

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 682**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/14** (2006.01)

**A61K 31/5365** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2016 PCT/JP2016/055752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16136928**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2016 E 16755672 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3263573**

54 Título: **Cristal de imidazooxazina, composición farmacéutica que contiene dicho cristal, y método de producción de dicho cristal**

30 Prioridad:

**27.02.2015 JP 2015038435**

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

**08.07.2020**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27 Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**HASHIMOTO, MASAYA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 772 682 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 de imidazooxazina, composición farmacéutica que contiene dicho cristal, y método de producción de dicho cristal

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un novedoso cristal de un compuesto de imidazooxazina con excelente estabilidad durante el almacenamiento útil como agente antitumoral; una composición farmacéutica que comprende el cristal; y un método de producción del cristal.

10

**Técnica anterior**

En general, cuando se usa un compuesto como principio activo de un producto farmacéutico, la estabilidad química y la estabilidad física del compuesto son necesarias para garantizar la estable retención de calidad y/o la fácil gestión del almacenamiento. Por tanto, un cristal de forma estable es la forma final preferible del compuesto. En general, frecuentemente se selecciona el cristal de la forma más estable como componente farmacéutico activo de un producto farmacéutico. Además, las directrices para disolvente residuales de productos farmacéuticos en la ICH (Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano) especifican la aceptabilidad y la cantidad aceptable de diversos disolventes. Puesto que los disolventes que se van a usar para la producción de productos farmacéuticos son frecuentemente tóxicos, en vista de la seguridad, es preferible reducir los disolventes residuales en la medida de lo posible durante el proceso de fabricación.

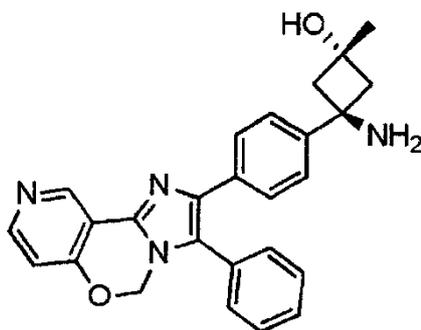
15

20

25

Actualmente, se ha informado de una pluralidad de inhibidores de AKT utilizables como agentes antitumorales. El documento de patente 1 desvela un compuesto de imidazooxazina (nombre químico: trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol (este compuesto se puede denominar en lo sucesivo el "Compuesto (1)")) representado por la fórmula (1) a continuación, como un compuesto que tiene una acción de AKT inhibidora superior y actividad antitumoral.

30



(1)

Sin embargo, la forma cristalina de este compuesto es completamente desconocida, y actualmente no se ha informado de un método de producción de un cristal de forma estable de compuesto de imidazooxazina de alta pureza mientras se asegura suficiente reproducibilidad.

35

**Lista de referencias**

Documentos de patente

40

Documento de patente 1: WO2012/137870

**Sumario de la invención****Problema técnico**

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un cristal del Compuesto (1) útil como agente antitumoral, teniendo el cristal excelente estabilidad, así como características favorables en términos de su producción y formulación en fármacos.

50

**Solución al problema**

Los inventores de la presente invención realizaron una amplia investigación para resolver el problema; y los inventores descubrieron el cristal II, que se obtiene por calentamiento de la suspensión del compuesto de imidazooxazina representado por la fórmula (1) en etanol hidratado. Además, realizando un método de suspensión

55

adicional del cristal II en agua caliente, los inventores lograron obtener el cristal I del Compuesto (1) que tiene excelente estabilidad y características favorables en términos de su producción y formulación en fármacos como un producto farmacéutico, y así completaron la presente invención.

5 Más específicamente, desde el punto de vista de la producción industrial de un producto farmacéutico, como se especificó en las directrices de la ICH y similares, se requieren diversas cualidades que incluyen cantidades de impurezas en el componente farmacéutico activo, cantidades de disolventes residuales, y estabilidad del propio  
 10 componente farmacéutico activo. Por consiguiente, los presentes inventores han estado considerando la forma cristalina final del Compuesto (1) para desarrollar el compuesto como un componente farmacéutico activo de un producto farmacéutico. Como se muestra en el ejemplo de referencia descrito después, se confirmó el acetonitrilo residual por análisis de RMN en el producto en bruto del Compuesto (1) obtenido por el método de producción desvelado en el Documento de patente 1. Puesto que es preferible retirar el acetonitrilo durante la producción de un  
 15 producto farmacéutico del producto en bruto, el acetonitrilo residual se retiró realizando el calentamiento de la suspensión del producto en bruto del Compuesto (1) en etanol hidratado. Sin embargo, puesto que el cristal II obtenido en esta etapa tiene una característica de contener fácilmente etanol, el etanol residual en la producción puede superar la cantidad limitada por las directrices de la ICH. Para resolver este problema, los inventores sometieron el cristal II resultante a suspensión en agua caliente aún más, logrando así la obtención del cristal I libre de disolvente residual. Los presentes inventores completaron así la presente invención.

20 Más específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente.

Punto 1. Un cristal de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol que tiene al menos 5 picos de ángulo de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) seleccionados de 7,7°, 9,5°,  
 25 10,3°, 12,3°, 14,5°, 15,6°, 16,3°, 17,8°, 18,3°, 19,3°, 20,9°, 22,8°, 24,2°, 25,7°, 26,8°, 27,7°, 29,0° y 30,1° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

Punto 2. El cristal según el Punto 1, en donde el cristal tiene picos de ángulo de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) a 7,7°, 9,5°,  
 10,3°, 12,3°, 14,5°, 15,6°, 16,3°, 17,8°, 18,3°, 19,3°, 20,9°, 22,8°, 24,2°, 25,7°, 26,8°, 27,7°, 29,0° y 30,1° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

Punto 3. El cristal según el Punto 1 o 2, en donde el cristal tiene un pico endotérmico próximo a 230 °C en  
 30 calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Punto 4. Una composición farmacéutica que comprende el cristal según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3.

Punto 5. Una composición farmacéutica para administración por vía oral, que comprende el cristal según uno  
 cualquiera de los Puntos 1 a 3.

Punto 6. Un método de producción del cristal según uno cualquiera de los Puntos 1 a 3, que comprende las  
 35 etapas de:

(1) someter el trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol a calentamiento de la suspensión en etanol hidratado para obtener una suspensión;

(2) obtener un sólido de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol de la suspensión obtenida en la etapa (1); y

(3) someter el sólido de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol obtenido en la etapa (2) para el calentamiento de la suspensión en agua caliente.

### 45 Efectos ventajosos de la invención

Puesto que el cristal I del compuesto de imidazooxazina de la presente invención tiene excelente estabilidad durante el almacenamiento, es superior a otras formas cristalinas en términos de, por ejemplo, pureza, manipulación (menor propiedad higroscópica), fluidez, capacidad de molienda y/o control de calidad, y similares, y así es útil como cristal  
 50 adecuado para la formulación de fármacos de un producto farmacéutico.

Además, el cristal I de la presente invención contiene un disolvente residual en una cantidad no superior al valor estándar limitado por las directrices en la ICH para disolventes residuales en productos farmacéuticos, y por tanto es seguro como producto farmacéutico.

### 55 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal II del Compuesto (1) obtenido en el Ejemplo 1 (el eje vertical representa la intensidad (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción ( $2\theta$ )).

La Fig. 2 muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal II del Compuesto (1) obtenido en el Ejemplo 1.

La Fig. 3 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal I del Compuesto (1) obtenido en el Ejemplo 1 (el eje vertical representa la intensidad (cps) y el eje horizontal representa el ángulo de difracción ( $2\theta$ )).

La Fig. 4 muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal I del Compuesto (1) obtenido en el Ejemplo 1.

La Fig. 5 muestra los datos de HPLC que analiza la cantidad creciente de análogos en una prueba de estabilidad.

### Descripción de realizaciones

- 5 En esta memoria descriptiva, el término "Compuesto (1)" significa "trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol", e incluye tanto amorfo como cristal.
- 10 En esta memoria descriptiva, los términos "cristal" y "amorfo" se interpretan según la definición general.
- 15 Debido a la propia característica de difracción de rayos X de polvo, el ángulo de difracción y todo el patrón de picos son importantes en la determinación de la identidad de cristales. Puesto que la intensidad relativa del patrón de difracción de rayos X de polvo varía de algún modo dependiendo de la dirección del crecimiento cristalino, el tamaño de las partículas, y las condiciones de medición, la intensidad relativa no debe ser estrictamente interpretada.
- 20 Los valores obtenidos de los diversos patrones de difracción de rayos X de polvo pueden contener errores de algún modo dependiendo de la dirección del crecimiento cristalino, el tamaño de las partículas, las condiciones de medición, y similares. Por tanto, en esta memoria descriptiva, los valores del ángulo de difracción ( $2\theta$ ) en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden contener errores de medición en un intervalo de aproximadamente  $\pm 0,1^\circ$ .
- 25 Además, con respecto al pico endotérmico en una curva de calorímetro diferencial de barrido (DSC), la temperatura de medición puede variar dependiendo del intervalo de aumento de la temperatura por minuto, la pureza de la muestra, y similares. En esta memoria descriptiva, el término "próximo a" significa un intervalo de  $\pm 5,0^\circ\text{C}$ .
- El cristal I del Compuesto (1) muestra preferentemente el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 3 y/o la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrada en la Fig. 4.
- 30 Los picos característicos del ángulo de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) en el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal I de Compuesto (1) incluyen  $7,7^\circ$ ,  $9,5^\circ$ ,  $10,3^\circ$ ,  $12,3^\circ$ ,  $14,5^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $18,3^\circ$ ,  $19,3^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $22,8^\circ$ ,  $24,2^\circ$ ,  $25,7^\circ$ ,  $26,8^\circ$ ,  $27,7^\circ$ ,  $29,0^\circ$  y  $30,1^\circ$ .
- El cristal I del Compuesto (1) de la presente invención es un cristal que muestra al menos 5 picos, preferentemente al menos 8 picos, particularmente preferentemente todos los picos, de los picos anteriores.
- 35 Además, la temperatura de medición endotérmica en la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del cristal I del Compuesto (1) es próxima a  $228^\circ\text{C}$  a  $232^\circ\text{C}$ , preferentemente próxima a  $230^\circ\text{C}$ .
- El Compuesto (1) se puede sintetizar según un método, tal como Ejemplo de referencia descrito después. El método de síntesis del Compuesto (1) no está, sin embargo, limitado al ejemplo de referencia descrito después.
- 40 El cristal I del Compuesto (1) de la presente invención se puede producir por un método, tal como el método que comprende someter el compuesto de imidazooxazina representado por la fórmula (1) al calentamiento de la suspensión en etanol hidratado, seguido por calentamiento de la suspensión en agua caliente.
- 45 Más específicamente, el Compuesto (1) se suspende en una mezcla de etanol en una cantidad de 1 a 100 veces, preferentemente 1 a 50 veces, y agua en una cantidad de 1 a 100 veces, preferentemente 1 a 50 veces. La mezcla se calienta con agitación durante 1 a 100 horas, preferentemente 1 a 24 horas, seguido por enfriamiento, recogida por filtración, y secado, obteniéndose así el cristal II. Se puede seleccionar adecuadamente la relación de mezcla de la mezcla de agua y etanol; por tanto, la relación de mezcla es preferentemente tal que la relación de agua: etanol
- 50 (v/v) es 1:0,1 a 10, más preferentemente 1:0,5 a 2, y particularmente preferentemente 1:1. Se puede establecer adecuadamente la temperatura de calentamiento en esta etapa; por tanto, la temperatura de calentamiento es preferentemente  $40^\circ\text{C}$  o más, y más preferentemente 40 a  $60^\circ\text{C}$ .
- Posteriormente, el cristal II resultante se suspende en agua en la cantidad de 1 a 100 veces, preferentemente 10 a
- 55 50 veces, y la suspensión se calienta a reflujo durante 1 a 120 horas, y preferentemente 12 a 48 horas, seguido por enfriamiento, recogida por filtración, y secado, obteniéndose así el cristal I como un polvo blanco. Se puede establecer adecuadamente la temperatura de calentamiento en esta etapa; por tanto, la temperatura de calentamiento es preferentemente  $70^\circ\text{C}$  o más, y más preferentemente 70 a  $90^\circ\text{C}$ .
- 60 Para acelerar la cristalización del cristal I, se podría añadir una cantidad apropiada del cristal I del compuesto (1) o un cristal mixto que contiene el cristal I como cristal semilla. La cantidad de cristal semilla a añadir es 0,01 a 5 % (p/v), y preferentemente 0,03 a 1 % (p/v) basado en la cantidad de disolvente. Además, la cristalización se puede realizar con agitación de manera que se acorte el tiempo de cristalización y el diámetro de control de las partículas.
- 65 En la presente invención, el término "enfriamiento" significa mantener la temperatura de la disolución a  $40^\circ\text{C}$  o menos, preferentemente a temperatura ambiente o menos. El tiempo de enfriamiento es preferentemente 0,5 horas

o más, y más preferentemente 1 hora o más.

El cristal precipitado se puede aislar y purificar de una disolución en la que se disuelve el cristal, una disolución mixta, o similares, por un medio de aislamiento y purificación conocido, tal como filtración, lavado con agua, o secado a presión reducida.

El cristal I del Compuesto (1) de la presente invención muestra excelente estabilidad sólida (estabilidad durante el almacenamiento, etc.). En el desarrollo de un producto farmacéutico, es importante que un compuesto candidato muestre una estabilidad sólida en términos de tanto operación industrial como retención de calidad. Además, la cantidad del disolvente residual en el cristal I del Compuesto (1) de la presente invención es no superior a la cantidad limitada por las directrices de la ICH. Es muy importante que el disolvente residual no se observe en vista de la seguridad de los productos farmacéuticos. Por tanto, el cristal I del Compuesto (1) de la presente invención muestra una excelente propiedad como producto farmacéutico o un componente farmacéutico activo de un producto farmacéutico.

El cristal del Compuesto (1) de la presente invención muestra excelente actividad inhibitoria de AKT, y es útil como agente de tratamiento, por ejemplo, cánceres y tumores. Además, el cristal del Compuesto (1) de la presente invención muestra selectividad significativamente superior con respecto a AKT, y tiene la ventaja de que muestra efectos secundarios más pequeños provocados por la inhibición de otras cinasas.

El cristal del Compuesto (1) de la presente invención muestra excelente actividad inhibitoria de AKT. En esta memoria descriptiva, "AKT" incluye AKT de mamífero humano y no humano, y preferentemente AKT humano. Además, "AKT" incluye sus isoformas.

Además, con su excelente actividad inhibitoria de AKT, el cristal del Compuesto (1) de la presente invención es útil como agente para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con AKT, tales como cánceres.

En el uso del cristal del Compuesto (1) de la presente invención para un agente para prevenir y tratar enfermedades, el cristal se puede usar en diversas formas farmacéuticas después de ser pulverizado o sin ser pulverizado según la prevención o los fines de tratamiento. Los ejemplos de las formas farmacéuticas incluyen preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, gránulos finos, fármacos en polvo, o jarabes secos; supositorios, agentes de inhalación, gotas nasales, pomadas, parches e inyecciones. De estas, son preferibles las preparaciones orales. Estas composiciones farmacéuticas se pueden producir usando un vehículo farmacéuticamente aceptable por un método de preparación convencional conocido por un experto en la técnica.

Como vehículo farmacéutico, se pueden usar diversos materiales de vehículo orgánico o inorgánico comúnmente usados como materiales de preparación como un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas; o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotonzante, tampón, o agente calmante en preparaciones líquidas. Además, también se puede usar un aditivo de preparación farmacéutica, tal como un antiséptico, antioxidante, colorante, edulcorante y estabilizador, si se requiere.

Se pueden preparar preparaciones sólidas orales del siguiente modo. Se añade un excipiente, opcionalmente junto con otro aglutinante de excipiente, disgregante, lubricante, colorante, enmascarador del sabor o aromatizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas, o similares, usando un método habitual.

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa microcristalina y anhídrido de ácido silícico.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, disolución de glucosa, disolución de  $\alpha$ -almidón, disolución de gelatina, D-manitol, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, metilcelulosa, etilcelulosa, Shellac, fosfato de calcio y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato cálcico, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico y lactosa.

Los ejemplos de lubricantes incluyen talco purificado, estearato de sodio, estearato de magnesio, bórax y polietilenglicol.

Los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.

Los ejemplos de enmascaradores del sabor o aromatizantes incluyen sacarosa, cáscara de naranja salvaje, ácido cítrico y ácido tartárico.

Se preparan supositorios del siguiente modo. Se añade un vehículo farmacéutico conocido en este campo, tal como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao y triglicérido de ácido graso, al compuesto de la presente invención,

opcionalmente junto con Tween 80(®) o un tensioactivo similar, seguido por producción usando un método habitual.

Se preparan pomadas del siguiente modo. Se añade una base habitual, estabilizador, agente humectante, conservante y similares, según se requiera, al compuesto de la presente invención, y se mezcla y formula en fármacos usando un método habitual. Los ejemplos de bases incluyen parafina líquida, vaselina filante, cera de abeja blanca, alcohol octilododecílico y parafina. Los ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo y parahidroxibenzoato de propilo.

Se pueden preparar parches recubriendo un soporte general con la pomada anterior, crema, gel, pasta, o similares, usando un método habitual. Los ejemplos de soportes incluyen telas tejidas o no tejidas hechas de algodón, fibras cortadas y fibras químicas; y películas y hojas de espuma de poli(cloruro de vinilo) blando, polietileno, poliuretano, y similares.

Las inyecciones se preparan del siguiente modo. Se añade un agente de ajuste del pH, tampón, estabilizador, agente isotonzante, anestésico tópico, y similares, al compuesto de la presente invención para producir una inyección subcutánea, una inyección intramuscular, o una inyección intravenosa usando un método habitual. Los ejemplos de agentes de ajuste del pH y tampones utilizables incluyen en este caso citrato de sodio, acetato sódico y fosfato de sodio. Los ejemplos de estabilizadores utilizables incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Los ejemplos de anestésicos tópicos utilizables incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína. Los ejemplos de agentes isotonzantes utilizables incluyen cloruro sódico, glucosa, D-manitol y glicerina.

La cantidad de cristal I del Compuesto (1) a incorporar en cada una de dichas formas unitarias de dosificación depende de las condiciones del paciente al que se administra el compuesto, su forma farmacéutica, y similares. Sin embargo, en general, en el caso de un agente oral, la cantidad de cristal I del Compuesto (1) es aproximadamente 0,05 a 1000 mg por forma unitaria de dosificación. En el caso de una inyección, la cantidad de cristal I del Compuesto (1) es 0,1 a 500 mg por forma unitaria de dosificación; y en el caso de un supositorio o preparación externa, la cantidad de cristal I del Compuesto (1) es aproximadamente 1 a 1000 mg por forma unitaria de dosificación.

Además, la dosis diaria de la medicina en dicha forma farmacéutica depende de las condiciones, peso corporal, edad, sexo y similares, del paciente, y no se puede generalizar. Sin embargo, por ejemplo, la dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) puede ser, en general, aproximadamente 0,05 a 5000 mg, y preferentemente 0,1 a 1000 mg; y preferentemente se administra en una dosis, o en dos a tres dosis divididas, por día.

Además, como se ha descrito anteriormente, el cristal I se puede obtener, por ejemplo, sometiendo el compuesto de imidazooxazina representado por la fórmula (1) a calentamiento de la suspensión en etanol hidratado para obtener el cristal II, y luego suspendiendo el cristal II en agua caliente. Por tanto, en la presente invención, el cristal II del Compuesto (1) también es útil como producto intermedio para producir el cristal I. La presente invención también proporciona así el cristal II del Compuesto (1).

Los picos característicos del ángulo de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) en el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal II del Compuesto (1) incluyen  $6,6^\circ$ ,  $7,8^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $12,8^\circ$ ,  $13,6^\circ$ ,  $14,4^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  $18,8^\circ$ ,  $19,5^\circ$ ,  $21,4^\circ$ ,  $22,5^\circ$ ,  $23,0^\circ$ ,  $24,8^\circ$ ,  $27,8^\circ$  y  $29,0^\circ$ .

El cristal II del Compuesto (1) de la presente invención es un cristal que tiene al menos 5 picos, preferentemente al menos 8 picos, y particularmente preferentemente todos los picos, de los picos anteriores.

### Ejemplos

La presente invención se explica más específicamente con referencia a los ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos. La presente invención se describe completamente a continuación a modo de ejemplo; sin embargo, se entiende que son posibles diversos cambios y modificaciones por un experto en la técnica. Por tanto, dichos cambios y modificaciones están incluidos en la presente invención en tanto que no se aparten del alcance de la invención.

En los ejemplos, se usaron reactivos comercialmente disponibles, a menos que se especifique de otro modo. Se midió el espectro de RMN usando AL400 (400 MHz; producido por JEOL). Cuando el disolvente deuterado contiene tetrametilsilano, se usó tetrametilsilano como referencia interna. En otros casos, la medición se llevó a cabo usando picos de protones no deuterados que quedan en el disolvente de RMN como referencia interna. Todos los valores  $\delta$  se muestran por ppm.

Cada símbolo representa lo siguiente.

s: Singlete

d: Doblete

t: Triplete

dd: Doble doblete

m: Multiplete  
 s a: Singlete ancho  
 DMSO-d<sub>6</sub>: Sulfóxido de dimetilo deuterado  
 CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo deuterado

5 Medición de la difracción de rayos X de polvo

Se realizó difracción de rayos X de polvo pulverizando ligeramente una cantidad apropiada de una sustancia de prueba usando un mortero de ágata según fuera necesario, y midiendo la sustancia de prueba según las siguientes condiciones de ensayo.

Dispositivo: MiniFlex II, Rigaku Corporation  
 Diana: Cu  
 Potencia de salida de rayos X: 15 mA, 30 kV  
 15 Intervalo de barrido: 2,0 a 40,0°  
 Tamaño de etapa: 0,010°  
 Velocidad de barrido: 5,00 °C/min  
 Ranura de divergencia: 1,25°  
 Ranura de dispersión: abierta  
 20 Ranura receptora: abierta

Se realizó la manipulación del dispositivo, que incluye el procesamiento de datos, según el método y los procedimientos especificados para cada dispositivo.

25 Los valores obtenidos de diversos espectros pueden variar de algún modo dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, el tamaño de las partículas, las condiciones de medición, y similares. Por tanto, los valores no deben ser estrictamente interpretados.

Medición del análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido (medición DSC))

30 Se realizó medición DSC según las siguientes condiciones de ensayo.

Dispositivo: TA Instruments Q1000  
 Muestra: aproximadamente 1 mg  
 35 Recipiente de muestra: recipiente de aluminio  
 Tasa de aumento de la temperatura: aumentó a 5 °C/min hasta 250 °C  
 Gas atmosférico: nitrógeno  
 Caudal de gas nitrógeno: 50 ml/min

40 Se realizó la manipulación del dispositivo, que incluye el procesamiento de datos, según el método y los procedimientos especificados para cada dispositivo.

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol (Compuesto (1))

45 Se suspendió (trans-3-hidroxi-3-metil-1-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (27,3 g) sintetizado según el método desvelado en el documento WO2012/137870 en acetonitrilo (550 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (22 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M (340 ml) para extinguir la reacción. Puesto que la mezcla de reacción se separó en dos capas, se añadió agua (340 ml) para obtener una disolución homogénea. Se separaron 830 ml del disolvente por destilación a presión reducida a 55 °C. Después de devolverlo hasta temperatura ambiente, se recogió por filtración el sólido generado. Se lavó con agua el sólido recogido por filtración, y se secó a 70 °C, dando así un producto en bruto (16,7 g) del compuesto del título (Compuesto (1)) como un sólido amarillo pálido.

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,26(1H, s), 8,49(1H, d, J=5,6 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,52-7,43 (3H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=5,6, 0,5 Hz), 5,76 (2H, s), 2,65-2,57 (2H, m), 2,39-2,31 (2H, m), 1,64 (3H, s).

Pico de acetonitrilo residual: δ 2,01 (3H, s)

60 La cantidad de acetonitrilo residual calculada a partir del área de RMN de los picos fue aproximadamente 600 ppm.

Ejemplo 1: Producción del cristal II del trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol (Compuesto (1))

65 Se suspendió el producto en bruto (480 mg) del Compuesto (1) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en un disolvente mixto de etanol (2 ml) y agua (2 ml). La suspensión se agitó a 50 °C durante 3 horas, y luego se enfrió

hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua y se secó a 40 °C, dando así el cristal II (438 mg) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,01 (1H, d, J=0,5 Hz), 8,48 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,56-7,46 (3H, m), 7,45-7,37 (4H, m), 7,32-7,28 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J=5,4, 0,5 Hz), 5,93 (2H, s), 4,74 (1H, s), 3,32 (1H, s), 2,39-2,28 (2H, m), 2,18-2,07 (2H, m), 1,95 (2H, s a), 1,49 (3H, s).

Pico de etanol residual: δ 4,34 (1H, m), 3,43 (2H, m), 1,04 (3H, t, J=7,3 Hz)

La cantidad de etanol residual calculada a partir del área de RMN de los picos fue aproximadamente 14000 ppm.

10 La Fig. 1 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo. Los ángulos de difracción característicos ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ): 6,6°, 7,8°, 9,3°, 12,8°, 13,6°, 14,4°, 17,8°, 18,8°, 19,5°, 21,4°, 22,5°, 23,0°, 24,8°, 27,8° y 29,0°.

La Fig. 2 muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

15 Pico endotérmico en la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC): próximo a 228 °C a 232 °C.

Producción del cristal I de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenilciclobutanol (Compuesto (1))

20 Se suspendió el cristal II (16,16 g) obtenido anteriormente en agua (160 ml) y se agitó durante 31 horas mientras se calentaba a 80 °C, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua, y se secó a 80 °C, dando así el cristal I (15,98 g) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,26 (1H,s), 8,49 (1H, d, J=5,6 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,52-7,43 (3H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J=5,6, 0,5 Hz), 5,76 (2H, s), 2,65-2,57 (2H, m), 2,39-2,31 (2H, m), 1,64 (3H, s).

25 No se observó un pico de disolvente residual.

La Fig. 3 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo. Los ángulos de difracción característicos ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ): 7,7°, 9,5°, 10,3°, 12,3°, 14,5°, 15,6°, 16,3°, 17,8°, 18,3°, 19,3°, 20,9°, 22,8°, 24,2°, 25,7°, 26,8°, 27,7°, 29,0° y 30,1°.

La Fig. 4 muestra una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Pico endotérmico en la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC): próximo a 228 °C a 232 °C.

Ejemplo 2: Prueba de estabilidad sólida

Se probó la estabilidad durante el almacenamiento del cristal I del compuesto de imidazooxazina obtenido según Ejemplo 1 después de seis meses de almacenamiento a 40 °C.

Condición de almacenamiento: 40 °C (herméticamente cerrado)

Momento de medición: Seis meses

Cantidad: Aproximadamente 30 mg

Recipiente: Botella de vidrio marrón

Se midió la difracción de rayos X de polvo de la muestra después del almacenamiento usando el método descrito anteriormente. Las alternaciones en la cantidad análoga se analizaron por HPLC según el siguiente modo.

Método de preparación de una disolución de muestra: la muestra se disolvió en 50 % de acetonitrilo de manera que la concentración de la muestra fuera 0,5 mg/ml.

Columna: Acentis express C18, 4,6×150 mm, 2,7 μm,

Temperatura de la columna: 40 °C

Caudal de la columna: 1,5 ml/min

Fase móvil: A; 0,1 % de fosfato, B; acetonitrilo

Detección UV: 210 nm

Gradiente:

Tiempo (min)	A	B
0 a 4	95 % → 70 %	5 % → 30 %
4 a 7	70 % → 10 %	30 % → 90 %
7 a 8	10 %	90 %

60 Los resultados revelaron que los cambios en el patrón de difracción de rayos X de polvo no se observaron en el cristal I, y que, por tanto, el cristal I era un cristal muy estable. Además, el cristal I contuvo solo una pequeña cantidad de análogos, y la cantidad de los análogos no aumentó después de seis meses de almacenamiento a 40 °C.

## REIVINDICACIONES

1. Un cristal de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol que tiene al menos 5 de ángulo de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) seleccionado de 7,7°, 9,5°, 10,3°, 12,3°, 14,5°, 15,6°, 16,3°, 17,8°, 18,3°, 19,3°, 20,9°, 22,8°, 24,2°, 25,7°, 26,8°, 27,7°, 29,0° y 30,1° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.
2. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene picos de ángulo de difracción ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ) a 7,7°, 9,5°, 10,3°, 12,3°, 14,5°, 15,6°, 16,3°, 17,8°, 18,3°, 19,3°, 20,9°, 22,8°, 24,2°, 25,7°, 26,8°, 27,7°, 29,0° y 30,1° en un espectro de difracción de rayos X de polvo.
3. El cristal según la reivindicación 1, en donde el cristal tiene un pico endotérmico a  $230\text{ }^\circ\text{C} \pm 5,0\text{ }^\circ\text{C}$  en calorimetría diferencial de barrido (DSC).
4. Una composición farmacéutica que comprende el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Una composición farmacéutica para administración por vía oral, que comprende el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
6. Un método de producción del cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de:
- (1) someter el trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol a calentamiento en suspensión en etanol hidratado para obtener una suspensión;
  - (2) obtener un sólido de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol de la suspensión obtenida en la etapa (1); y
  - (3) someter el sólido de trans-3-amino-1-metil-3-(4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil)ciclobutanol obtenido en la etapa (2) a calentamiento en suspensión en agua caliente.

figura 1

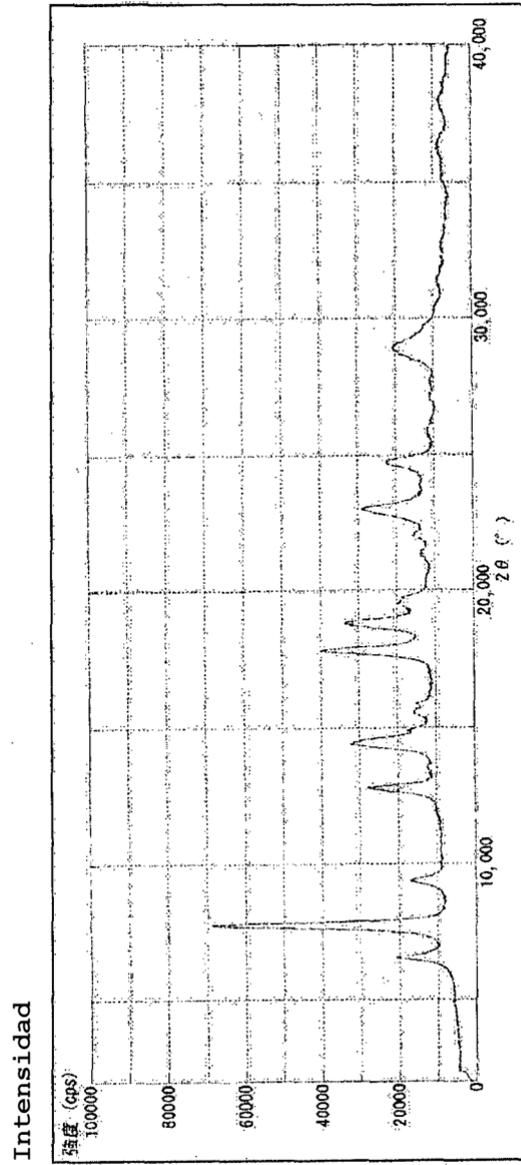


figura 2

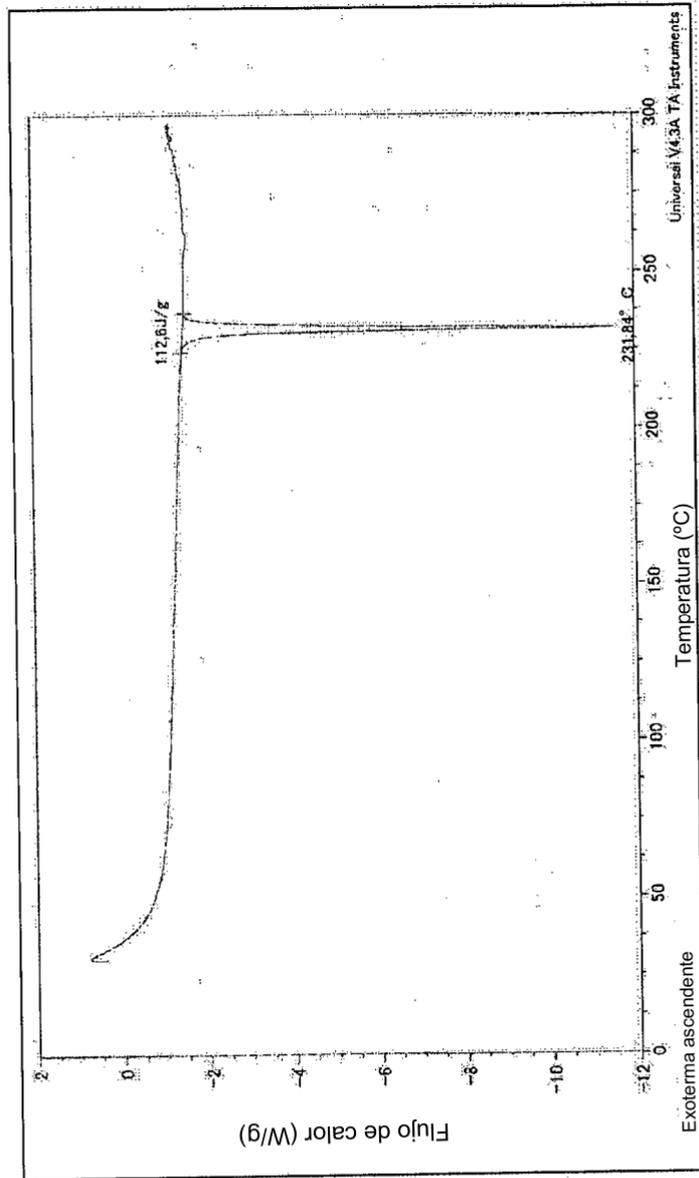


figura 3

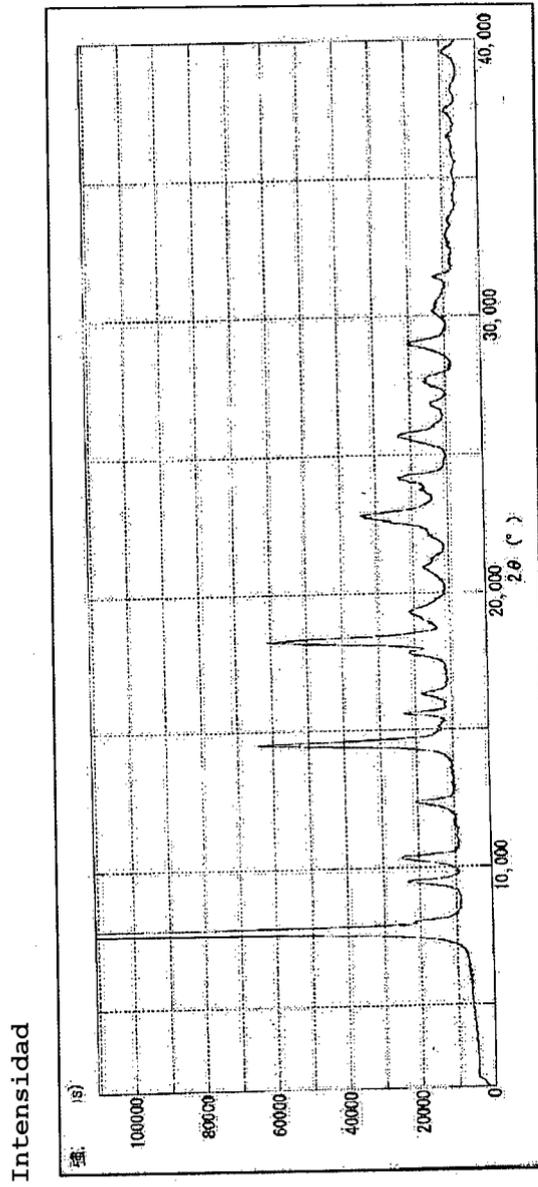


figura 4

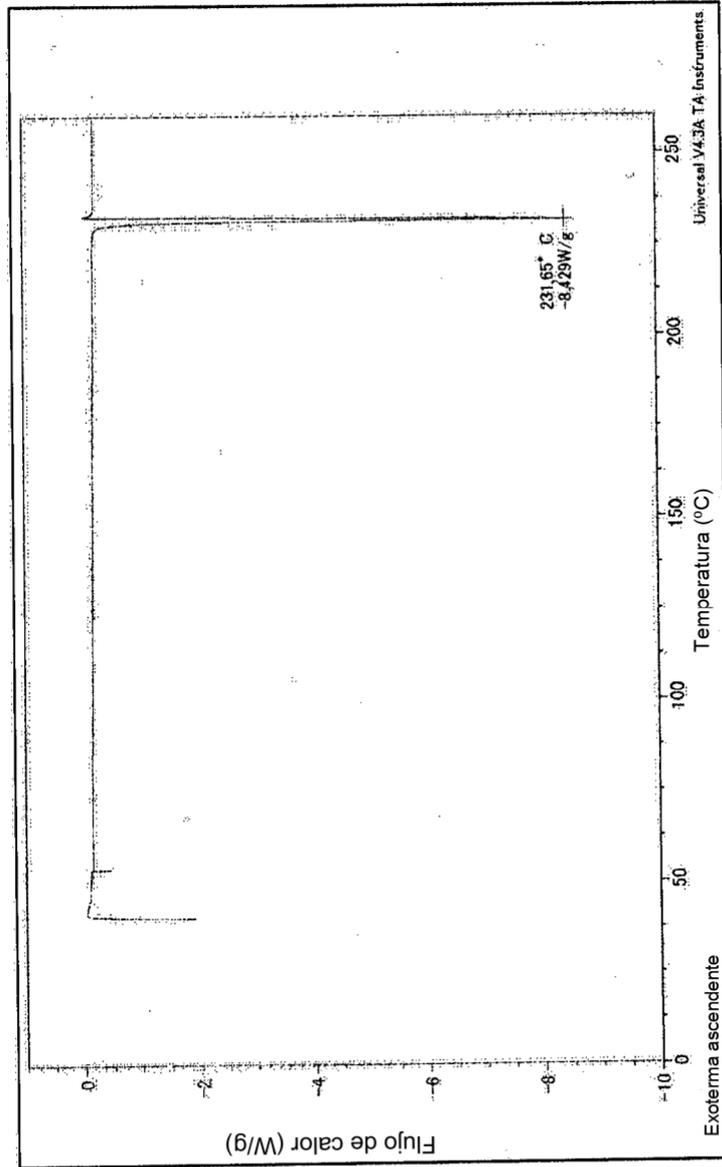
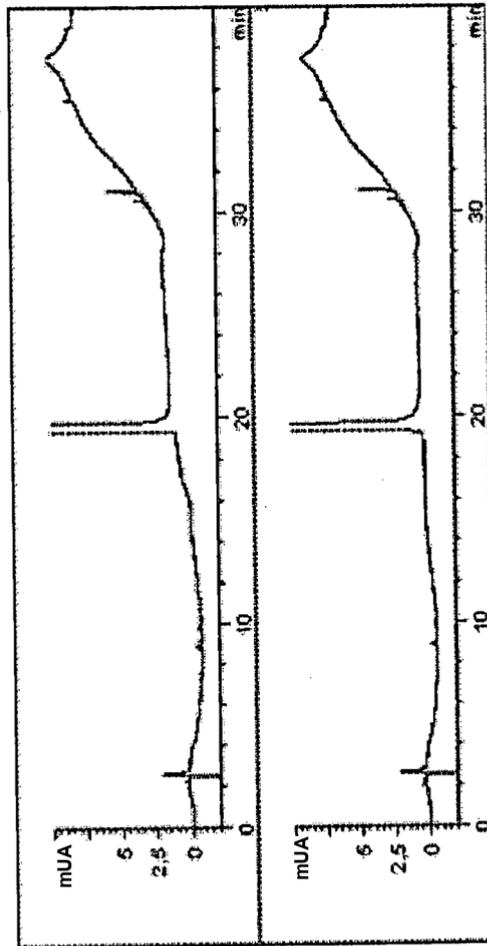


figura 5



Cristal I 0 meses

Cristal I 6 meses