



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I480281 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：099113885

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D491/052(2006.01)

B01D9/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/30 日本

2009-111281

(71)申請人：日產化學工業股份有限公司(日本) NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (JP)
日本(72)發明人：高田泰孝 TAKADA, YASUTAKA (JP)；加門美也子 KAMON, MIYAKO (JP)；河
原史郎 KAWAHARA, SHIRO (JP)；梅田康廣 UMEDA, YASUHIRO (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 1120313A

CN 1169429A

EP 0488107A2

WO 2005/090357A1

審查人員：陳衍任

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：9 共 41 頁

(54)名稱

三環性苯并嘓喃化合物的新穎結晶形態及其製造方法

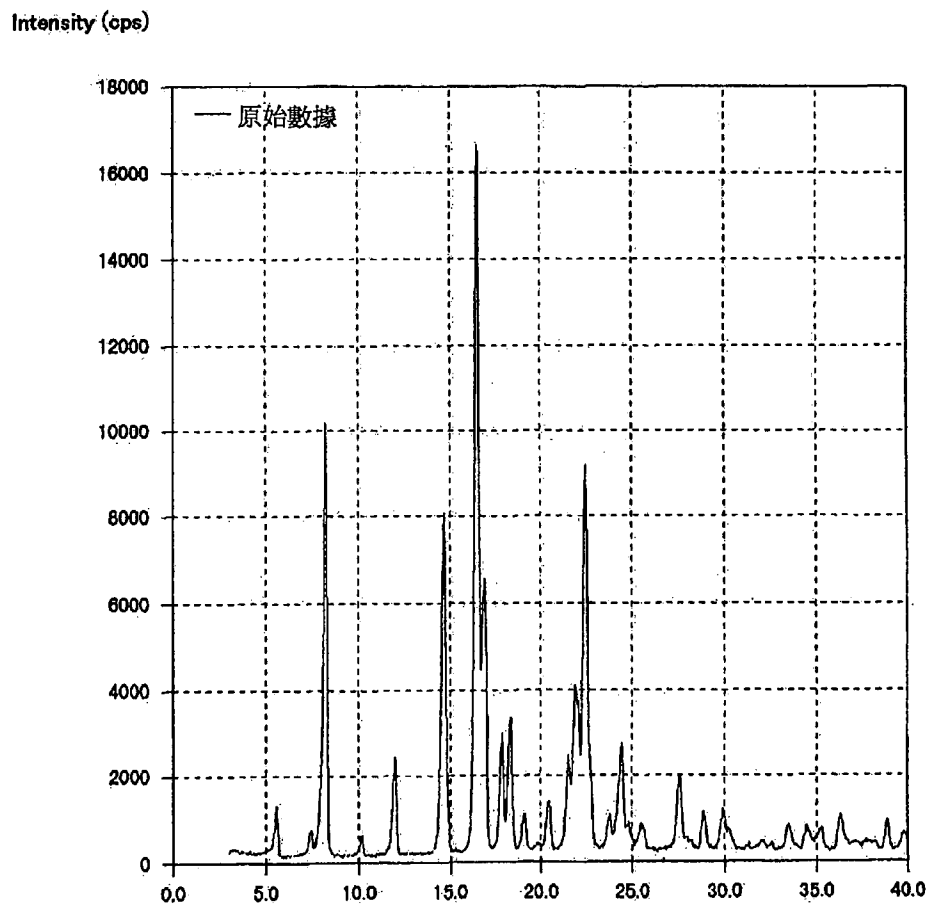
NOVEL CRYSTAL FORM OF TRICYCLIC BENZOPYRAN COMPOUND AND PRODUCTION
METHOD THEREOF

(57)摘要

本發明之課題係提供可作為優異醫藥品之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之結晶形態及其製造方法。

本發明之解決方法係提供將(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇，藉由乙酸酯溶媒、脂肪族烴溶媒、腈溶媒、芳香族烴溶媒、酮溶媒、醚溶媒使其結晶化之製造方法以及其結果所得之結晶形態。

圖 1



公告本**發明專利說明書**

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099113885

G11D 49/52 (2006.01)

※申請日：99 年 04 月 30 日

※IPC 分類：

G11D 49/52 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

三環性苯并哌喃化合物的新穎結晶形態及其製造方法

Novel crystal form of tricyclic benzopyran compound and production method thereof

二、中文發明摘要：

本發明之課題係提供可作為優異醫藥品之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃〔2,3-g〕-喹啉-3-醇之結晶形態及其製造方法。

本發明之解決方法係提供將(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃〔2,3-g〕-喹啉-3-醇，藉由乙酸酯溶媒、脂肪族烴溶媒、腈溶媒、芳香族烴溶媒、酮溶媒、醚溶媒使其結晶化之製造方法以及其結果所得之結晶形態。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

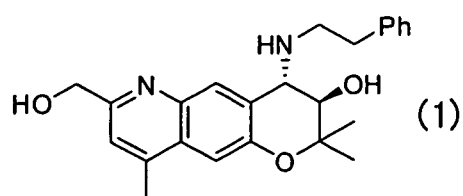
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-呔喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之結晶形態及其製造方法。

【先前技術】

以式(1)

【化1】



所示之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-呔喃[2,3-g]-喹啉-3-醇(以下稱作化合物(1))具有抗心律不整作用，已知可使用為醫藥品。

一般期望醫藥品具有一定的作用，可提供可期待效果之均一品質之化合物，因此，一般係採取使其結晶化之製作方式。尚具有藉由使其結晶化而提高化學上的安定性之利點(參照例如非專利文件1)。已知固體物質具有可構成複數種相異結晶構造之能力。因此該相同物質卻有複數種相異結晶構造者，稱為同質異晶。另外，使化合物於有機溶媒或水中結晶化時，已知時常形成包含晶析時使用之溶媒及水之溶媒合結晶(溶媒合物)或水合結晶(水合物)。本說

明書中，該等同質異晶、溶媒合結晶、水合結晶合併稱為結晶形態。該結晶形態彼此間由於溶解度、溶解速度、安定性、吸濕性、融點、使用特性等相異，將某化合物之結晶開發為醫藥品時，必須綜合性的判斷該等特徵，選擇最適於開發的結晶形態(參照例如非專利文件2)。

然而，關於化合物(1)至今僅有藉由管柱層析純化可得之敘述，其結晶形態仍屬不明(參照例如專利文件1)。因此，必須確認該化合物是否可進行結晶化，或為可能具有複數種結晶形態。另外，若存在結晶形態，必須確認具有良好化學安定性結晶形態之再現性的製造方法，以及新穎的結晶形態。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

專利文件1：國際公開2005／090357號小冊子

[非專利文獻]

非專利文件1：Planet Maruzen 醫藥品同質異晶與晶析之科學 芦沢一英編著 392頁

非專利文件2：Pharmacia,45卷,4號,327頁,2009年

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

於開發(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇作為醫藥品同時，確認該化合物結晶化的可能性與結晶形態存在的可能性，於存

在結晶形態時，必須確認具有良好化學安定性結晶形態之再現性的製造方法，以及新穎的結晶形態。

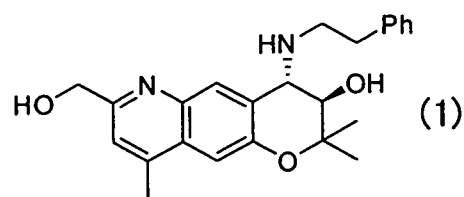
[解決課題之手段]

為解決上述課題，本發明團隊進行專心檢討後，發現(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇可結晶化，進而明確得知至少存在6種結晶形態。

亦即，本發明係由下述所構成。

(I) 一種以式(1)表示，

【化2】



於粉末X光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=5.6$ 、 8.2 、 12.0 、 14.7 、 16.6 、 16.9 、 17.9 、 18.4 、 22.5 、 24.5 、 27.6 具有具特徵的波峰之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶。

(II) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶之製造方法，其係使以式(1)表示之化合物於酯溶媒中結晶化。

(III) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)

)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶之製造方法，其係使以式(1)表示之化合物於脂肪族烴溶媒中結晶化。

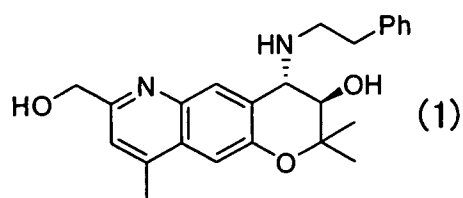
(IV) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶之製造方法，其係使以式(1)表示之化合物於腴溶媒中結晶化。

(V) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶之製造方法，其係使以式(1)表示之化合物於芳香族烴溶媒中結晶化。

(VI) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶之製造方法，其係使以式(1)表示之化合物於酮溶媒中結晶化。

(VII) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之B型結晶，係以式(1)表示，

【化3】

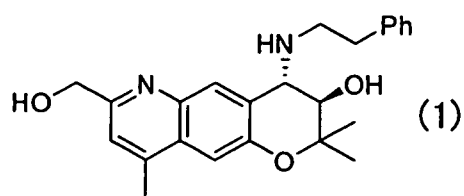


其中於粉末X光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta = 6.4$ 、 8.7 、 12.8 、 17.5 、 19.1 、 20.7 、 22.0 、 24.8 、 26.6 具有具特徵的波峰。

(VIII) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙

胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之E型結晶，係以式(1)表示，

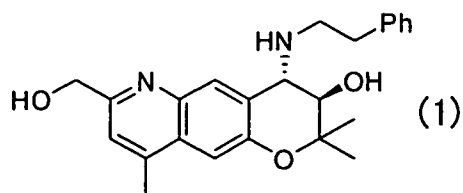
【化4】



其中於粉末X光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=9.1$ 、 12.8 、 13.1 、 14.6 、 15.2 、 16.4 、 22.1 、 23.6 、 24.8 具有具特徵的波峰。

(IX) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之F型結晶，係以式(1)表示，

【化5】

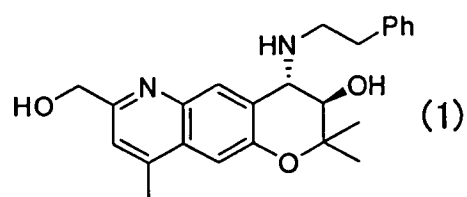


其中於粉末X光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=6.8$ 、 11.7 、 13.7 、 16.8 、 18.0 、 19.3 、 20.4 、 20.8 、 24.6 、 25.6 具有具特徵的波峰。

(X) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-

3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之G型結晶，係以式(1)表示，

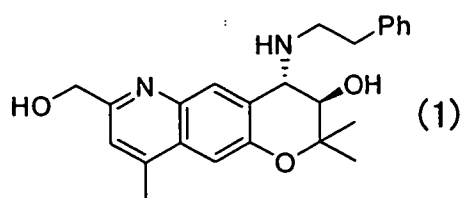
【化6】



其中於粉末X光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=6.7$ 、 11.6 、 11.9 、 13.6 、 16.6 、 17.7 、 18.6 、 19.1 、 19.8 、 20.1 、 20.8 具有具特徵的波峰。

(XI) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之H型結晶，係以式(1)表示，

【化7】



其中於粉末X光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=6.0$ 、 16.4 、 17.0 、 19.2 、 19.8 、 20.3 、 21.0 、 22.8 具有具特徵的波峰。

(XII) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之B型結晶之製造方

法，其係將以式(1)表示之化合物藉由含水有機溶媒結晶化。

(XIII) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之E型結晶之製造方法，其將以式(1)表示之化合物於乙酸酯溶媒或酮溶媒中加熱溶解後，於30秒以內加入脂肪族烴溶媒並使其急速冷卻。

(XIV) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之F型結晶之製造方法，其係將以式(1)表示之化合物藉由乙醇結晶化。

(XV) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之G型結晶之製造方法，其係將以式(1)表示之化合物藉由2-丙醇結晶化。

(XVI) 一種(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之H型結晶之製造方法，其將以式(1)表示之化合物於醚溶媒中加熱溶解後，於30秒以內加入環己烷並使其急速冷卻。

首先說明A型結晶之製造方法。

使用的酯溶媒係甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸正丙酯等烷氧基之碳數為1至3之甲酸酯，或乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、乙酸第三丁酯等烷氧基之碳數為1至4之乙酸酯，其中以乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯為佳。

使用的脂肪族烴溶媒係戊烷、正己烷、環己烷、正庚

烷、甲基環己烷等碳數為5至7之脂肪族烴，以正庚烷為佳。

腈溶媒以乙腈、丙腈、丁腈等碳數為2至4之腈，以乙腈為佳。

芳香族烴溶媒為苯、甲苯、二甲苯等碳數6至8之芳香族烴，以甲苯、二甲苯為佳。

酮溶媒為丙酮、丁酮、甲基異丙酮、甲基異丁酮等碳數3至6之酮，以丙酮、甲基異丁酮為佳。

加之該等溶媒可僅使用一種，或可使用該等溶媒之混合物，亦可添加其以外之溶媒。

使用溶媒之量係相對於化合物(1)，為1至50重量倍，以2至20重量倍為佳，5至10重量倍更佳。

使化合物(1)之溶液冷卻後結晶化時，其溫度可為自0℃至溶媒迴流溫度為止之固定的溫度，使其以自0℃至5℃冷卻後結晶化為佳。

使化合物(1)之溶液濃縮後結晶化時，可殘留任意量的溶媒使其結晶化，亦可完全去除溶媒後再使其結晶化。

另外亦可組合冷卻、濃縮二種操作實施。

進行結晶化時可使用種晶。種晶可利用摩擦燒瓶內側等已知之方法先取得備用。

其次針對化合物(1)之水合物之B型結晶的製造方法加以說明。

使用之有機溶媒為與水混合者則無限制，例如可使用醇溶媒、腈溶媒、醚溶媒、酮溶媒、醯胺溶媒、亞砷溶媒

。其中醇溶媒以甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇為佳，腈溶媒以乙腈、丙腈為佳，醚溶媒以四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧陸環為佳，酮溶媒以丙酮、丁酮為佳，醯胺溶媒以N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺為佳，亞砒溶媒以二甲亞砒為佳。其中以甲醇、乙醇、2-丙醇、乙腈、丙酮更佳。

使用之含水有機溶媒的含水率可選擇可使化合物(1)溶解之任意的含水率。考量晶析效率及純化效果的平衡，有機溶媒與水的混合比例以1：4至10：1為佳，1：2至3：1更佳。

可事先調製含水有機溶媒，再以其加熱溶解化合物(1)後，再使其冷卻、結晶化，亦可將化合物(1)溶解於有機溶媒後，再加入水使其結晶化。二者無論進行冷卻或濃縮，可組合二者進行結晶化。

使用有機溶媒之量係可任意設定為足夠溶解化合物(1)之量，以相對於化合物(1)為1至100重量倍為佳，以2至50重量倍更佳，5至20重量倍最佳。

其次針對E型結晶的製造方法加以說明。

使用的乙酸酯溶媒係乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、乙酸第三丁酯等烷氧基之碳數為1至4之乙酸酯，其中以乙酸甲酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯為佳，乙酸甲酯最佳。

使用的乙酸酯溶媒之量係可任意設定為足夠溶解化合物(1)之量，以相對於化合物(1)1，為4至20容量倍為佳，

以 5 至 10 容量倍更佳。

酮溶媒以丙酮、丁酮、甲基異丙酮、甲基異丁酮等碳數 3 至 6 之酮為佳，以丙酮、甲基異丁酮更佳，甲基異丁酮最佳。使用的酮溶媒之量係可任意設定為足夠溶解化合物 (1) 之量，以相對於化合物 (1) 1，為 5 至 50 容量倍為佳，以 10 至 30 容量倍更佳。

使用的脂肪族烴溶媒係戊烷、正己烷、環己烷、正庚烷、甲基環己烷等碳數為 5 至 7 之脂肪族烴，以正己烷、正庚烷為佳，以正庚烷特佳。

使用的脂肪族烴溶媒之量以相對於化合物 (1)，為 1 至 100 容量倍為佳，以 5 至 50 容量倍更佳，10 至 30 容量倍最佳。

化合物 (1) 之結晶化可於自 0℃ 至溶媒迴流溫度為止之固定的溫度下實施，將化合物 (1) 以乙酸酯溶媒或酮溶媒，於 60℃ 至 70℃ 溶解後，快速加入脂肪族烴，同時並急速冷卻至室溫使結晶析出之方法為佳。另外急速意指 30 秒以內。

針對 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之乙醇合物之 F 型結晶的製造方法加以說明。

使用的溶媒係乙醇。

使用乙醇之量以相對於化合物 (1) 1，為 1 至 50 重量倍，以 2 至 20 重量倍為佳，3 至 10 重量倍更佳。

化合物 (1) 之結晶化可於自 0℃ 至溶媒迴流溫度為止之

固定的溫度下實施，盡可能以少量的乙醇將化合物(1)加熱溶解後，再進行冷卻之方法，或以乙醇溶解後再進行濃縮之方法，或可藉由將二者組合後之方法進行結晶化為佳。

針對(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之2-丙醇合物之G型結晶的製造方法加以說明。

使用的溶媒係2-丙醇。

使用2-丙醇之量以相對於化合物(1)1，為1至50重量倍，以2至20重量倍為佳，3至10重量倍更佳。

化合物(1)之結晶化可於自0℃至溶媒迴流溫度為止之固定的溫度下實施，盡可能以少量的2-丙醇將化合物(1)加熱溶解後，再進行冷卻之方法，或以2-丙醇溶解後再進行濃縮之方法，或可藉由將二者組合後之方法，進而可僅使其懸濁於2-丙醇而可得G型結晶。

針對(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之環己烷合物之H型結晶的製造方法加以說明。

使用的溶媒係醚系溶媒，以二氧陸環為佳。

使用二氧陸環之量以相對於化合物(1)1，為1至50重量倍，以2至20重量倍為佳，3至10重量倍更佳。

使用的溶媒為環己烷。

使用環己烷之量以相對於化合物(1)1，為1至50重量倍，以2至20重量倍為佳。

化合物(1)之結晶化可盡可能以少量的醚溶媒將化合物

(1)於 60℃ 至 70℃ 溶解後，快速加入環己烷，同時並急速冷卻至室溫使結晶析出之方法為佳。另外急速意指 30 秒以內。

【實施方式】

[實施例]

以下舉實施例具體說明本發明，但本發明之範圍並非限定於此。實施例中融點測定係採用柴田科學器械工業製 B-545 之毛細管法(升溫時間：每分鐘 1℃)進行，差式掃描熱分析儀(DSC, Differential scanning calorimeter)測定係使用 Rigaku 製之 DSC 8230(升溫時間：每分鐘 5℃)，粉末 X 光繞射測定則使用 MAC Science 製 MXLabo(線源：Cu·K α ，波長：1.54056(10^{-10} m))。

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇(化合物(1))之粗合成物可根據國際公開 2005/090357 號小冊子記載之方法而得(合成法 A)。

另外，化合物(1)可根據以下方法合成(合成法 B)。

參考合成例 1

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之合成

(合成法 B)

103年8月21日修正對線(本)

將 10.05 g 之 (3R,4S)-(3,4-環氧-2,2,9-三甲基-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-7-基)-乙酸甲酯(根據國際公開 2005 / 090357 號小冊子記載之方法所合成)(32.1 mmol) 溶解於 99.79 g 甲醇，再滴入 1M 氧化鈉水溶液 40 mL (40 mmol)，於室溫下攪拌 30 分鐘。於反應混合液中加入 60.06 g 氯仿，60.30 g H₂O，並進行分液，再進而以氯仿進行 2 次萃取，去除溶媒，得淡褐色固體 9.53 g。再加入 49.85 g 甲苯，於 60 °C 下攪拌懸濁液 10 分鐘，冷卻至 5 °C 以下後，過濾結晶，以 10.0 g 之甲苯洗淨過濾物，再於 50 °C 下進行減壓乾燥，得白色固體 (3R,4S)-3,4-環氧-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇 7.98 g (回收率為 91.7%)。

外觀：白色固體

¹H-NMR(CDCl₃, TMS)

δ 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, CH₂OH), 4.83 (2H, d, J=4.0 Hz, CH₂OH), 7.07 (1H, s, Ar), 7.31 (1H, s, Ar), 8.08 (1H, s, Ar)。

融點：143-144 °C

將所得之 (3R,4S)-3,4-環氧-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇 7.98 g (29.4 mmol)，與 1-PrOH 16.07 g 之混合液中，加入 4.30 g 苯乙胺 (35.5 mmol, 1.2 當量)，進行 5 小時加熱迴流。去除溶媒，得褐色油狀物 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-

103年8月21日修正 劃線(頁本)

哌喃 [2,3-g]-喹啉-3-醇 14.52 g。

實施例 1

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃 [2,3-g]-喹啉-3-醇之 A 型結晶之製造

於參考合成例 1 所得之 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃 [2,3-g]-喹啉-3-醇 14.52 g 之粗合成物中加入乙酸乙酯 12.02 g，使其加熱至 50℃ 成為溶液後，於 49 至 58℃ 下滴入 59.94 g 正庚烷後析出結晶。接著使其冷卻至 3℃ 後，將所析出之結晶過濾，以 1.5 g 之乙酸乙酯與 7.5 g 正庚烷之混合液洗淨過濾物，接下來再以 8.0 g 正庚烷洗淨，得目的物白色結晶 10.02 g。所得白色結晶之 DSC 分析結果，發現於 130℃ 出現吸熱波峰，所得結晶融點為 124-125℃，粉末 X 光繞射圖譜於繞射角 $2\theta = 5.6$ 、8.2、12.0、14.7、16.6、16.9、17.9、18.4、22.5、24.5、27.6 發現具有具特徵的波峰。結果示於圖 1。

實施例 2

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃 [2,3-g]-喹啉-3-醇之 B 型結晶之製造

於 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃 [2,3-g]-喹啉-3-醇之 A 型結晶 62.23 g 中加入乙醇 247.73 g，使其加熱至 62℃ 溶解。再將 275.19 g 水於溫度 55 ~ 67℃，以 20 分鐘時間滴入，再以 3 小時冷卻至 5℃，於相

同溫度下攪拌30分鐘，過濾取出析出之結晶。於50℃下減壓乾燥至維持固定量，得白色固體59.22g。所得結晶之DSC分析結果，發現於91℃出現吸熱波峰。粉末X光繞射圖譜於繞射角 $2\theta=6.4$ 、 8.7 、 12.8 、 17.5 、 19.1 、 20.7 、 22.0 、 24.8 、 26.6 發現具有具特徵的波峰。結果示於圖2。另外，以卡氏水份測定儀(Karl Fischer Moisture Titrator)測定水分(容量分析法)結果，檢出3.2質量%水分。

實施例 3

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之E型結晶之製造

於(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶14.99g中加入乙酸乙酯75ml，使其加熱至63℃溶解。之後停止加熱，一次加入室溫之正庚烷300ml使其冷卻至26℃。再直接攪拌1小時，過濾取出析出之結晶，於40℃下減壓乾燥，得黃色顆粒狀固體12.67g。所得結晶之DSC分析結果，發現於119℃出現吸熱波峰。粉末X光繞射圖譜於繞射角 $2\theta=9.1$ 、 12.8 、 13.1 、 14.6 、 15.2 、 16.4 、 22.1 、 23.6 、 24.8 發現具有具特徵的波峰。結果示於圖3。

實施例 4

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之F型結晶之製造

於 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之 A 型結晶 10.01g 中加入乙醇 60.20g，使其加熱至 76℃ 溶解。以 1 小時 45 分冷卻至 5℃，再於相同溫度下攪拌 1 小時，過濾取出析出之結晶，於 50℃ 恆溫下減壓乾燥，得白色固體 10.96g。所得結晶之 DSC 分析結果，發現於 99℃ 出現吸熱波峰。粉末 X 光繞射圖譜於繞射角 $2\theta=6.8$ 、11.7、13.7、16.8、18.0、19.3、20.4、20.8、24.6、25.6 發現具有具特徵的波峰。結果示於圖 4。

另外將其溶解於 CDCl_3 ，使用四氫呋喃 (TMS) 作為內部標準物，進行 $^1\text{H-NMR}$ 測定。 $\delta 3.7\text{ppm}$ 附近被檢出乙醇的 2 中子與 $\delta 3.8\text{ppm}$ 附近被檢出 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之 4 位置之 1 中子的積分值比為 2.4 對 1，確認為 1.2 乙醇合物。

實施例 5

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之 G 型結晶之製造

於 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之 A 型結晶 1.00g 中加入 2-丙醇 5ml 並使其懸濁，於 21℃ 下攪拌 19.7 小時。過濾結晶，於 40℃ 至恆量為止減壓乾燥 6 小時，得白色結晶 0.97g。所得結晶之 DSC 分析結果，發現於 75.9℃ 出現吸熱波峰。

粉末 X 光繞射圖譜於繞射角 $2\theta=6.7$ 、11.6、11.9、13.6、16.6、17.7、18.6、19.1、19.8、20.1、20.8 發現具有具

特徵的波峰。結果示於圖 5。另外將其溶解於 CDCl_3 ，使用四氫呋喃 (TMS) 作為內部標準物，進行 ^1H -NMR 測定。 $\delta 4.0\text{ ppm}$ 附近被檢出 2-丙醇的 1 中子與 $\delta 3.6\text{ ppm}$ 附近被檢出 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之 4 位置之 1 中子的積分值比為 0.83 對 1，確認為 0.83 2-丙醇合物。

實施例 6

(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之 H 型結晶之製造

於 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之 A 型結晶 19.95 g 中加入二氧陸環 140 ml 並使其溶解。過濾去除不溶物後，以 60 ml 二氧陸環清洗，減壓下去除溶媒得殘餘液體 50 g。將其加熱至 60°C 後，攪拌並同時一次加入 600 ml 環己烷，再由 60°C 急速冷卻至 28°C ，維持於 $25 \sim 28^\circ\text{C}$ 攪拌 5.1 小時，過濾析出之結晶，於 50°C 下至恆量為止減壓乾燥 2 小時，得白色結晶 21.96 g。所得結晶之 DSC 分析結果，發現於 80.1 、 86.1°C 出現吸熱波峰。

粉末 X 光繞射圖譜於繞射角 $2\theta = 6.0$ 、 16.4 、 17.0 、 19.2 、 19.8 、 20.3 、 21.0 、 22.8 發現具有具特徵的波峰。結果示於圖 6。另外將其溶解於 CDCl_3 ，使用四氫呋喃 (TMS) 作為內部標準物，進行 ^1H -NMR 測定。 $\delta 1.4\text{ ppm}$ 附近被檢出環己烷的 12 中子與 $\delta 1.3\text{ ppm}$ 附近被檢出 (3R,4S)-7-羥甲基-

2,2,9-三 甲 基 -4-(苯 乙 胺)-3,4-二 氫 -2H-哌 喃 [2,3-g]-喹 啉 -3-醇 之 甲 基 的 3中 子 的 積 分 值 比 為 2.69對 1， 確 認 為 0.67環 己 烷 合 物 。

實 驗 例

以下 表 示 使 用 以 上 述 實 施 例 1至 4之 方 法 所 得 結 晶 形 態 A、 B、 E、 F之 實 驗 例 。

實 驗 例 1

檢 討 化 合 物 (1)之 A、 B、 F型 結 晶 對 熱、 濕 度、 光 的 安 定 性。 各 試 驗 條 件 如 下 所 述 進 行 。

熱 安 定 性 實 驗： 60℃， 未 特 別 控 制 濕 度， 2週， 氣 密

濕 度 安 定 性 實 驗： 25℃， 90%RH， 2週， 開 放

光 安 定 性 實 驗： 200W／ 平 方 公 尺·小 時， 25℃， 60%RH， 57小 時， 開 放

另 外 安 定 性 評 價 係 以 HPLC相 對 面 積 %增 加 之 大 小 來 判 斷 結 晶 中 所 含 不 純 物 之 總 量。 結 果 示 於 表 1。

[表 1]

(表 1)

	A型結晶	B型結晶	F型結晶
初期值	0.84%	0.55%	0.25%
熱安定性	0.83%	1.70%	0.37%
濕度安定性	0.83%	0.53%	0.35%
光安定性	0.85%	0.72%	0.74%

各 結 晶 形 態 於 安 定 性 實 驗 條 件 下， 不 純 物 的 增 加 為

1.5%以下。其中A型結晶於各安定性實驗條件下幾乎未發現有不純物的增加，顯示其具有顯著的安定性。

實驗例 2

對化合物(1)之A、B、E型結晶進行加速實驗。實驗條件如下所述進行。

加速實驗：40℃，75%RH，6個月，氣密

[測定條件]

另外安定性評價係以HPLC相對面積%增加之大小來判斷結晶中所含不純物之總量。結果示於表2。

[表 2]

(表 2)

	A型結晶	B型結晶	F型結晶
初期值	0.70%	0.42%	0.64%
實驗後測定值	0.80%	1.15%	0.64%

各結晶形態於加速實驗條件下，不純物的增加為1.5%以下。其中A型、E型結晶幾乎未發現有不純物的增加，顯示其具有顯著的安定性。

實驗例 3

測定化合物(1)之A、B、E型結晶之水分吸脫著等溫線。

[測定條件]檢體量；0.2g，前處理；60℃，20小時，溫度25℃，BERSORP18(Nippon-Bel公司製)，定容法。

於 B 型結晶發現水分吸脫著，但水分吸脫著為可逆。A 型、E 型結晶未發現水分吸脫著，進而可發現 A 型有較 E 型水分吸脫著為少的傾向。

結果示於圖 7。

實驗例 4

檢討化合物 (1) 之 A 型、B 型、E 型、F 型結晶之溶解性及比表面積。

溶解性

[測定條件] JP2，pH：6.8 (將磷酸二氫鉀 3.40g 及無水磷酸氫二鈉 3.55g 溶解於水中，並使總體積為 1000mL。該溶液 1 容量加入水 1 容量)，60 分鐘

遵循日本藥典第 15 版 (15th edition of the Japanese Pharmacopoeia) 之溶出實驗法。亦即以下述方法進行。

「使用攪拌槳裝置 (Paddle Method)，以下述條件進行。

檢體量：10mg

實驗液：JP2，pH6.8，500mL

採取檢體時間：5、15、30、60 分鐘

攪拌槳轉速：100rpm

水浴溫度：37℃」

比表面積

[測定條件]吸脫著溫度 77K，吸脫著平衡時間 300秒

[測定值單位]平方公尺／公克

於氮氣迴流下進行前處理後，於液態氮下藉由氮吸附以 BET法測定，結果示於表 3。

[表 3]

(表 3)

	A型結晶	B型結晶	E型結晶	F型結晶
溶解性	36%	27%	23%	30%
比表面積	0.7	0.3	0.3	-

(表 3 中“-”表示未測定)

任一種結晶形態均對日本藥典 2 液顯示溶解性。特別係 A 型結晶顯示優異的溶解性。另外，比表面積亦以 A 型結晶之值高。

A 型結晶具有令人驚艷的優異安定性同時顯示高溶解性，可稱之為具有作為醫藥品之優異性質。

實驗例 5

進行化合物 (1) 之 A 型、B 型結晶之昇溫粉末 X 光繞射測定。

如圖 8 及圖 9 所示，A 型結晶為至 100℃，B 型結晶為至 60℃ 未發現粉末 X 光繞射圖譜有變化。認為特別是 A 型結晶顯示作為醫藥品之充分的安定性。

[產業上的可利用性]

根據本發明，可提供作為優異醫藥品之具有(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之相同品質、相同結晶形態之化學上安定的化合物之製造方法及其新穎的結晶形態。

【圖式簡單說明】

[圖 1]

圖 1 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之 A 型結晶之粉末 X 光繞射圖譜。

[圖 2]

圖 2 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之 B 型結晶之粉末 X 光繞射圖譜。

[圖 3]

圖 3 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之 E 型結晶之粉末 X 光繞射圖譜。

[圖 4]

圖 4 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]-喹啉-3-醇之 F 型結晶之粉末 X 光繞射圖譜。

[圖 5]

圖 5 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲

基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之G型
結晶之粉末X光繞射圖譜。

[圖 6]

圖 6 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之H型結晶之粉末X光繞射圖譜。

[圖 7]

圖 7 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A、B及E型結晶之水分吸脫著等溫線圖。

[圖 8]

圖 8 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之A型結晶之昇溫X光繞射圖譜。

[圖 9]

圖 9 係根據本發明所得之(3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-哌喃[2,3-g]-喹啉-3-醇之B型結晶之昇溫X光繞射圖譜。

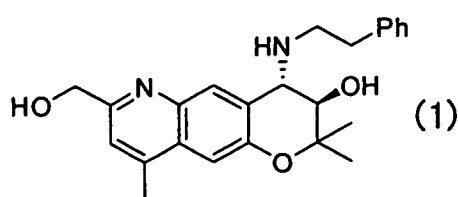
空白頁

103年8月21日修正
對線頁(本)

七、申請專利範圍：

1. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 A 型結晶，係以式 (1) 表示，

【化 1】



其中於粉末 X 光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=5.6$ 、 8.2 、 12.0 、 14.7 、 16.6 、 16.9 、 17.9 、 18.4 、 22.5 、 24.5 、 27.6 具有特徵性波峰。

2. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 A 型結晶之製造方法，其係使式 (1) 表示之化合物以酯溶媒中結晶化。

3. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 A 型結晶之製造方法，其係使式 (1) 表示之化合物以脂肪族烴溶媒中結晶化。

4. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 A 型結晶之製造方法，其係使式 (1) 表示之化合物以腈溶媒中結晶化。

5. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 A 型結晶之製造方

法，其係使式(1)表示之化合物以芳香族烴溶媒中結晶化。

6. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 A 型結晶之製造方法，其係使式(1)表示之化合物以酮溶媒中結晶化。

7. 如請求項 2 之製造方法，其中酯溶媒為乙酸乙酯。

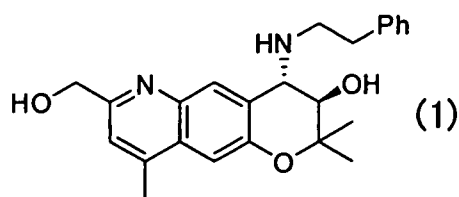
8. 如請求項 3 之製造方法，其中脂肪族烴溶媒為庚烷。

9. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 A 型結晶之製造方法，其係使式(1)表示之化合物溶解於乙酸乙酯後，加入庚烷使其結晶化者。

10. 如請求項 9 之製造方法，其中加入更完後，冷卻至 0～5℃。

11. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 B 型結晶，係以式(1)表示，

【化2】

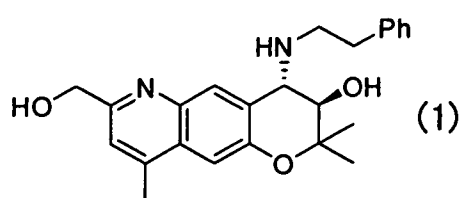


其中於粉末 X 光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=6.4^\circ$ 、

8.7、12.8、17.5、19.1、20.7、22.0、24.8、26.6 具有特徵性波峰。

12. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 E 型結晶，係以式(1)表示，

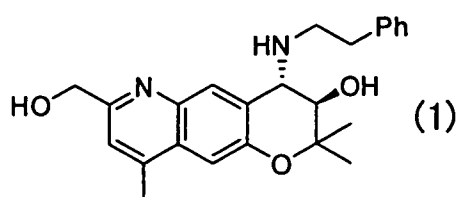
【化3】



其中於粉末 X 光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=9.1$ 、12.8、13.1、14.6、15.2、16.4、22.1、23.6、24.8 具有特徵性波峰。

13. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘓喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 F 型結晶，係以式(1)表示，

【化4】

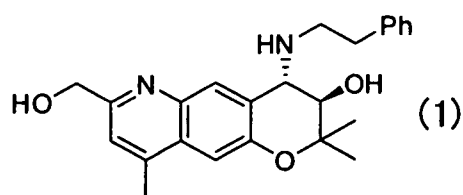


其中於粉末 X 光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=6.8$ 、11.7、13.7、16.8、18.0、19.3、20.4、20.8、24.6、25.6

具有特徵性波峰。

14. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘔喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 G 型結晶，係以式 (1) 表示，

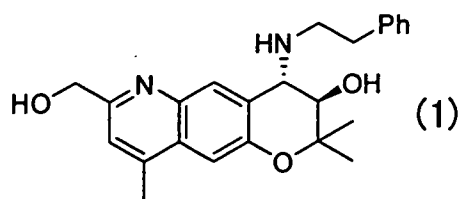
【化5】



其中於粉末 X 光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=6.7$ 、 11.6 、 11.9 、 13.6 、 16.6 、 17.7 、 18.6 、 19.1 、 19.8 、 20.1 、 20.8 具有特徵性波峰。

15. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘔喃[2,3-g]喹啉-3-醇之 H 型結晶，係以式 (1) 表示，

【化6】



其中於粉末 X 光繞射圖譜中，在繞射角 $2\theta=6.0$ 、 16.4 、 17.0 、 19.2 、 19.8 、 20.3 、 21.0 、 22.8 具有特徵性波峰。

16. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]喹啉-3-醇之 B 型結晶之製造方法，其係將式(1)表示之化合物藉由含水有機溶媒結晶化。

17. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]喹啉-3-醇之 E 型結晶之製造方法，其將式(1)表示之化合物以乙酸酯溶媒或酮溶媒中加熱溶解後，於 30 秒以內加入脂肪族烴溶媒並使其急速冷卻。

18. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]喹啉-3-醇之 F 型結晶之製造方法，其係將式(1)表示之化合物藉由乙醇結晶化。

19. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]喹啉-3-醇之 G 型結晶之製造方法，其係將式(1)表示之化合物藉由 2-丙醇結晶化。

20. 一種 (3R,4S)-7-羥甲基-2,2,9-三甲基-4-(苯乙胺)-3,4-二氫-2H-嘧啶[2,3-g]喹啉-3-醇之 H 型結晶之製造方法，其將式(1)表示之化合物於醚溶媒中加熱溶解後，於 30 秒以內加入環己烷並使其急速冷卻。

圖 1

Intensity (cps)

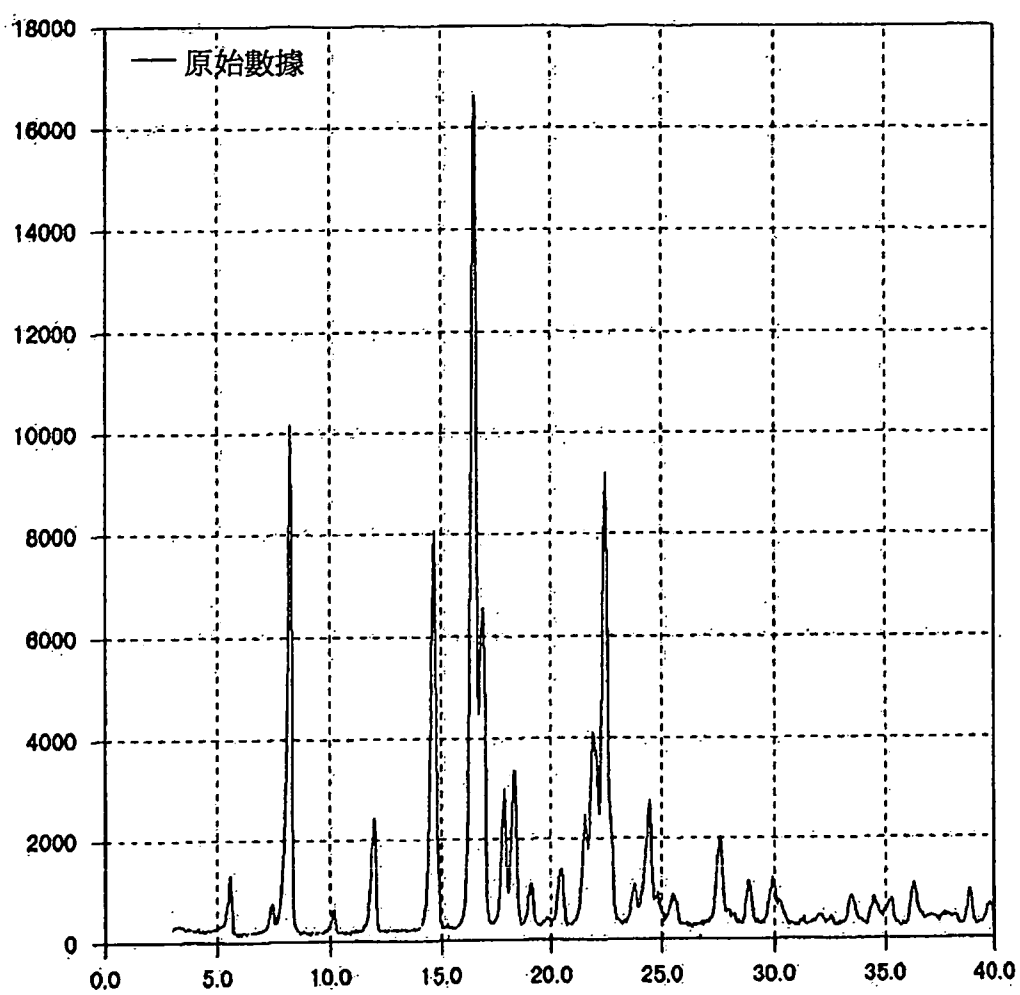


圖2

Intensity (cps)

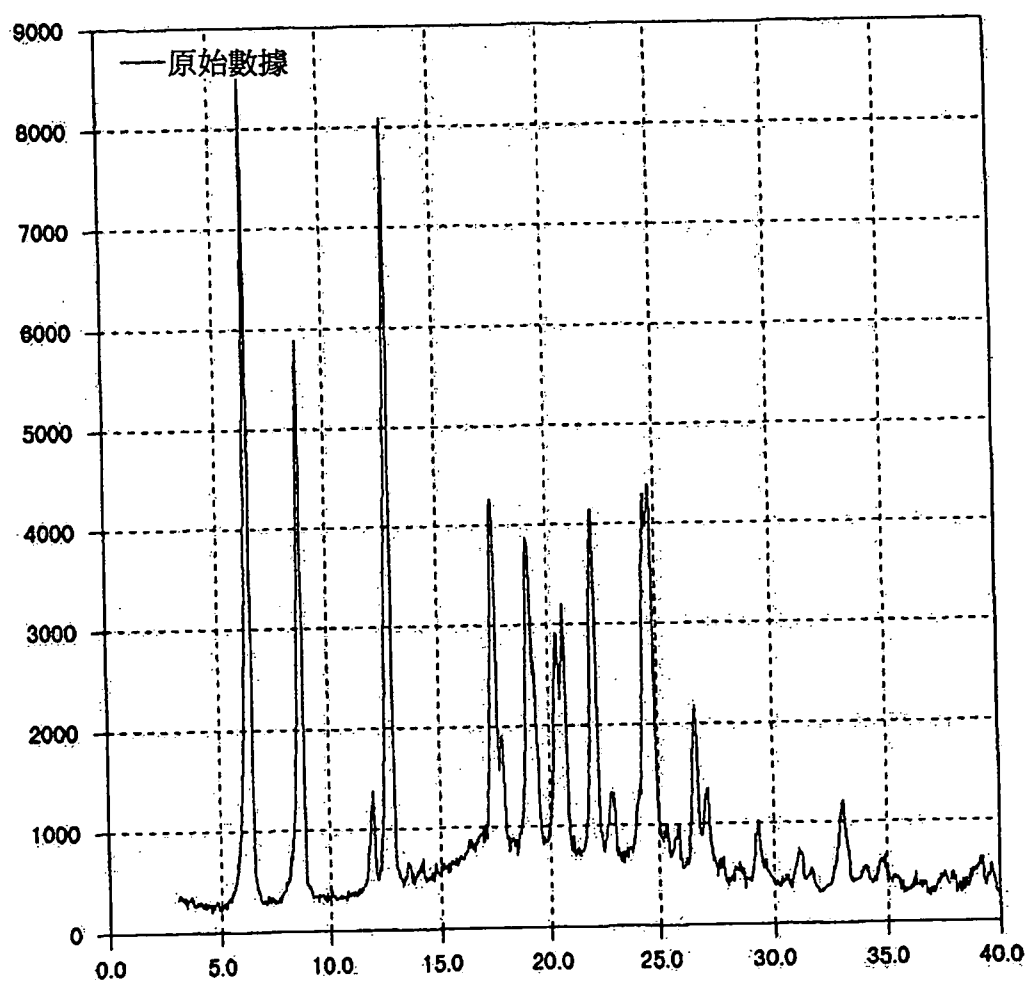


圖 3

Intensity (cps)

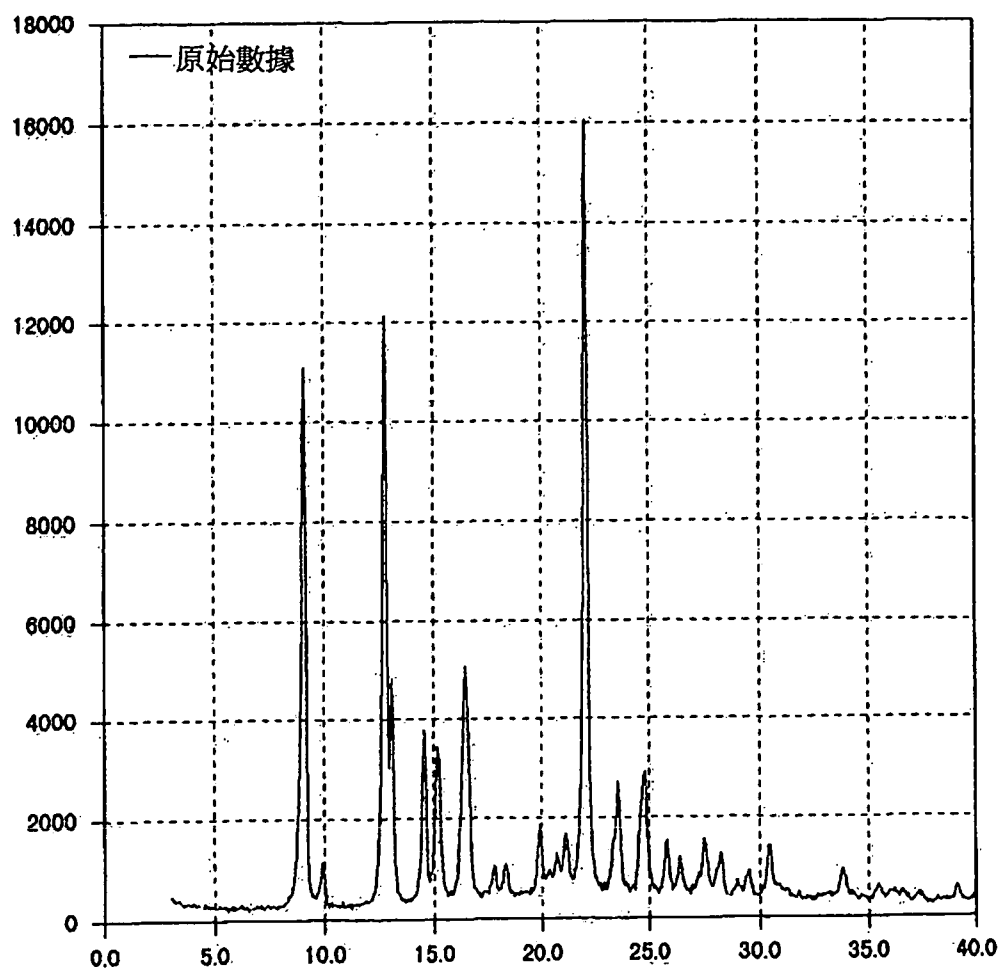


圖4

Intensity (cps)

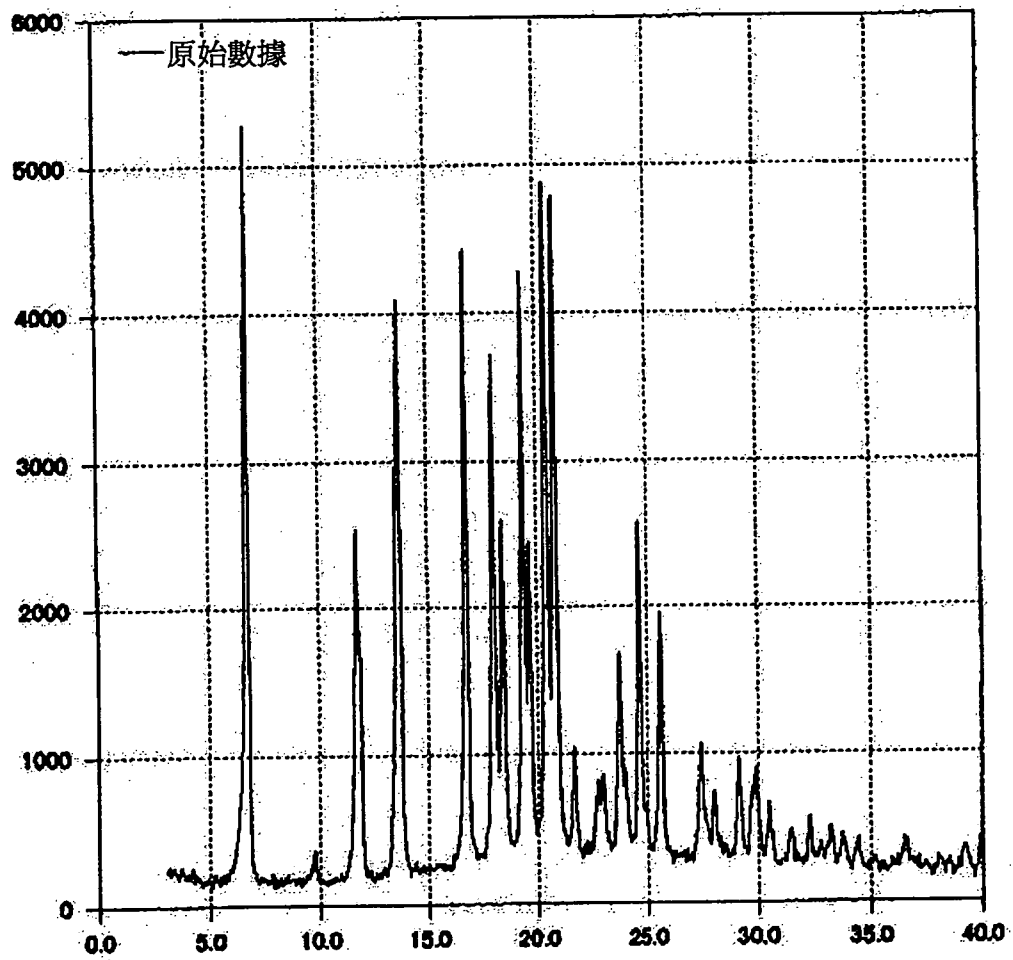
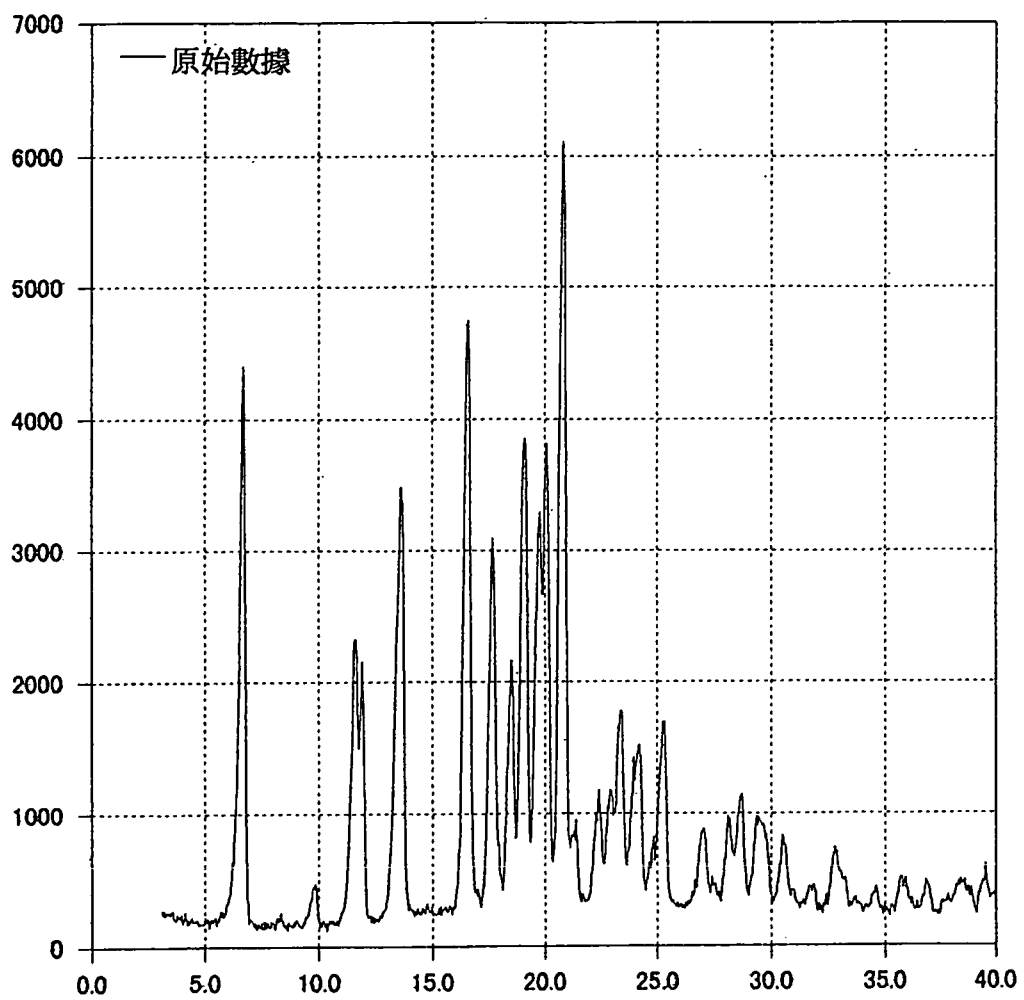


圖5

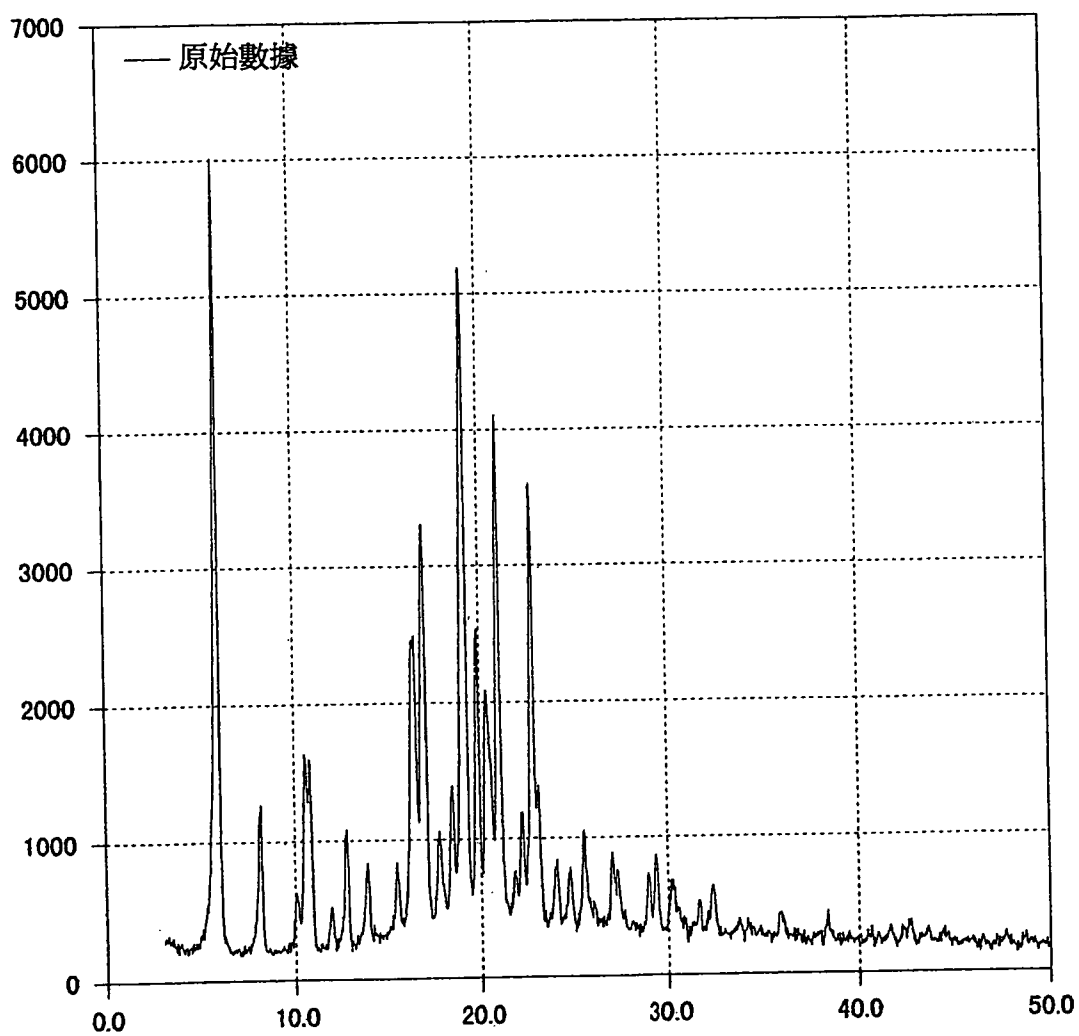
Intensity (cps)



2θ

圖 6

Intensity (cps)



2θ

圖 7

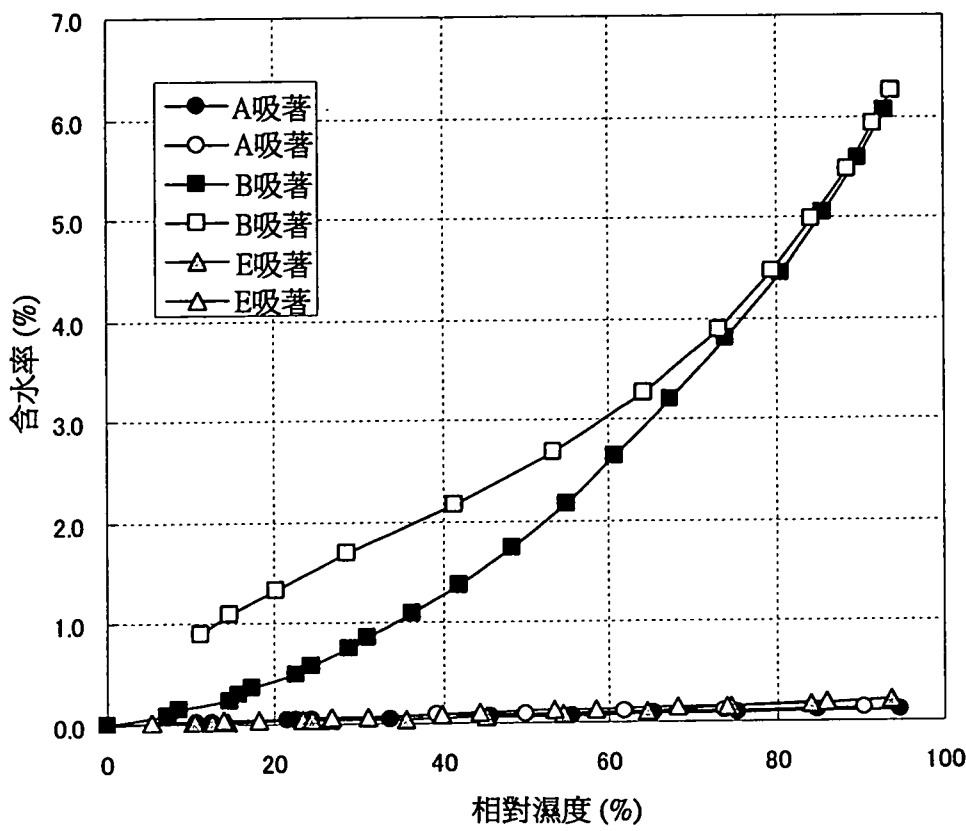


圖 8

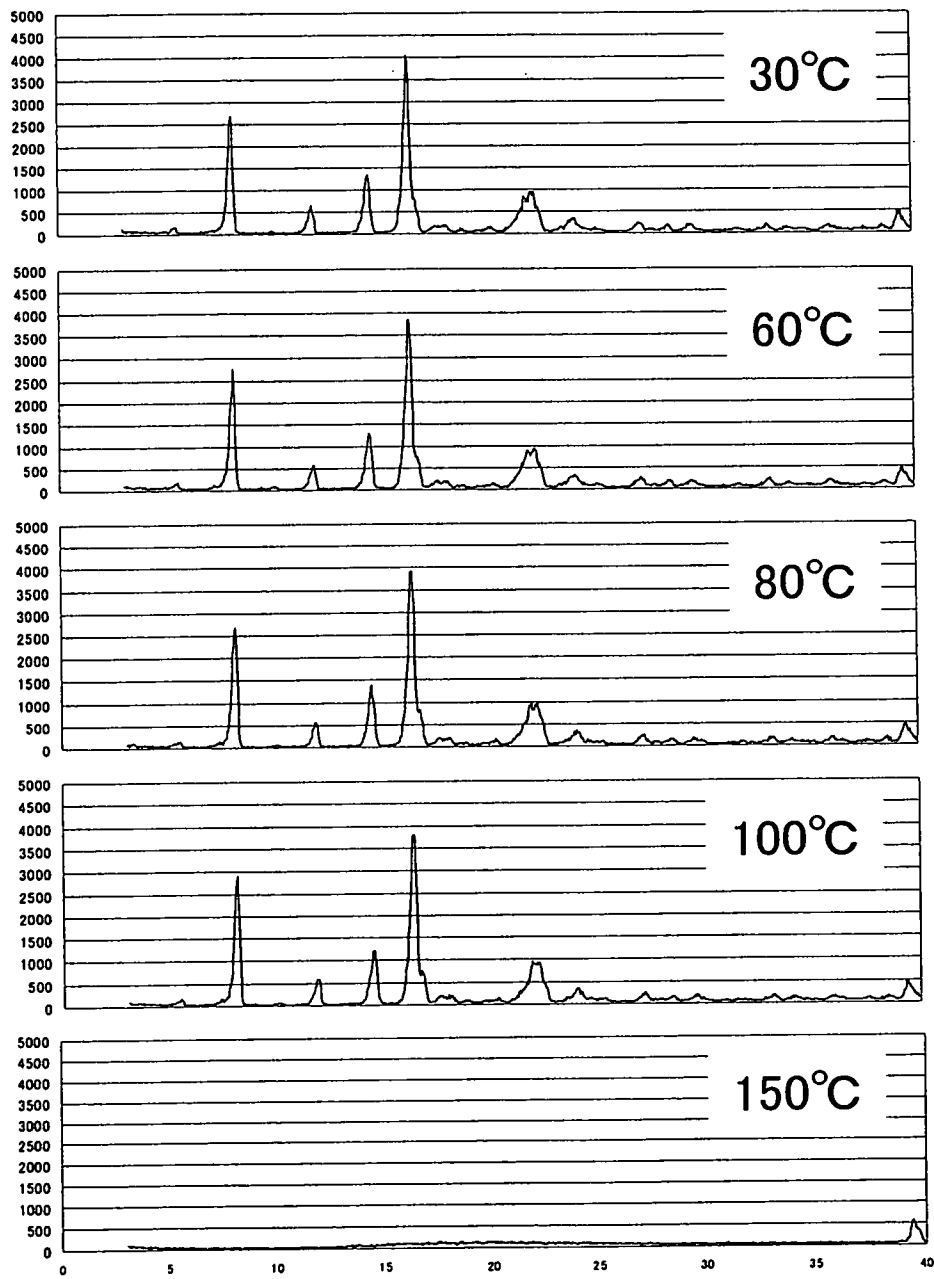


圖 9

