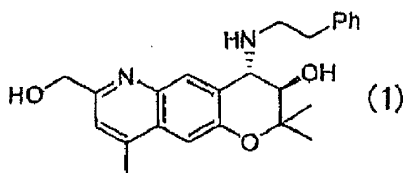
compuesto, y cuando las formas cristalinas existen, se requiere confirmar métodos de producción reproducibles de formas cristalinas químicamente estables y formas cristalinas novedosas del compuesto.

#### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

5 Como resultado de una diligente investigación prevista para vencer estos problemas, los presentes inventores dilucidan que el (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol puede cristalizarse y además, al menos existen seis tipos de formas cristalinas del compuesto.

10 Específicamente, la presente invención está constituida por los siguientes.

(I) Un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol de fórmula (1):



15 que tiene picos característicos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 5,6, 8,2, 12,0, 14,7, 16,6, 16,9, 17,9, 18,4, 22,5, 24,5, 27,6 en un difractograma de rayos X de polvo del cristal.

20 (II) Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de éster.

(III) Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de hidrocarburo alifático.

25 (IV) Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de nitrilo.

30 (V) Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de hidrocarburo aromático.

(VI) Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de cetona.

#### 35 MEJORES MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Primero se describe el método de producción del cristal de forma A.

40 Ejemplos del disolvente de éster que va a usarse incluyen: ésteres de formiato que tienen un grupo alcoxi  $C_{1-3}$  tal como formiato de metilo, formiato de etilo y formiato de n-propilo; y ésteres de acetato que tienen un grupo alcoxi  $C_{1-4}$  tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo y acetato de terc-butilo, y de entre ellos, se prefieren acetato de etilo, acetato de n-propilo y acetato de isopropilo.

45 Ejemplos del disolvente de hidrocarburo alifático que va a usarse incluyen hidrocarburos alifáticos  $C_{5-7}$  tales como pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano y metilciclohexano, y de entre ellos, se prefiere n-heptano.

Ejemplos del disolvente de nitrilo que va a usarse incluyen nitrilos  $C_{2-4}$  tales como acetonitrilo, propionitrilo y butilonitrilo, y de entre ellos, se prefiere acetonitrilo.

50 Ejemplos del disolvente de hidrocarburo aromático que va a usarse incluyen hidrocarburos aromáticos  $C_{6-8}$  tales como benceno, tolueno y xileno, y de entre ellos, se prefieren tolueno y xileno.

55 Ejemplos del disolvente de cetona que va a usarse incluyen cetonas  $C_{3-6}$  tales como acetona, metiletilcetona, metilisopropilcetona y metilisobutilcetona, y de entre ellos, se prefieren acetona y metilisobutilcetona.

Además, solo puede usarse uno de estos disolventes o la mezcla de estos disolventes, y pueden añadirse otros disolventes.

60 La cantidad del disolvente que va a usarse es 1 a 50 vez (veces) en peso, preferentemente 2 a 20 veces en peso, adicionalmente preferentemente 5 a 10 veces en peso, con respecto a 1 del peso del Compuesto (1).

Si la cristalización se realiza enfriando una disolución del Compuesto (1), la temperatura para el enfriamiento puede ser una cierta temperatura entre 0 °C y una temperatura de reflujo del disolvente, sin embargo, preferentemente, la cristalización se realiza enfriando la disolución a entre 0 °C y 5 °C.

- 5 Si la cristalización se realiza concentrando una disolución del Compuesto (1), la cristalización puede realizarse dejando cualquier cantidad del disolvente o eliminando completamente el disolvente.

Además, la cristalización puede realizarse por una combinación de tanto operaciones de enfriar como de concentrar.

- 10 Puede usarse un cristal semilla para la cristalización. El cristal semilla puede prepararse según un método muy conocido, por ejemplo, raspando con una espátula la pared interna del matraz que contiene una disolución que va a cristalizarse.

A continuación se describe el método de producción de un cristal de forma B que es un hidrato del Compuesto (1).

- 15

El disolvente orgánico que va a usarse no está limitado, mientras que el disolvente sea miscible con agua, y ejemplos del disolvente orgánico útil incluyen un disolvente de alcohol, un disolvente de nitrilo, un disolvente de éter, un disolvente de cetona, un disolvente de amida y un disolvente de sulfóxido. Ejemplos preferidos de tales disolventes incluyen: metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol como disolvente de alcohol; acetonitrilo y propionitrilo como disolvente de nitrilo; tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano como disolvente de éter; acetona y metiletilcetona como disolvente de cetona; N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetoamida como disolvente de amida; y sulfóxido de dimetilo como disolvente de sulfóxido. Ejemplos adicionalmente preferidos del disolvente orgánico incluyen metanol, etanol, 2-propanol, acetonitrilo y acetona.

- 20

- 25 Como contenido de agua del disolvente orgánico que contiene agua que va a usarse puede seleccionarse cualquier contenido de agua capaz de disolver temporalmente el Compuesto (1). Teniendo en cuenta un equilibrio entre la eficiencia de cristalización y el efecto de purificación, una relación de mezcla del disolvente orgánico con respecto a agua oscila preferentemente de 1:4 a 10:1, más preferentemente de 1:2 a 3:1.

- 30 La cristalización puede realizarse tanto por un método que incluye: preparar un disolvente orgánico que contiene agua de antemano; y calentar y disolver el Compuesto (1) en el disolvente orgánico preparado para enfriar la disolución resultante, como por un método que incluye: disolver el Compuesto (1) en un disolvente orgánico; y añadir agua a la disolución resultante. En ambos métodos, la cristalización puede realizarse enfriando, concentrando o por una combinación de enfriar y concentrar.

- 35

Como cantidad del disolvente orgánico que va a usarse puede establecerse cualquier cantidad suficiente para disolver el Compuesto (1). Sin embargo, la cantidad es preferentemente 1 a 100 vez (veces) en peso, más preferentemente 2 a 50 veces en peso, adicionalmente preferentemente 5 a 20 veces en peso, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

- 40

A continuación se describe el método de producción del cristal de forma E.

Ejemplos del disolvente de éster de acetato que va a usarse incluyen ésteres de acetato que tienen un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo y acetato de terc-butilo. De entre ellos se prefieren acetato de etilo, acetato de n-propilo y acetato de isopropilo, y particularmente se prefiere acetato de etilo.

- 45

Como cantidad del disolvente de éster de acetato que va a usarse puede usarse cualquier cantidad suficiente para disolver el Compuesto (1), sin embargo, la cantidad es preferentemente 4 a 20 veces en volumen, particularmente preferentemente 5 a 10 veces en volumen, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

- 50

Ejemplos del disolvente de cetona que va a usarse incluyen cetonas C<sub>3-6</sub> tales como acetona, metiletilcetona, metilisopropilcetona y metilisobutilcetona. De entre ellos se prefieren acetona y metilisobutilcetona, y particularmente se prefiere metilisobutilcetona.

- 55

Como cantidad del disolvente de cetona que va a usarse puede usarse cualquier cantidad suficiente para disolver el Compuesto (1). Sin embargo, la cantidad es preferentemente 5 a 50 veces en volumen, lo más preferentemente 10 a 30 veces en volumen, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

- 60 Ejemplos del disolvente de hidrocarburo alifático que va a usarse incluyen hidrocarburos alifáticos C<sub>5-7</sub> tales como pentano, n-hexano, ciclohexano, n-heptano y metilciclohexano. De entre ellos se prefieren n-hexano y n-heptano, y particularmente se prefiere n-heptano.

- 65 La cantidad del disolvente de hidrocarburo alifático que va a usarse es preferentemente 1 a 100 vez (veces) en volumen, más preferentemente 5 a 50 veces en volumen, lo más preferentemente 10 a 30 veces en volumen, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

La cristalización del Compuesto (1) puede realizarse a una cierta temperatura entre 0 °C y una temperatura de reflujo de un disolvente. Sin embargo, se prefiere un método que incluye: disolver el Compuesto (1) en un disolvente de éster de acetato o un disolvente de cetona a 60 °C a 70 °C; y añadir un disolvente de hidrocarburo alifático rápidamente a la disolución resultante y enfriar aceleradamente la disolución hasta temperatura ambiente para ser cristalizada. Aquí, "rápidamente" significa "en el plazo de 30 segundos".

A continuación se describe el método de producción de un cristal de forma F que es un solvato de etanol de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

10 El disolvente que va a usarse es etanol.

La cantidad del etanol que va a usarse es 1 a 50 vez (veces) en peso, preferentemente 2 a 20 veces en peso, adicionalmente preferentemente 3 a 10 veces en peso, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

15 La cristalización del Compuesto (1) puede realizarse a una cierta temperatura entre 0 °C y una temperatura de reflujo de un disolvente. Sin embargo, la cristalización se realiza preferentemente por un método que incluye: calentar y disolver el Compuesto (1) en etanol en una cantidad tan pequeña como sea posible; y enfriar la disolución resultante por un método que incluye: disolver el Compuesto (1) en etanol; y concentrar la disolución resultante, o por un método de una combinación de los dos métodos anteriores.

20 A continuación se describe el método de producción de un cristal de forma G que es un solvato de 2-propanol de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

25 El disolvente que va a usarse es 2-propanol.

La cantidad del 2-propanol que va a usarse es 1 a 50 vez (veces) en peso, preferentemente 2 a 20 veces en peso, adicionalmente preferentemente 3 a 10 veces en peso, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

30 La cristalización del Compuesto (1) puede realizarse a una cierta temperatura entre 0 °C y una temperatura de reflujo de un disolvente. Sin embargo, la cristalización se realiza preferentemente por un método que incluye: calentar y disolver el Compuesto (1) en 2-propanol en una cantidad tan pequeña como sea posible; y enfriar la disolución resultante por un método que incluye: disolver el Compuesto (1) en 2-propanol; y concentrar la disolución resultante, o por un método de una combinación de los dos métodos anteriores. Además, el cristal de forma G puede obtenerse solo suspendiendo el Compuesto (1) en 2-propanol.

35 A continuación se describe el método de producción de un cristal de forma H que es un solvato de ciclohexano de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

40 El disolvente que va a usarse es un disolvente basado en éter, preferentemente dioxano.

La cantidad de dioxano que va a usarse es 1 a 50 vez (veces) en peso, preferentemente 2 a 20 veces en peso, adicionalmente preferentemente 3 a 10 veces en peso, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

45 El disolvente que va a usarse es un ciclohexano.

La cantidad de ciclohexano que va a usarse es 1 a 50 vez (veces) en peso, preferentemente 2 a 20 veces en peso, con respecto a 1 del peso de Compuesto (1).

50 La cristalización del Compuesto (1) se realiza preferentemente por un método que incluye: disolver el Compuesto (1) en un disolvente basado en éter en una cantidad tan pequeña como sea posible a 60 °C a 70 °C; y añadir un ciclohexano rápidamente a la disolución resultante y enfriar aceleradamente la disolución hasta temperatura ambiente para ser cristalizada. Aquí, "rápidamente" significa "en el plazo de 30 segundos".

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55 [FIG. 1] FIG. 1 es un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol obtenido según la presente invención.

[FIG. 2] FIG. 2 es una figura que muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de forma B de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

60 [FIG. 3] FIG. 3 es una figura que muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de forma E de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

[FIG. 4] FIG. 4 es una figura que muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de forma F de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

65 [FIG. 5] FIG. 5 es una figura que muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de forma G de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

[FIG. 6] FIG. 6 es una figura que muestra un difractograma de rayos X de polvo de un cristal de forma H de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

[FIG. 7] FIG. 7 es una figura que muestra isotermas de adsorción de agua de las formas de cristal A, B y E de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

[FIG. 8] FIG. 8 es una figura que muestra el difractograma de rayos X a alta temperatura del cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol obtenido según la presente invención.

[FIG. 9] FIG. 9 es una figura que muestra el difractograma de rayos X a alta temperatura del cristal de forma B de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol.

## EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a ejemplos que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención. En los ejemplos, la medición del punto de fusión se realizó por un método capilar usando B-545 (fabricado por Shibata Scientific Technology Ltd.) (tasa de aumento de temperatura: 1 °C/min); la calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó usando DSC 8230 (fabricado por Rigaku Corporation) (tasa de aumento de temperatura: 5 °C/min); y la medición de la difracción de rayos X de polvo se realizó usando MXLabo (fabricado por Mac Science Co., Ltd.; fuente de rayos: Cu-K $\alpha$ , longitud de onda: 1,54056 (10<sup>-10</sup> m)).

Puede obtenerse un producto en bruto de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol (Compuesto (1)) por un método (Método sintético A) descrito en el folleto de publicación internacional N°. WO 2005/090357.

Además, el Compuesto (1) también puede sintetizarse por el siguiente método (Método sintético B).

### Ejemplo 1 sintético de referencia

Síntesis (Método sintético B) de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol

Se disolvieron 10,05 g (32,1 mmoles) de acetato de (3R,4S)-(3,4-epoxi-2,2,9-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-7-il)-metilo (sintetizado según un método descrito en el folleto de publicación internacional N°. WO 2005/090357) en 99,79 g de metanol y en la disolución resultante se añadieron gota a gota 40 ml (40 mmoles) de una disolución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante se añadieron 60,06 g de cloroformo y 60,30 g de H<sub>2</sub>O y las fases se separaron, seguido de extracción de la mezcla de reacción con cloroformo dos veces. La fase orgánica se concentró produciendo 9,53 g de un sólido marrón pálido. Al sólido se añadieron 49,85 g de tolueno y la suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 10 minutos y se enfrió a 5 °C o por debajo para filtrar el cristal. El cristal se lavó con 10,0 g de tolueno y se secó a 50 °C a presión reducida produciendo 7,98 g (rendimiento: 91,7%) de (3R,4S)-3,4-epoxi-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como un sólido blanco.

Aspecto: sólido blanco

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  ppm: 1,31 (3H, s, Me), 1,65 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,60 (1H, d, J=4,3 Hz, C3), 4,15 (1H, d, J=4,3 Hz, C4), 4,42 (1H, t, J=4,0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4,83 (2H, d, J=4,0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 7,07 (1H, s, Ar), 7,31 (1H, s, Ar), 8,08 (1H, s, Ar).

Punto de fusión: 143 a 144 °C

A una mezcla líquida de 7,98 g (29,4 mmoles) del (3R,4S)-3,4-epoxi-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol obtenido y 16,07 g de 1-propanol se añadieron 4,30 g (35,5 mmoles, 1,2 equivalentes) de 2-feniletilamina y la mezcla resultante se calentó y se sometió a reflujo durante 5 horas. El disolvente se separó por destilación produciendo 14,52 g de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como un sustancia aceitosa marrón.

### Ejemplo 1

Producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol

A 14,52 g de un producto en bruto de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol obtenido en el Ejemplo 1 sintético de referencia se añadieron 12,02 g de acetato de etilo y la mezcla resultante se calentó a 50 °C para disolverse, seguido de la adición gota a gota de 59,94 g de n-heptano en la disolución resultante a 49 a 58 °C para cristalizar. La mezcla resultante se enfrió continuamente a 3 °C y a continuación se filtró el cristal, seguido de lavado del cristal con la mezcla de 1,5 g de acetato de etilo y 7,5 g de n-heptano y a continuación con 8,0 g de n-heptano, produciendo 10,02 g de cristal de forma A del Compuesto (1) como cristal blanco. El punto de fusión del cristal obtenido fue 124 a 125 °C. El cristal obtenido se sometió a análisis de DSC y como resultado se confirmó un pico endotérmico a 130 °C. En el difractograma de rayos X de polvo del

crystal se observaron picos característicos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 5,6, 8,2, 12,0, 14,7, 16,6, 16,9, 17,9, 18,4, 22,5, 24,5, 27,6. El resultado se muestra en la FIG. 1.

Ejemplo 2 (Ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención como se reivindica)

- 5 Producción de un cristal de forma B de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol

Se disolvieron 62,23 g de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol en 247,73 g de etanol con calentamiento de la mezcla a 62 °C. A la disolución resultante se añadieron gota a gota 275,19 g de agua a una temperatura de 55 a 67 °C durante 20 minutos, y la mezcla resultante se enfrió a 5 °C durante 3 horas, seguido de agitación de la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos para separar por filtración el cristal. El cristal se secó a 50 °C a presión reducida hasta que el peso del cristal no se perdió por desecación, y se produjeron 59,22 g de un sólido blanco. El cristal obtenido se sometió a análisis de DSC y como resultado se confirmó un pico endotérmico a 91 °C. En el difractograma de rayos X de polvo del cristal se observaron picos característicos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 6,4, 8,7, 12,8, 17,5, 19,1, 20,7, 22,0, 24,8, 26,6. El resultado se muestra en la FIG. 2. Además, el cristal se sometió a la medición de contenido de agua usando un medidor de humedad de Karl Fischer (análisis volumétrico), y como resultado, se detectó un contenido de agua del 3,2% en masa.

20 Ejemplo 3 (Ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención como se reivindica)

Producción de un cristal de forma E de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano [2,3-g] quinolin-3 -ol

Se disolvieron 14,99 g de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol en 75 ml de acetato de etilo con calentamiento de la mezcla a 63 °C. A partir de aquí, el calentamiento se terminó y a la disolución resultante se añadieron 300 ml de n-heptano a temperatura ambiente de una vez, seguido de enfriamiento de la mezcla resultante a 26 °C. La mezcla resultante se agitó tal y como estaba durante 1 hora para separar por filtración el cristal. El cristal se secó a 40 °C a presión reducida produciendo 12,67 g de un sólido granular amarillo. El cristal obtenido se sometió a análisis de DSC y como resultado se confirmó un pico endotérmico a 119 °C. En el difractograma de rayos X de polvo del cristal se observaron picos característicos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 9,1, 12,8, 13,1, 14,6, 15,2, 16,4, 22,1, 23,6, 24,8. El resultado se muestra en la FIG. 3.

Ejemplo 4 (Ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención como se reivindica)

35 Producción de un cristal de forma F de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol

Se disolvieron 10,01 g de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol en 60,20 g de etanol con calentamiento de la mezcla a 76 °C. La disolución resultante se enfrió a 5 °C durante 1 hora y 45 minutos, y se agitó a 5 °C durante 1 hora para separar por filtración el cristal. El cristal se secó a 50 °C a presión reducida hasta que el peso del cristal no se perdió por desecación, y se produjeron 10,96 g de un sólido blanco. El cristal obtenido se sometió a análisis de DSC y como resultado se confirmó un pico endotérmico a 99 °C. Además, en el difractograma de rayos X de polvo del cristal se observaron picos característicos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 6,8, 11,7, 13,7, 16,8, 18,0, 19,3, 20,4, 20,8, 24,6, 25,6. El resultado se muestra en la FIG. 4.

Además, la disolución del cristal en  $\text{CDCl}_3$  con tetrametilsilano como patrón interno se midió por RMN  $^1\text{H}$ . La relación de un valor de integración de 2 protones de etanol detectados a  $\delta$  3,7 ppm con respecto al de 1 protón de la posición 4 del Compuesto (1) fue 2,4 a 1, de manera que se confirmó que el cristal era un solvato 1,2 de etanol.

50 Ejemplo 5 (Ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención como se reivindica)

Producción de un cristal de forma G de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol

Se suspendió 1,00 g de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroxiometil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol en 5 ml de 2-propanol y se agitó a 21 °C durante 19,7 horas. El cristal se separó por filtración y se secó a 40 °C durante 6 horas a presión reducida hasta que el peso del cristal no se perdió por desecación, y se produjeron 0,97 g de un cristal blanco. El cristal obtenido se sometió a análisis de DSC y como resultado se confirmó un pico endotérmico a 75,9 °C.

60 En el difractograma de rayos X de polvo del cristal se observaron picos característicos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 6,7, 11,6, 11,9, 13,6, 16,6, 17,7, 18,6, 19,1, 19,8, 20,1, 20,8. El resultado se muestra en la FIG. 5.

Además, la disolución del cristal en  $\text{CDCl}_3$  con tetrametilsilano como patrón interno se midió por RMN  $^1\text{H}$ . La relación de un valor de integración de 1 protón de 2-propanol detectado a  $\delta$  4,0 ppm con respecto al de 1 protón de la posición 4 del Compuesto (1) fue 0,83 a 1, de manera que se confirmó que el cristal era un solvato 0,83 de 2-propanol.

Ejemplo 6 (Ejemplo que no se encuentra dentro del alcance de la invención como se reivindica)

Producción de un cristal de forma H de (3R,4S)-7-hidroxi metil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol

5 Se disolvieron 19,95 g de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroxi metil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol en 140 ml de dioxano. Se separó por filtración un material insoluble, y se lavó con 60 ml de dioxano. El disolvente se separó por destilación a presión reducida obteniéndose 50 g de una disolución residual. La disolución residual se calentó a 60 °C, y a continuación se añadieron 600 ml de ciclohexano de una vez y la disolución se sometió a enfriamiento acelerado de 60 °C a 28 °C. La disolución se agitó a 25 °C a 28 °C durante 5,1  
10 horas para separar por filtración el cristal. El cristal se secó a 50 °C durante 2 horas a presión reducida hasta que el peso del cristal no se perdió por desecación, y se produjeron 21,96 g de un cristal blanco. El cristal obtenido se sometió a análisis de DSC y como resultado se confirmó un pico endotérmico a 80,1 °C y 86,1 °C.

15 Además, en el difractograma de rayos X de polvo del cristal se observaron picos característicos a ángulos de difracción (2θ) de 6,0, 16,4, 17,0, 19,2, 19,8, 20,3, 21,0, 22,8. El resultado se muestra en la FIG. 6.

20 Además, la disolución del cristal en CDCl<sub>3</sub> con tetrametilsilano como patrón interno se midió por RMN <sup>1</sup>H. La relación de un valor de integración de 12 protones de ciclohexano detectados a δ 1,4 ppm con respecto al de 3 protones de metilo del Compuesto (1) fue 2,69 a 1, de manera que se confirmó que el cristal era un solvato 0,67 de ciclohexano.

## Ejemplos de prueba

25 En lo sucesivo se describen ejemplos de prueba usando las formas cristalinas A, B, E y F obtenidas por los métodos anteriores de los Ejemplos 1 a 4.

## Ejemplo de prueba 1

30 Se examinaron la termoestabilidad, estabilidad a la humedad y fotoestabilidad de las formas de cristal A, B y F del Compuesto (1).

Las condiciones para cada prueba fueron del siguiente modo.

Prueba de termoestabilidad: 60 °C, la humedad no se controló, 2 semanas, en recipiente hermético al aire

Prueba de estabilidad a la humedad: 25 °C, 90 % de HR, 2 semanas, en recipiente abierto

35 Prueba de fotoestabilidad: 200 W/m<sup>2</sup>·h, 25 °C, 60 % de HR, 57 horas, en recipiente abierto

Además, la estabilidad de los cristales se evaluó por el grado de aumento de la cantidad total de impurezas por análisis de HPLC. El resultado se muestra en la Tabla 1.

[Tabla 1]

40

	Cristal de forma A	Cristal de forma B	Cristal de forma F
Valor inicial	0,84%	0,55%	0,25%
Termoestabilidad	0,83%	1,70%	0,37%
Estabilidad a la humedad	0,83%	0,53%	0,35%
Fotoestabilidad	0,85%	0,72%	0,74%

En cada forma cristalina, el aumento de impurezas en las condiciones fue del 1,5 % o menos. Se confirma que el cristal de forma A de entre ellos es el más estable, ya que no hay aumento de impurezas en las condiciones.

## 45 Ejemplo de prueba 2

Las formas de cristal A, B y E del Compuesto (1) se sometieron a una prueba de aceleración. Las condiciones para la prueba fueron las siguientes.

Prueba de aceleración: 40 °C, 75 % de HR, 6 meses, en un recipiente hermético al aire

50

[Condiciones de medición]

Además, se evaluó la estabilidad de los cristales por el grado de aumento de la cantidad total de impurezas por análisis de HPLC. El resultado se muestra en la Tabla 2.

55

[Tabla 2]

	Cristal de forma A	Cristal de forma B	Cristal de forma E
Valor inicial	0,70 %	0,42 %	0,64 %
Valor medido después de la prueba	0,80 %	1,15 %	0,64 %



En cada forma cristalina, el aumento de impurezas en las condiciones para la prueba de aceleración fue del 1,5 % o menos. Se confirmó que los cristales de la forma A y la forma E eran sorprendentemente estables debido a que no se observó aumento de impurezas en ellos.

5 Ejemplo de prueba 3

Se evaluaron los cristales de la forma A, B y E del Compuesto (1) por análisis de adsorción agua.

10 [Condiciones de medición] Cantidad de muestra: 0,2 g; pre-tratamiento: 60 °C, 20 horas; temperatura 25 °C, se usó el aparato de adsorción volumétrica (nombre comercial: BELSORP 18 fabricado por BEL Japan, Inc.).

En el cristal de forma B, aunque se observó adsorción de agua, la adsorción fue reversible. En los cristales de forma A y de forma E se no observó adsorción de agua. Se observó que la adsorción de agua sobre el cristal de forma A era inferior a sobre el cristal de forma E. El resultado se muestra en la FIG. 7.

15 Ejemplo de prueba 4

Se examinaron la solubilidad y el área superficial específica de los cristales de forma A, forma B, forma E y forma F del Compuesto (1).

20 Solubilidad

25 [Condiciones de medición] JP2, pH 6,8 (se disuelven 3,40 g de dihidrogenofosfato de potasio y 3,55 g de hidrogenofosfato de disodio anhidro en agua para obtener 1 litro de disolución. 1 volumen de la disolución se mezcla con 1 volumen de agua para obtener JP2, pH 6,8), 60 minutos según la Farmacopea Japonesa, decimoquinta edición, prueba de disolución (Protocolo de la prueba de disolución; cantidad de muestra: 10 mg, disolución de prueba: JP2, pH 6,8, 500 ml, momento de muestreo: 5, 15, 30, 60 min, velocidad rotacional de las palas: 100 ppm, temperatura del baño: 37 °C)

30 Área superficial específica

[Condiciones de medición] temperatura de adsorción: 77K, tiempo de equilibrio de adsorción: 300 segundos [Unidad de valor medido] metro cuadrado/gramo

35 La medición se realizó por el método BET usando la adsorción de nitrógeno en nitrógeno líquido después de un pre-tratamiento en nitrógeno líquido a reflujo. El resultado se muestra en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Cristal de forma A	Cristal de forma B	Cristal de forma E	Cristal de forma F
Solubilidad	36 %	27 %	23 %	30 %
Área superficial específica	0,7	0,3	0,3	-

("-" en la Tabla 3 significa "sin medir".)

40 Cada forma cristalina fue soluble en la disolución JP2. Particularmente, el cristal de forma A tuvo alta solubilidad. Además, el cristal de forma A también presentó un alto valor del área superficial específica.

45 Es sorprendente que el cristal de forma A tenga excelente estabilidad y alta solubilidad. Además, puede decirse que el cristal de forma A posee excelente característica como fármaco.

Ejemplo de prueba 5

Los cristales de forma A y de forma B del Compuesto (1) se sometieron a la medición de XRD a alta temperatura.

50 Como se muestra en la FIG. 8 y la FIG. 9, no se observó cambio hasta 100 °C en el difractograma de rayos X de polvo del cristal de forma A y hasta 60 °C en el difractograma de rayos X de polvo del cristal de forma B. Particularmente, se consideró que el cristal de forma A presentaba estabilidad satisfactoria como fármaco.

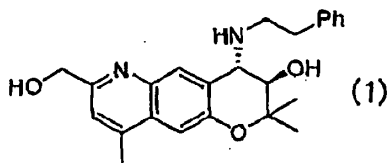
55 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

60 Según la presente invención, puede proporcionarse un método capaz de producir un compuesto químicamente estable que tiene la misma calidad y la misma forma cristalina que aquellos de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol útiles como fármaco, y formas cristalinas novedosas del mismo.

## REIVINDICACIONES

1.- Un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol de fórmula (1):

5



que tiene picos característicos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 5,6, 8,2, 12,0, 14,7, 16,6, 16,9, 17,9, 18,4, 22,5, 24,5, 27,6 en un difractograma de rayos X de polvo del cristal.

10

2.- Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como se define en la reivindicación 1, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de éster.

15

3.- Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como se define en la reivindicación 1, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de hidrocarburo alifático.

20

4.- Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como se define en la reivindicación 1, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de nitrilo.

25

5.- Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como se define en la reivindicación 1, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de hidrocarburo aromático.

6.- Un método de producción de un cristal de forma A de (3R,4S)-7-hidroximetil-2,2,9-trimetil-4-(fenetilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-g]quinolin-3-ol como se define en la reivindicación 1, caracterizado por comprender cristalizar el compuesto de fórmula (1) en un disolvente de cetona.

FIG. 1

INTENSIDAD (cps)

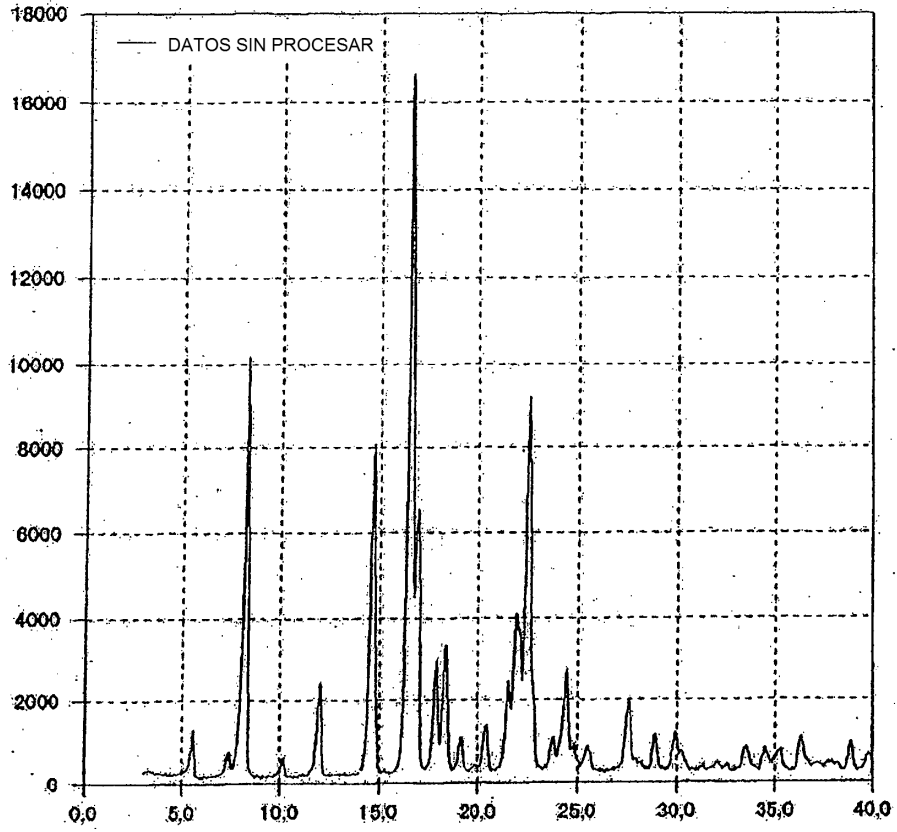


FIG. 2

INTENSIDAD (cps)

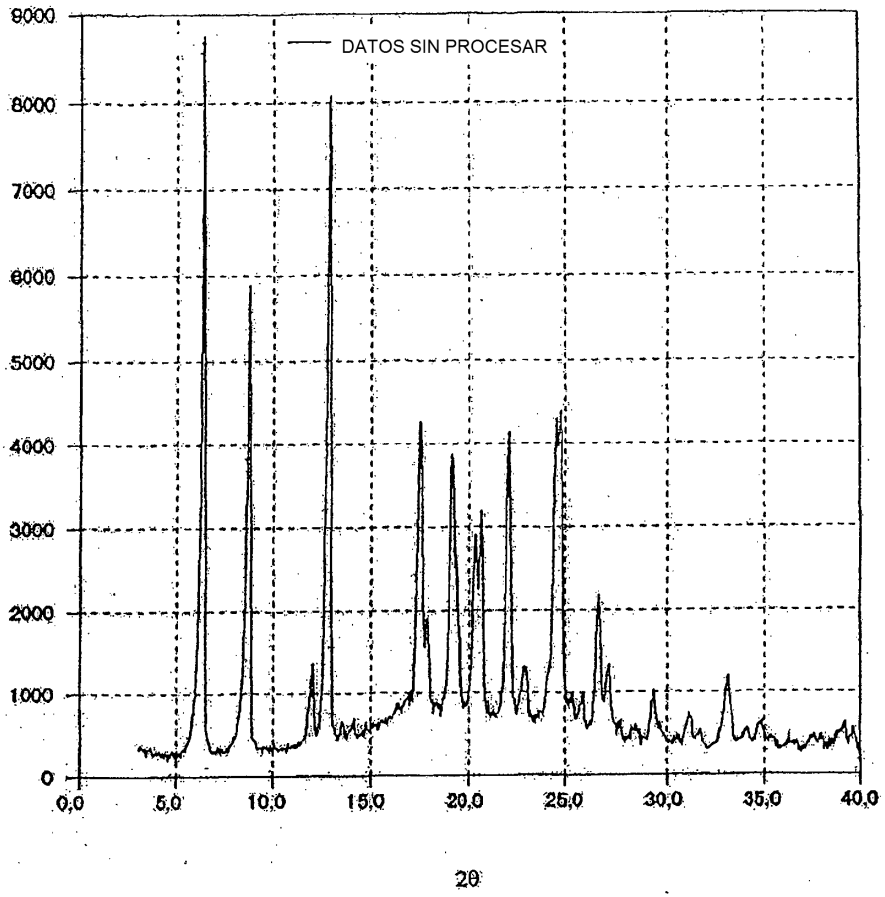


FIG. 3

INTENSIDAD (cps)

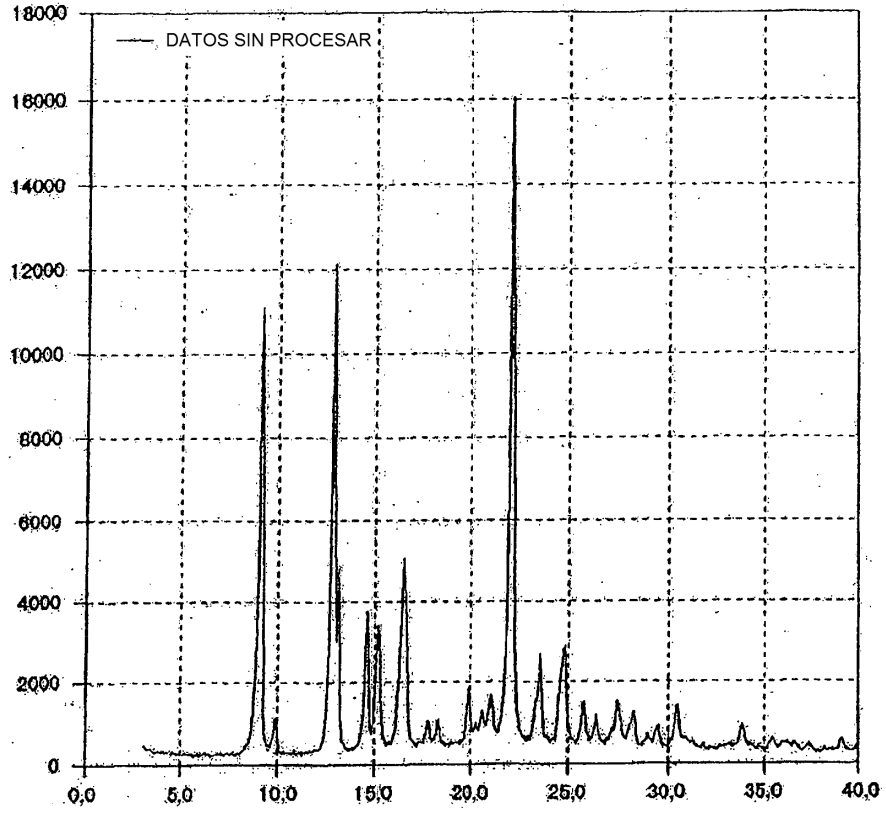


FIG. 4

INTENSIDAD (cps)

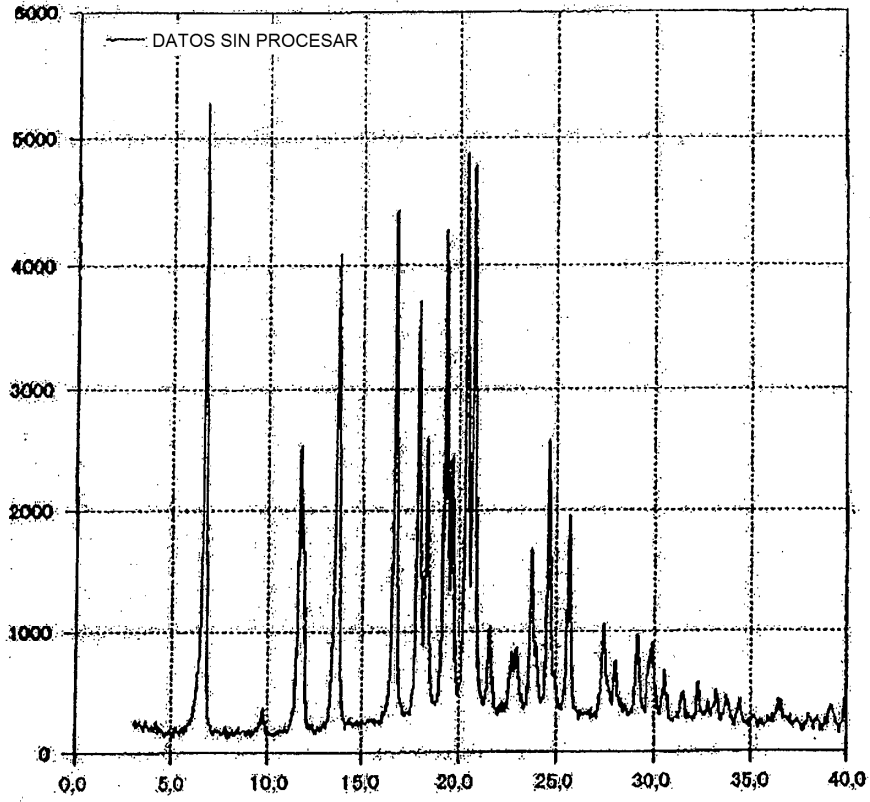


FIG. 5  
Intensidad (cps)

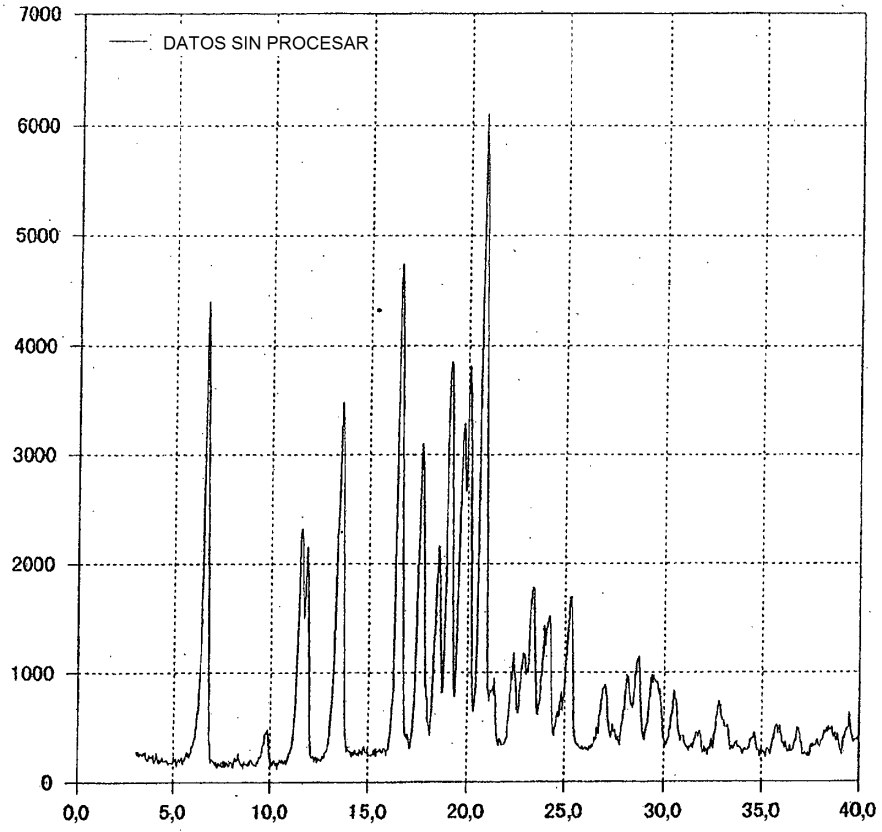


FIG. 6

Intensidad (cps)

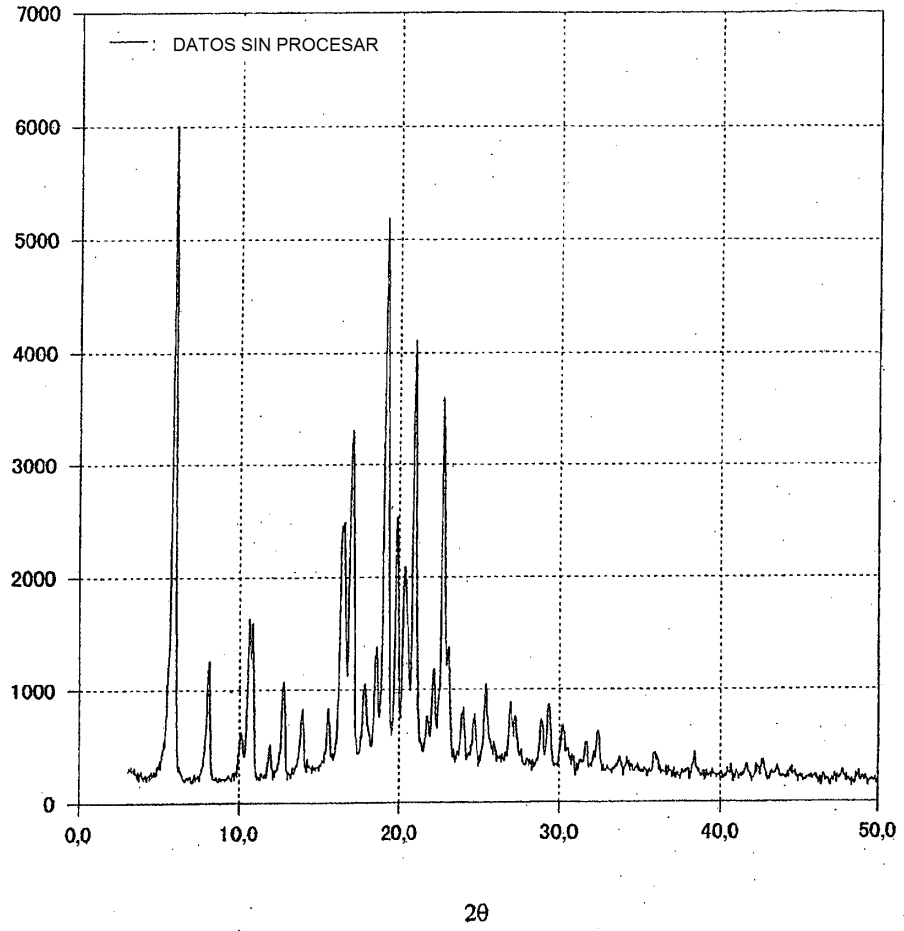




FIG. 7

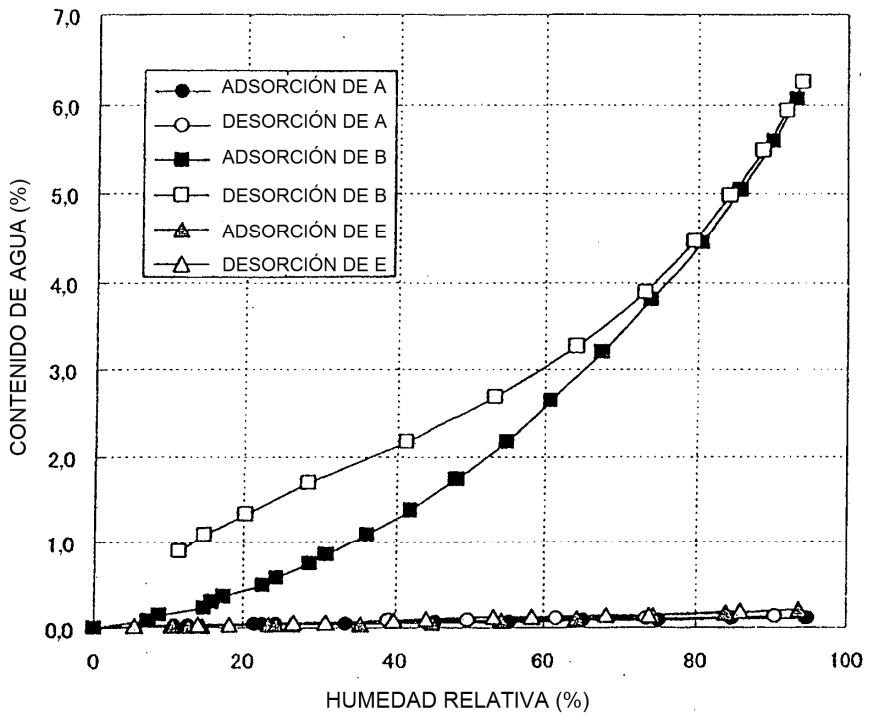


FIG. 8

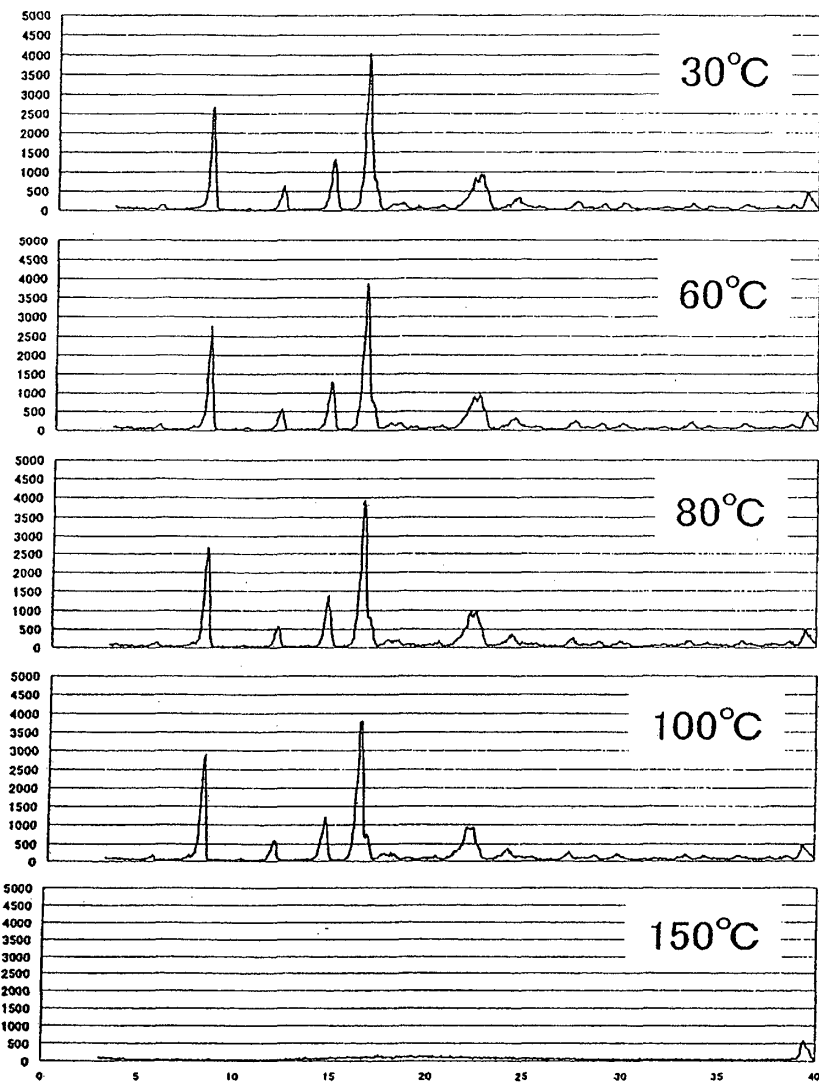


FIG. 9

