(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 390 926**

(51) Int. Cl.:
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **10160007 .0**
(96) Fecha de presentación: **15.03.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2206711**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

(54) Título: **Cristal de Tetomilast**

(30) Prioridad:
17.03.2006 JP 2006075307

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.11.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.11.2012

(73) Titular/es:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDA TSUKASAMACHI 2-CHOME
CHIYODA-KU TOKYO 101-8535, JP

(72) Inventor/es:
AOKI, SATOSHI;
NAKAYA, KENJI;
SOTA, MASAHIRO y
ISHIGAMI, MASASHI

(74) Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 390 926 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 Tetomilast

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un cristal de tetomilast novedoso.

TÉCNICA ANTERIOR

El 2-(3,4-dietoxifenil)-4-(2-carboxi-6-piridil)tiazol (o ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico) es un compuesto conocido. Este compuesto se denomina tetomilast. Este tetomilast tiene una acción inhibidora del oxígeno activo, acción inhibidora de la generación de citoquinas, acción inhibidora de la adherencia, etc., y es útil para el tratamiento de la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, el asma, y similares (documento JP-A-5-51318 (párrafo [0015], Ejemplo 371) y documento JP-A-10-152437 (párrafos [0024] y [0029]). Además, el tetomilast también es útil como agente terapéutico para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (documento JP-A-2003-104890). Por otra parte, tal cristal de tetomilast es estable al calor y a la humedad, y es excelente en términos de la propiedad de disgregación y la propiedad de disolución de los comprimidos.

De acuerdo con el Ejemplo 371 del documento JP-A-5-51318, un cristal de tetomilast anhidro (referido más adelante como "cristal de tipo B de tetomilast anhidro") se produce permitiendo que la 3,4-dietoxitiobenzamida reaccione con ácido 2-(2-cloroacetil)-6-piridinocarboxílico y recristalizando después el producto bruto de tetomilast obtenido en etanol, por ejemplo.

Además, de acuerdo con The Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, págs. 353-358, tal cristal de tipo B de tetomilast anhidro se produce permitiendo que la 3,4-dietoxitiobenzamida reaccione con ácido 2-(2-bromoacetil)-6-piridinocarboxílico, hidrolizando después el éster metílico de ácido metil-6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico obtenido, y recristalizando después el producto bruto de tetomilast obtenido en acetato de etilo.

No obstante, puesto que un cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene la propiedad de causar obstrucción, si tal cristal de tipo B de tetomilast anhidro se produce mediante el método de recristalización convencional, la eficacia de manejo se deteriora significativamente durante la filtración. De este modo, es difícil producir cristales de tipo B de tetomilast anhidro industrialmente en gran cantidad. Por lo tanto, se desea vehementemente desarrollar un cristal de tetomilast novedoso, que sea ventajoso en términos de producción industrial en masa.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un cristal de tetomilast novedoso que se produzca industrialmente en gran cantidad.

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos encaminados a lograr el objeto anteriormente mencionado. Como resultado, los autores de la presente invención han encontrado que un cristal de tetomilast novedoso, que se puede producir industrialmente en gran cantidad, se puede obtener agitando cristales de tipo B de tetomilast anhidro en un disolvente acuoso, y que el cristal de tetomilast anterior se recristaliza adicionalmente utilizando un disolvente adecuado, o se calienta adicionalmente mientras que se suspende en un disolvente específico, para obtener un cristal de tetomilast que tiene varias propiedades físicas. La presente invención se ha completado basándose en estos descubrimientos.

Es decir, la presente invención se refiere a un cristal hidratado de tetomilast que tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a 2 θ = 10,6°, 12,9°, 21,1°, 22,3° y 25,0° (que es esencialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 2).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el cristal hidratado de tetomilast mencionado anteriormente y un diluyente o excipiente.

En un aspecto adicional, la presente se refiere al cristal hidratado de tetomilast definido en la reivindiación 1 para su uso en un método para prevenir y/o tratar la úlcera gastrointestinal, las enfermedades cardíacas isquémicas, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad de Behcet, la vascuitis cutánea, la colitis ulcerosa, el reumatismo maligno, la artritis, la arteriosclerosis, la diabetes, la artritis reumatoide crónica, el choque por endotoxinas, el SDRA, las quemaduras térmicas, el asma, la insuficiencia cardíaca crónica, el infarto de miocardio, la miocarditis viral, klas anomalías isquémicas por reperfusión, la transcripción del SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) a fallo orgánico, el fallo multiorgánico, la enfermedad inflamatoria intestinal, las enfermedades autoinmunitarias, la metástasis, el rechazo inmunitario que se produce durante un trasplante, las anomalías de las células B monoclonales, las anomalías de las células B policlonales, el mixoma atrial, el síndrome de Castleman, la gomerulonefritis primaria, la nefritis proliferativa mesangial, la caquexia por cáncer, el linfoma de Lennert, la

psoriasis, la dermatitis atópica, el sarcoma de caposi desarrollado durante el SIDA, la osteoporosis postmenopausica, la septicemia, las enfermedades inflamatorias o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o para mejorar la función del hígado o el riñón, en los trastornos causados por trasplante o insuficiencia microcirculatoria.

En otro aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un hidrato de tetomilast, que **está caracterizado porque** comprende agitar un cristal de tipo B de tetomilast anhidro en un disolvente acuoso.

En otro aspecto adicional, la invención se refiere al uso de dicho cristal hidratado de tetomilast para la preparación de una mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro, caracterizado porque comprende la recristalización a partir de una solución formada disolviendo dicho cristal hidratado de tetomilast en un disolvente.

En la presente invención, el término "cristal de tetomilast novedoso" se utiliza para representar el cristal hidratado de tetomilast definido más arriba en la presente memoria.

Además, en la presente invención, el término "cristal de tetomilast" se utiliza para significar simplemente un nombre genérico para tales cristales de tetomilast novedosos y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro que es conocido como un cristal de tetomilast.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es una vista que muestra el análisis termogravimétrico/térmico diferencial del cristal hidratado de tetomilast obtenido en Ejemplo de Referencia 5 (1);
La Fig. 2 es una vista que muestra la difracción de rayos X de polvo del cristal hidratado de tetomilast obtenido en Ejemplo de Referencia 5 (1);
La Fig. 3 es una vista que muestra el análisis termogravimétrico/térmico diferencial del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (1);
La Fig. 4 es una vista que muestra la difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (1);
La Fig. 5 es una vista que muestra el análisis termogravimétrico/térmico diferencial del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (2);
La Fig. 6 es una vista que muestra la difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (2);
La Fig. 7 es una vista que muestra el análisis termogravimétrico/térmico diferencial del cristal de tipo C de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 2;
La Fig. 8 es una vista que muestra la difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo C de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 2
La Fig. 9 es una vista que muestra el análisis termogravimétrico/térmico diferencial del cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido en el Ejemplo 3;
La Fig. 10 es una vista que muestra la difracción de rayos X de polvo del cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido en el Ejemplo 3;
La Fig. 11 es una vista que muestra el análisis termogravimétrico/térmico diferencial de la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 4 (1);
La Fig. 12 es una vista que muestra la difracción de rayos X de polvo de la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 4 (1);
La Fig. 13 es una vista que muestra el análisis termogravimétrico/térmico diferencial de la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 4 (2); y
La Fig. 14 es una vista que muestra la difracción de rayos X de polvo de la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 4 (2).

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

Cristal Hidratado de Tetomilast

El cristal hidratado de tetomilast de la presente invención incluye de 0,5 a 3 cristales hidratados. Entre los cristales hidratados de tetomilast de la presente invención, un cristal monohidratado tiene las propiedades fisicoquímicas descritas en los apartados (1) a (3) de más abajo:

(1) El cristal monohidratado tiene una curva endotérmica que es esencialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de aumento de temperatura/min) mostrada en la Fig. 1. Específicamente, tal cristal monohidratado está **caracterizado porque** tiene un pico endotérmico en torno a 189°C y un pico ancho en torno a 102°C.

(2) El cristal monohidratado tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que es esencialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 2. Específicamente, tiene picos característicos a 2θ = 10,6°, 12,9°, 21,1°, 22,3°, y 25,0°.

(3) El cristal monohidratado tiene bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758, y 716 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Método para producir el cristal hidratado de tetomilast

El cristal hidratado de tetomilast de la presente invención se puede obtener agitando en un disolvente acuoso el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido o un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido mediante el método descrito más abajo.

Tal disolvente acuoso es una mezcla disolvente obtenida mezclando un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, o etilmetilcetona, con agua. Los ejemplos de tal mezcla disolvente pueden incluir metanol-agua (un contenido de metanol de 10% a 80% en volumen), etanol-agua (un contenido de etanol de 10% a 70% en volumen), isopropanol-agua (un contenido de isopropanol de 10% a 60% en volumen), acetona-agua (un contenido de acetona de 10% a 80% en volumen), y etilmetilcetona-agua (un contenido de etilmetilcetona de 10% a 80% en volumen). De estos, son particularmente preferibles acetona-agua (un contenido de acetona de 10% a 60% en volumen) y etilmetilcetona-agua (un contenido de etilmetilcetona de 10% a 60% en volumen). Es más preferible acetona-agua (un contenido de acetona de 35% a 55% en volumen).

La cantidad de disolvente acuoso utilizado no está limitada. Se utiliza en una cantidad de al menos 10 ml, y preferiblemente entre 10 y 50 ml, con respecto a 1 g de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro.

La temperatura de agitación no está particularmente limitada. Se encuentra preferiblemente entre aproximadamente 10°C y 35°C, y más preferiblemente entre aproximadamente 20°C y 30°C. El tiempo de agitación se encuentra preferiblemente entre aproximadamente 5 minutos y 3 horas, y más preferiblemente entre aproximadamente 30 y 90 minutos.

Además, cuando un cristal hidratado de tetomilast se produce a partir de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro, es preferible permitir que el cristal hidratado de tetomilast producido mediante método anteriormente mencionado exista separadamente en forma de cristal de siembra en una suspensión.

El tiempo de adición de un cristal de siembra no está particularmente limitado. Es preferible añadir tal cristal de siembra antes o durante la agitación.

El cristal hidratado de tetomilast obtenido se puede separar mediante operaciones de aislamiento tales como filtración, concentración, o extracción. Por otra parte, después de la separación, el cristal separado se puede someter a un tratamiento de secado mediante un método conocido. Además, el cristal se puede purificar mediante una operación de purificación conocida.

El cristal hidratado de tetomilast obtenido de este modo tiene una pureza de 95% o más, y se puede triturar utilizando una trituradora corriente (por ejemplo, un atomizador). Así, se puede obtener un producto de tetomilast triturado que tiene un tamaño medio de partícula entre 10 y 50 μm y un tamaño de partícula cumulativo a 90% de 80 μm o menor, que es adecuado para su formulación.

Cristal de tipo B de tetomilast anhidro

Un cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene las propiedades fisicoquímicas descritas en los apartados (4) a (6) de más abajo:

(4) El cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene una curva endotérmica que es esencialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de aumento de temperatura/min) mostrada en la Fig. 5. Específicamente, tal cristal de tipo B de tetomilast anhidro está **caracterizado porque** tiene picos endotérmicos en torno a 177°C y en torno a 188°C.

(5) El cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que es esencialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 6. Específicamente, tiene picos característicos a 2θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1°, y 24,2°.

(6) El cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762, y 706 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

El cristal de tipo B de tetomilast anhidro se puede producir mediante el método descrito en JP-A-5-51318 o The Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, págs. 353-358.

Por otra parte, el cristal de tipo B de tetomilast anhidro se puede obtener disolviendo completamente un cristal de tetomilast novedoso en un disolvente mientras que se agita calentando a reflujo, y después dejando que la solución obtenida repose para enfriarse. En la presente memoria, tal cristal de tetomilast novedoso se puede utilizar solo o en forma de una mezcla que consiste en dos o más tipos.

Los ejemplos del disolvente pueden incluir isopropanol, acetato de etilo, y una de sus mezclas disolventes.

La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada, con tal que sea capaz de disolver completamente un cristal de tetomilast novedoso mientras que se agita calentando a reflujo. En el caso del isopropanol, la cantidad utilizada se encuentra preferiblemente entre 70 y 600 ml con respecto a 1 g de un cristal de tetomilast novedoso. En el caso del acetato de etilo, se encuentra preferiblemente entre 30 y 300 ml con respecto a 1 g de un cristal de tetomilast novedoso. Cuando se utiliza una mezcla disolvente que consiste en isopropanol y acetato de etilo, el isopropanol se mezcla con acetato de etilo a cualquier proporción dada, y la cantidad de tal mezcla disolvente utilizada se puede ajustar para disolver completamente un cristal de tetomilast novedoso mientras que se agita calentando a reflujo.

La solución obtenida se enfría a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 5 minutos a 1 hora, o se enfría naturalmente, para obtener un cristal de tipo B de tetomilast anhidro. Adicionalmente, después de haber dejado reposar la suspensión para que se enfríe, esta se puede enfriar a una temperatura de 10°C o menor, y preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 10°C. Mediante esta operación, se obtiene con un alto rendimiento un cristal de tipo B de tetomilast anhidro.

Además, tal cristal de tipo B de tetomilast anhidro también se obtiene permitiendo que un compuesto alcalino actúe sobre un cristal de tetomilast novedoso de manera que forme sales, disolviendo las sales en un disolvente acuoso adecuado, y después añadiendo un ácido adecuado a la solución obtenida.

Los ejemplos del compuesto alcalino pueden incluir carbonato, hidróxido de metal alcalino, e hidróxido de metal alcalinotérreo. De estos, es particularmente preferible el hidróxido de metal alcalino. Los ejemplos del carbonato pueden incluir carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio. Los ejemplos del hidróxido de metal alcalino pueden incluir hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los ejemplos del hidróxido de metal alcalinotérreo pueden incluir hidróxido de calcio, hidróxido de bario, e hidróxido de magnesio. Estos compuestos se utilizan solos o en forma de una mezcla de dos o más tipos. De estos, son particularmente preferibles el hidróxido de potasio y el hidróxido de sodio.

La cantidad añadida de un compuesto alcalino no está particularmente limitada. Es generalmente de 1 equivalente o mayor, y preferiblemente entre aproximadamente 1 y 1,5 equivalentes, con respecto a 1 equivalente de un cristal de tetomilast novedoso que se vaya a tratar.

Los ejemplos del ácido anteriormente descrito pueden incluir ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y ácido bromhídrico.

La cantidad añadida de ácido es generalmente de 1 equivalente (cantidad de neutralización) o mayor, y preferiblemente entre aproximadamente 1 y 1,5 equivalentes, con respecto al compuesto alcalino utilizado anteriormente descrito.

Los ejemplos del disolvente acuoso utilizado en la presente memoria pueden incluir los descritos anteriormente en el método para producir un cristal hidratado de tetomilast. Entre otros, es particularmente preferible acetona-agua (un contenido de acetona de 30% a 70% en volumen).

La cantidad de un disolvente acuoso utilizado no está limitada. Es de 5 ml o mayor, preferiblemente entre 5 y 300 ml, y más preferiblemente entre 30 y 70 ml, con respecto a 1 g de un cristal de tetomilast novedoso.

La temperatura de la solución se encuentra preferiblemente entre 10°C y 30°C cuando se añade un ácido.

Una solución se convierte en una suspensión mediante la adición de un ácido. De este modo, tal suspensión se enfría generalmente a 10°C o menos, y preferiblemente a una temperatura entre 0°C y 10°C, para extraer eficazmente un cristal de tipo B de tetomilast anhidro.

Además, estos métodos se aplican a los cristales de tipo B de tetomilast anhidro, para obtener cristales de tipo B de tetomilast anhidro con una pureza superior.

Cristal de tipo A de tetomilast anhidro

Un cristal de tipo A de tetomilast anhidro tiene las propiedades fisicoquímicas descritas en los apartados (7) a (9) de más abajo:

(7) El cristal de tipo A de tetomilast anhidro tiene una curva endotérmica que es esencialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de aumento de temperatura/min) mostrada en la Fig. 3. Específicamente, tal cristal de tipo A de tetomilast anhidro está **caracterizado porque** tiene un pico endotérmico en torno a 188°C.

(8) El cristal de tipo A de tetomilast anhidro tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que es esencialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 4. Específicamente, tiene picos característicos a 2θ = 10,5°, 13,1°; 18,4°, 21,9°, y 25,8°.

(9) El cristal de tipo A de tetomilast anhidro tiene bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Método para producir cristal de tipo A de tetomilast anhidro

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro se puede obtener mediante recristalización en una solución que se obtiene disolviendo un cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido o un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido mediante el método anteriormente mencionado en un disolvente adecuado.

Los ejemplos del disolvente anteriormente mencionado que se pueden utilizar en la presente memoria pueden incluir etanol, acetona, y acetona-agua (un contenido de acetona de 40% o más en volumen). De estos, es particularmente preferible acetona-agua (un contenido de acetona de 40% o más en volumen).

La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada, con tal que sea capaz de disolver completamente un cristal de tipo B de tetomilast anhidro mientras que se agita calentando a reflujo. En el caso del etanol, la cantidad utilizada se encuentra preferiblemente entre 70 y 400 ml con respecto a 1 g de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro. En el caso de la acetona, se encuentra preferiblemente entre 30 y 120 ml con respecto a 1 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro anterior. En el caso de acetona-agua (un contenido de acetona de 40% a 80% en volumen), se encuentra preferiblemente entre 30 y 500 ml con respecto a 1 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro anterior.

Tal cristal de tipo B de tetomilast anhidro se disuelve preferiblemente en un disolvente mientras que se agita calentando a reflujo. En ese momento, la temperatura de calentamiento no está particularmente limitada. Generalmente se encuentra entre aproximadamente 40°C y 85°C, y preferiblemente entre aproximadamente 55°C y 80°C.

Después de tal disolución, la temperatura de la solución obtenida se reduce, de manera que se pueda cristalizar el cristal de tipo A de tetomilast anhidro de la presente invención.

La tasa de disminución de la temperatura no está particularmente limitada. Cuando se utiliza etanol como disolvente, por ejemplo, la tasa de disminución de la temperatura es preferiblemente 0,8°C/min o menor. Además, cuando se utiliza acetona-agua (un contenido de acetona de 40% o más en volumen) como disolvente, la tasa de disminución de la temperatura es preferiblemente de 0,4°C/min o menor. Ajustando la tasa de disminución de la temperatura a tal intervalo, el cristal de tipo A de tetomilast anhidro de la presente invención se puede obtener más eficazmente.

Cuando se utiliza acetona-agua (un contenido de acetona de 40% o más en volumen) como disolvente, la solución anteriormente mencionada se conserva de 40°C a 50°C durante 60 minutos o más, y después se enfría, de manera que se puede cristalizar un cristal de tipo A de tetomilast anhidro. La tasa de disminución de la temperatura durante la refrigeración anteriormente mencionada no afecta particularmente a la cristalización del cristal de tipo A de tetomilast anhidro.

Además, durante tal disminución de la temperatura, mientras que la temperatura se conserva en varios intervalos de temperatura tales como 40°C a 50°C, 30°C a 40°C, 15°C a 25°C, o 0°C a 10°C, la solución se agita durante aproximadamente 30 minutos a 5 horas, de manera que la temperatura se puede disminuir por etapas. En éste método de disminución de la temperatura por etapas, a una temperatura entre 40°C y 50°C, se puede añadir un cristal de tipo A de tetomilast anhidro, que ha sido producido separadamente, como cristal de siembra.

Por otra parte, tal cristal de tipo A de tetomilast anhidro se produce utilizando un cristal de tetomilast novedoso (excluyendo un cristal de tipo A de tetomilast anhidro) en lugar del cristal conocido de tipo B de tetomilast anhidro, y recristalizándolo en una solución formada disolviendo el cristal de tetomilast novedoso anterior en un disolvente

adecuado.
Específicamente, un cristal de tipo A de tetomilast anhidro se produce mediante recristalización a partir de una disolución formada disolviendo en un disolvente al menos un tipo de cristal de tetomilast seleccionado del grupo que consiste en un cristal hidratado de tetomilast, un cristal de tipo C de tetomilast anhidro, y un cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast.
En la presente memoria, un cristal de tetomilast novedoso se utiliza solo o como una mezcla que consiste en dos o más tipos.

Tal cristal de tipo A de tetomilast anhidro se puede producir también suspendiendo el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido o un cristal de tetomilast novedoso (excluyendo un cristal de tipo A de tetomilast anhidro) en un disolvente acuoso (un contenido de agua de 90% o menos en volumen), y después agitando la suspensión.

Los ejemplos del disolvente acuoso que se pueden utilizar en la presente memoria pueden incluir mezclas disolventes formadas mezclando disolventes orgánicos que tienen una alta compatibilidad con el agua, tal como metanol, etanol, acetona, o tetrahidrofurano, con agua.
Específicamente, el disolvente acuoso que se puede utilizar como una mezcla disolvente consiste en agua, y al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, acetona, y tetrahidrofurano. En particular, es preferible acetona-agua (un contenido de acetona de 30% a 60% en volumen) como tal disolvente acuoso.

La temperatura de la suspensión no está particularmente limitada durante la agitación. Ésta se encuentra generalmente entre 0°C y 65°C, y preferiblemente entre 10°C y 60°C.

El tiempo de agitación se encuentra generalmente entre 10 minutos y 48 horas, y preferiblemente entre 10 minutos y 3 horas.

Además, estos métodos se aplican a cristales de tipo A de tetomilast anhidro, para obtener un cristal de tipo A de tetomilast anhidro con una mayor pureza.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se puede separar mediante operaciones de aislamiento tales como filtración, concentración, o extracción. Por otra parte, después de la separación, el cristal separado se puede someter a un tratamiento de secado mediante un método conocido. Además, el cristal se puede purificar mediante una operación de purificación conocida.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido de este modo tiene una pureza de 95% o más, y se puede triturar utilizando una trituradora corriente (por ejemplo, un atomizador). De este modo, se puede obtener un producto triturado de tetomilast que tiene un tamaño medio de partícula entre 10 y 50 μm y un tamaño de partícula acumulativo a 90% de 80 μm o menor, que es adecuado para su formulación.

Cristal de tipo C de tetomilast anhidro (no de acuerdo con la presente invención)

Un cristal de tipo C de tetomilast anhidro tiene las propiedades fisicoquímicas descritas en los apartados (10) a (12) de más abajo:

(10) El cristal de tipo C de tetomilast anhidro tiene una curva endotérmica que es esencialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de aumento de temperatura/min) mostrada en la Fig. 7. Específicamente, tal cristal de tipo C de tetomilast anhidro está **caracterizado porque** tiene picos endotérmicos en torno 184°C y en torno a 189°C.

(11) El cristal de tipo C de tetomilast anhidro tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que es esencialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 8. Específicamente, tiene picos característicos a 2θ = 4,2°, 8,2°, 12,0°, 16,4°, 24,7°, y 25,9°.

(12) El cristal de tipo C de tetomilast anhidro tiene bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3300, 3088, 1744, 1593, 1476, 1346, 1267, 1132, 1045, 754, y 704 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Método para producir el cristal de tipo C de tetomilast anhidro

El cristal de tipo C de tetomilast anhidro se puede producir mediante recristalización en una solución que se obtiene disolviendo el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido o un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido mediante el método anteriormente mencionado en un disolvente adecuado.

Los ejemplos del disolvente que se puede utilizar en la presente memoria pueden incluir metanol y etanol. De estos, el metanol es particularmente preferible.

La cantidad del disolvente utilizado no está particularmente limitada, con tal que sea capaz de disolver completamente el cristal de tipo B de tetomilast anhidro anteriormente mencionado mientras que se agita calentando a reflujo. La cantidad del disolvente utilizado se encuentra preferiblemente entre 70 y 200 ml, y más preferiblemente entre 80 y 120 ml, con respecto a 1 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro anteriormente mencionado.

Después de tal disolución, la temperatura de la solución obtenida se reduce a una temperatura entre 10°C y 30°C, de manera que el cristal de tipo C de tetomilast anhidro de la presente invención se puede cristalizar. La tasa de disminución de la temperatura no está particularmente limitada, cuando el disolvente es metanol. Ésta puede ser de aproximadamente 0,4°C a 0,6°C/min. Cuando se utiliza etanol como disolvente, la solución obtenida se puede enfriar rápidamente a un ritmo de disminución de la temperatura de 5°C/min o más, y preferiblemente de 10°C/min o más. Mediante el ajuste de la tasa de disminución de la temperatura a tal intervalo, el cristal de tipo C de tetomilast anhidro de la presente invención se puede obtener más eficazmente.

Además, tal cristal de tipo C de tetomilast anhidro se produce mediante recristalización en una solución obtenida disolviendo en un disolvente adecuado un cristal de tetomilast novedoso (excluyendo el cristal de tipo C de tetomilast anhidro) que se utiliza en lugar del cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido.

Específicamente, el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido se añade primero a metanol, y después se disuelve allí mientras se agita calentando a reflujo. La solución obtenida se deja enfriar a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 40 minutos a 1 hora. Después de eso, la suspensión obtenida mediante la refrigeración anteriormente mencionada se enfría a 10°C o menos, y preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 10°C, durante 30 minutos a 3 horas, de manera que se puede obtener el cristal de tipo C de tetomilast anhidro en forma de un cristal.

Específicamente, un cristal de tipo C de tetomilast anhidro se produce mediante recristalización a partir de una disolución formada disolviendo en un disolvente al menos un tipo de cristal de tetomilast seleccionado del grupo que consiste en un cristal hidratado de tetomilast, un cristal de tipo A de tetomilast anhidro, y un cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast. En la presente memoria, un cristal de tetomilast novedoso se utiliza solo o en forma de una mezcla que consiste en dos o más tipos. El disolvente y las condiciones de recristalización aplicadas en la presente memoria son equivalentes a las del caso de la utilización del cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido anteriormente mencionado como sustancia de partida.

Por otra parte, el método anteriormente mencionado se aplica a los cristales de tipo C de tetomilast anhidro, para obtener cristales de tipo C de tetomilast anhidro con una alta pureza.

El cristal de tipo C de tetomilast anhidro obtenido se puede separar mediante operaciones de aislamiento tales como filtración, concentración, o extracción. Por otra parte, después de la separación, el cristal separado se puede someter a un tratamiento de secado mediante un método conocido. Además, el cristal se puede purificar mediante una operación de purificación conocida.

El cristal de tipo C de tetomilast anhidro obtenido de este modo tiene una pureza de 95% o más, y se puede triturar utilizando una trituradora corriente (por ejemplo, un atomizador). De este modo, se puede obtener un producto triturado de tetomilast que tiene un diámetro medio de partícula entre 10 y 50 μm y un tamaño de partícula cumulativo a 90% de 80 μm o menor, que es adecuado para su formulación.

Cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast (no de acuerdo con la presente invención)

Un cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast tiene las propiedades fisicoquímicas descritas en los apartados (13) a (15) de más abajo:

(13) El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast tiene una curva endotérmica que es esencialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de aumento de temperatura/min) mostrada en la Fig. 9. Específicamente, tal cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast está **caracterizado porque** tiene picos endotérmicos en torno a 91°C, en torno a 176°C, y en torno a 189°C.

(14) El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que es esencialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 10. Específicamente, tiene picos característicos a 2θ = 3,6°, 7,1°, 10,6°, 14,2°, y 24,8°.

(15) El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast tiene bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3300, 3090, 2249 (grupo nitrilo), 1744, 1593, 1476, 1346, 1269, 1132, 1045, 752, y 704 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Método para producir el cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast

El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast se puede producir mediante recristalización en una solución que se obtiene disolviendo en acetonitrilo el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido o un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido mediante el método anteriormente mencionado.

La cantidad del acetonitrilo utilizado no está particularmente limitada, con tal que sea capaz de disolver completamente el cristal de tipo B de tetomilast anhidro anterior mientras que se agita calentando a reflujo. La cantidad del acetonitrilo utilizado se encuentra preferiblemente entre 70 y 150 ml, y más preferiblemente entre 70 y 100 ml, con respecto a 1 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro anterior.

El cristal de tipo B de tetomilast anhidro anterior se puede disolver en acetonitrilo mientras que se agita calentando a reflujo, por ejemplo. Después de tal disolución, la temperatura de la solución en la que se ha disuelto el cristal de tipo B de tetomilast anhidro se reduce, de manera que se puede cristalizar el cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast de la presente invención. La tasa de disminución de la temperatura no está particularmente limitada, y se pueden encontrar entre aproximadamente 0,1°C/min y 1,5°C/min. El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast no resulta particularmente afectado por tal tasa de disminución de la temperatura, y se puede obtener preferiblemente.

Específicamente, el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido se añade a acetonitrilo, y después se disuelve allí mientras que se agita calentando a reflujo. La solución obtenida se deja enfriando a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 30 minutos a 8 horas. Después de eso, la suspensión obtenida mediante la refrigeración anteriormente mencionada se enfría a 10°C o menos, y preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 10°C, durante 30 minutos a 3 horas, de manera que el cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast se puede obtener en forma de un cristal.

Además, tal cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast se produce mediante recristalización en una solución obtenida disolviendo en acetonitrilo un cristal de tetomilast novedoso (excluyendo el cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast) que se utiliza en lugar del cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido.
Específicamente, un cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast se produce mediante recristalización a partir de una disolución formada disolviendo en acetonitrilo al menos un tipo de cristal de tetomilast seleccionado del grupo que consiste en un cristal hidratado de tetomilast, un cristal de tipo A de tetomilast anhidro, y un cristal de tipo C de tetomilast anhidro. En la presente memoria, un cristal de tetomilast novedoso se utiliza solo o en forma de una mezcla que consiste en dos o más tipos. El disolvente y las condiciones de recristalización aplicadas en la presente memoria son equivalentes a las del caso en el que se utiliza el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido anteriormente mencionado como sustancia de partida.

Por otra parte, el método anteriormente mencionado se aplica a los cristales solvatados en acetonitrilo de tetomilast, para obtener los cristales solvatados en acetonitrilo de tetomilast con una alta pureza.

El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido se puede separar mediante operaciones de aislamiento tales como filtración, concentración, o extracción. Por otra parte, después de la separación, el cristal separado se puede someter a un tratamiento de secado mediante un método conocido. Además, el cristal se puede purificar mediante una operación de purificación conocida.

El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido de este modo tiene una pureza de 95% o más, y se puede triturar utilizando una trituradora corriente (por ejemplo, un atomizador). De este modo, se puede obtener un producto triturado de tetomilast que tiene un diámetro medio de partícula entre 10 y 50 μm y un tamaño de partícula cumulativo a 90% de 80 μm o menor, que es adecuado para su formulación.

Mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro

Como mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro, se generan mezclas con diversos tipos de proporciones dependiendo de las condiciones de producción. Como ejemplo, se puede generar una mezcla que tiene las propiedades fisicoquímicas descritas en los apartados (16) a (18) de más abajo:

(16) El nivel del pico endotérmico depende de la razón de mezcla de cristales del tipo A y tipo B. La Fig. 11 muestra el pico endotérmico de una muestra que tiene una razón de mezcla de A:B = 40:60. La mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene una curva endotérmica que es esencialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de aumento de temperatura/min) mostrada en la Fig. 11. Específicamente, tal mezcla está **caracterizada porque** tiene picos endotérmicos en torno 175°C y en torno a 189°C.

(17) El espectro de difracción de rayos X de polvo de la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast

anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro es la suma del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro puro y del espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro puro. La intensidad del pico derivado de cada forma cristalina resulta afectada por la razón de mezcla entre el cristal de tipo A de tetomilast anhidro y el cristal de tipo B de tetomilast anhidro. La Fig. 12 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvo de una muestra que tiene una razón de mezcla del cristal de tipo A de tetomilast anhidro:cristal de tipo B de tetomilast anhidro = 40:60.

(18) La muestra que tiene una razón de mezcla del cristal de tipo A de tetomilast anhidro:cristal de tipo B de tetomilast anhidro = 40:60 tiene bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3088, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 760, y 704 cm^{-1} en el espectro IR (KBr). Además, se puede generar una desviación de ±5 cm^{-1} en un pico de absorción debida a una diferencia en la razón de mezcla entre el cristal de tipo A de tetomilast anhidro y el cristal de tipo B de tetomilast anhidro.

Por otra parte, una muestra que tiene una razón de mezcla de A:B = 10:90 tiene las propiedades fisicoquímicas descritas en los apartados (19) a (21) de más abajo:

(19) La muestra tiene una curva endotérmica que es esencialmente la misma que la curva endotérmica del análisis termogravimétrico/térmico diferencial (tasa de aumento de temperatura/min) mostrada en la Fig. 13. Específicamente, tal muestra está **caracterizada porque** tiene picos endotérmicos en torno 176°C y en torno a 189°C.

(20) La muestra tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que es esencialmente el mismo que el espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Fig. 14. Específicamente, tiene picos característicos a 2θ = 4,1°, 11,9°, 16,1°, 17,2°, 19,3°, 24,2°, 25,1°, 25,9°, y 27,3°.

(21) La muestra tiene bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 756, y 706 cm^{-1} en el espectro IR (KBr).

Método para producir una mezcla que consiste en el cristal de tipo A de tetomilast anhidro y el cristal de tipo B de tetomilast anhidro

Una mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro se puede producir mediante recristalización en una solución que se obtiene disolviendo en un disolvente adecuado el cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido o un cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido mediante el método anteriormente mencionado.

El tipo de disolvente anteriormente mencionado no está particularmente limitado. Es preferible acetona-agua (un contenido de acetona de 40% a 95% en volumen).

La cantidad del disolvente anteriormente mencionado utilizado no está particularmente limitada, con tal que sea capaz de disolver completamente el cristal de tetomilast anterior mientras que se agita calentando a reflujo. La cantidad del disolvente utilizado se encuentra preferiblemente entre 30 y 160 ml, y más preferiblemente entre 30 y 50 ml, con respecto a 1 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro anterior.

El cristal de tetomilast anterior se puede disolver en el disolvente anteriormente mencionado mientras que se agita calentando a reflujo, por ejemplo. Después de tal disolución, la temperatura de la solución en la que se ha disuelto el cristal de tipo B de tetomilast anhidro se reduce, de manera que se puede obtener la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro de la presente invención. La tasa de disminución de la temperatura puede ser de aproximadamente 0,4°C/min y 1,9°C/min. En particular, la tasa de disminución de la temperatura se ajusta, para controlar la razón de mezcla de la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro de la presente invención.

Específicamente, el cristal de tipo B de tetomilast anhidro se añade primero a acetona-agua (un contenido de acetona de 40% a 95% en volumen), y después se disuelve allí mientras que se agita calentando a reflujo (aproximadamente 60°C). La solución obtenida se deja enfriar a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 15 minutos a 1 hora. Después de eso, la suspensión obtenida mediante la refrigeración anteriormente mencionada se enfría a 10°C o menos, y preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 10°C, durante 30 minutos a 3 horas, de manera que se puede obtener la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro de la presente invención en forma de un cristal. En un caso en el que la solución obtenida después de agitar calentando a reflujo se sofoca (por ejemplo, la solución se enfría a 10°C o menos, y preferiblemente a una temperatura entre aproximadamente 0°C y 10°C, durante aproximadamente 5 minutos a 1 hora), se puede obtener una mezcla que tiene una razón de cristal de tipo A de tetomilast anhidro:cristal de tipo B de tetomilast anhidro = aproximadamente 10:90 (razón en peso).
La razón de la mezcla que consiste en el cristal de tipo A de tetomilast anhidro y el cristal de tipo B de tetomilast

anhidro no está particularmente limitada.

De acuerdo con la presente invención, la mezcla anteriormente mencionada también se puede producir utilizando un cristal de tetomilast novedoso (excluyendo la mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro). Específicamente, la mezcla anteriormente mencionada se produce mediante recristalización a partir de una disolución formada disolviendo en un disolvente un cristal hidratado de tetomilast. El disolvente y las condiciones de recristalización aplicadas en la presente memoria son equivalentes a las del caso de la utilización del cristal de tipo B de tetomilast anhidro conocido anteriormente mencionado como sustancia de partida.

La mezcla obtenida que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro se puede separar mediante operaciones de aislamiento tales como filtración, concentración, o extracción. Por otra parte, después de la separación, el cristal separado se puede someter a un tratamiento de secado mediante un método conocido. Además, el cristal se puede purificar mediante una operación de purificación conocida.

La mezcla obtenida de este modo que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene una pureza (razón de contenido de cristal de tipo A de tetomilast anhidro y cristal de tipo B de tetomilast anhidro con respecto al contenido total) de 95% o más, y se puede triturar utilizando una trituradora corriente (por ejemplo, un atomizador). De este modo, se puede obtener un producto de tetomilast triturado que tiene un diámetro medio de partícula entre 10 y 50 μm y un tamaño de partícula cumulativo a 90% de 80 μm o menor, que es adecuado para su formulación.

Composición farmacéutica

La composición farmacéutica de la presente invención comprende el cristal hidratado de tetomilast de acuerdo con la presente invención.

El cristal de tetomilast novedoso de la presente invención tiene la actividad de supresión de la liberación de oxígeno desde los neutrófilos, o de eliminación de las especies reactivas del oxígeno. De este modo, el cristal de tetomilast anterior novedoso tiene acción de prevención de la generación de lípidos peroxidados en el organismo, o de disminución de tal generación. Por lo tanto, el cristal de tetomilast novedoso de la presente invención es útil como agente para prevenir y/o tratar diversos tipos de trastornos o enfermedades que están causados por la generación excesiva de especies reactivas del oxígeno anteriormente mencionadas, la acumulación de lípidos peroxidados en el organismo, o un defecto en el mecanismo de defensa para estos fenómenos. Más específicamente, un agente que comprende la composición farmacéutica de la presente invención es útil, en un campo farmacéutico, como agente para proteger diversos tipos de células de los tejidos de la isquemia y trastornos asociados con la revascularización, tal como un agente para prevenir y/o tratar úlceras gastrointestinales incluyendo la úlcera por estrés; un agente para prevenir y/o tratar enfermedades isquémicas cardíacas tales como el infarto de miocardio o la arritmia; un agente para prevenir y/o tratar enfermedades cerebrovasculares tales como la hemorragia cerebral, el infarto cerebral, o el ataque isquémico transitorio; un mejorador de la función hepática y renal utilizado para los trastornos ocasionados por trasplante, fallo microcirculatorio, etc.; o un agente para suprimir diferentes tipos de lesiones celulares que parecen estar causadas por el oxígeno activo que se genera anormalmente debido a causas distintas de isquemia, tal como un agente para prevenir y/o tratar la enfermedad de Behcet, la vasculitis cutánea, la colitis ulcerosa, el reumatismo maligno, la artritis, la arteriosclerosis o la diabetes.

Por otra parte, el cristal de tetomilast novedoso de la presente invención es eficaz para varios tipos de enfermedades asociadas con la generación anormal de citoquinas, y particularmente, la generación anormal de TNF-α, IL-β, IL-6, IFN-γ, etc., o varios tipos de enfermedades asociadas con un estado acelerado de la acción adherente. En particular, el cristal de tetomilast novedoso de la presente invención se puede utilizar preferiblemente: como un agente para prevenir y/o tratar diversas enfermedades tales como artritis reumatoide crónica, choque endotóxico, SDRA causado por ingestión accidental de jugos gástricos, gas tóxico, o septicemia, quemaduras térmicas o asma, o infarto de miocardio que es un estado isquémico miocárdico, miocarditis virales tales como la fase aguda de la miocarditis viral, insuficiencia cardíaca crónica tal como la miocardosis isquémica, cardiomiopatía dilatada espontánea, etc.; y como agente para prevenir y/o tratar la anomalía por isquemia-reperfusión que ocurre durante la cirugía de bypass de la arteria coronaria (CABG) o durante el uso de corazón y pulmón artificiales, la transición de SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) a fallo orgánico (pancreatitis aguda grave, DIC, etc.), o fallo multiorgánico causado por pancreatitis aguda grave, insuficiencia hepática que ocurre después de la hepatectomía para el cáncer de hígado, etc.; enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, etc.; una serie de enfermedades autoinmunitarias tales como hipergammaglobulinemia, lupus eritematoso generalizado (LEG) o esclerosis múltiple, metástasis, rechazo inmunológico que ocurre durante el transplante, anomalías de las células B monoclonales (mieloma, etc.), anomalías de las células B policlonales, mixoma atrial, síndrome de Castleman, glomerulonefritis primaria, nefritis proliferativa mesangial, caquexia cancerosa, linfoma de Lennert, psoriasis, dermatitis atópica, sarcoma de Kaposi desarrollado debido a SIDA, osteoporosis postmenopáusica, diabetes, septicemia, arteriosclerosis, o enfermedades inflamatorias tales como

angitis o hepatitis o un agente para prevenir y/o tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Específicamente, el cristal de tetomilast novedoso de la presente invención tiene acción para mejorar las funciones pulmonares disminuidas, tales como la obstrucción del flujo de aire, y exhibe un efecto terapéutico extremadamente alto después de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El cristal hidratado de tetomilast de la presente invención se puede utilizar con al menos uno de los miembros seleccionados del grupo que consiste en:

1.1. inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (inhibidores de la 5-lipoxigenasa y antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP));
2.2. antagonistas del receptor de leucotrienos LTB4, LTC4, FTD4 o LTE4;
3.3. inhibidores de PDE4 incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D;
4.4. inhibidores de la 5-lipoxigenasa y antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP);
5.5. inhibidores duales de la 5-lipoxigenasa y antagonistas del factor activador plaquetario (PAF);
6.6. antagonistas de leucotrienos (LTRA) incluyendo aquellos para LTB4, LTC4, LTD4 y LTE4;
7.7. antagonistas del receptor antihistamínico H1;
8.8. antagonistas del receptor H2;
9.9. agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptores α1 y α2 administrados oralmente o tópicamente para uso decongestivo;
10.10. agonistas de adrenoceptores α1 y α2 combinados con inhibidores de 5-lipoxigenasa;
11.11. agentes anticolinérgicos;
12.12. agonistas de adrenoceptores β1 a β4;
13.13. metilxantinas;
14.14. cromoglicato sódico;
15.15. antagonistas de receptores muscarínicos (M1, M2 y M3);
16.16. AINES (Fármacos antiinflamatorios no esteroideos) incluyendo inhibidores de COX-1, inhibidores selectivos de COX-2, y monóxido nítrico;
17.17. factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) y sus miméticos;
18.18. ciclesonida,
19.19. glucocorticoides inhalados (cuyos efectos secundarios están reducidos);
20.20. inhibidores de triptasa;
21.21. antagonistas del factor activador plaquetario;
22.22. anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas;
23.23. IPL576;
24.24. agentes del factor necrosis antitumoral (TNF-α);
25.25. DMARD (incluyendo leflunomida);
26.26. péptidos TCR;
27.27. inhibidores de la enzima conversora de interleuquina (ICE);
28.28. inhibidores de IMPDH;
29.29. inhibidores de la adherencia molecular incluyendo antagonistas de VLA-4;
30.30. catepsinsas;
31.31. inhibidores de la quinasa MAP;
32.32. inhibidores de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa;
33. 33. antagonistas de receptores de quinina-B1 o quinina-B2;
34.34. oro en forma de un grupo aurotio combinado con grupos hidrófilos;
35.35. agentes inmunosupresores;
36.36. agentes antigota;
37.37. inhibidores de la xantina oxidasa;
38.38. agentes uricosúricos;
39.39. agentes antitumorales;
40.40. secretagogos de la hormona de crecimiento;
41.41. inhibidores de MMP (metaloproteasas de la matriz);
42.42. TGF-β (factor de crecimiento transformante);
43.43. PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas);
44.44. factor de crecimiento fibroblástico (por ejemplo, factor de crecimiento fibroblástico básico: b-FGF);
45.45. factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF);
46.46. crema de capsaicina;
47.47. antagonistas de receptores NK1 y NK3 de taquiquinina;
48.48. inhibidores de elastasa;
49.49. inhibidores de PDE3;
50.50. antagonistas o agonistas inversos de receptores H4;
51.51. agentes antioxidantes;
52.52. agentes captadores de radicales;

53.53. combinaciones de agonistas del adrenoceptor β2 y glucocorticoides;
54.54. agentes que incrementan el nivel de proteína del factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α);
55.55. proteínas antioxidantes reguladas al alza por HIF-1α;
56.56. secretagogos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); y
57.57. agonistas de receptores de VEGF.

El cristal de tetomilast novedoso de la presente invención se utiliza generalmente en forma de una preparación farmacéutica común. Tal preparación farmacéutica se prepara utilizando diluyentes o excipientes utilizados comúnmente tales como cargas, expansores, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, tensioactivos, o lubricantes. Para tal preparación farmacéutica, se pueden seleccionar diferentes tipos de formas dependiendo del propósito terapéutico. Las formas típicas de tal preparación farmacéutica pueden incluir comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, e inyectables (solución, suspensión, etc.). Cuando el presente cristal de tetomilast hidratado se moldea en forma de un comprimido, se pueden utilizar ampliamente varios tipos de portadores, que se conocían previamente en el presente campo. Los ejemplos de tal portador que se puede utilizar en la presente memoria pueden incluir: excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, o sílice; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa en agua, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma-laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, o polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, polvo de laminaria, bicarbonato de sodio, carbonato cálcico, ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicéridos estearato, almidón, o lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao, o aceite hidrogenado; absorbefacientes tales como base de amonio cuaternario o laurilsulfato de sodio; humectantes tales como glicerina o almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, o sílice coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, polvo de ácido bórico, o polietilenglicol. Tal comprimido se puede transformar en un comprimido revestido con un revestimiento para comprimidos corriente, tal como un comprimido revestido de azúcar, un comprimido revestido de gelatina, un comprimido con revestimiento entérico, un comprimido con revestimiento pelicular, un comprimido de doble revestimiento, y un comprimido multicapa, según sea necesario. Cuando el presente cristal hidratado de tetomilast se moldea en forma de una píldora, se pueden utilizar ampliamente portadores, que eran conocidos previamente en el presente campo. Los ejemplos de tal portador que se puede utilizar en la presente memoria pueden incluir: excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, o talco; aglutinantes tales como goma arábiga, tragacanto en polvo, gelatina, o etanol; y disgregantes tales como laminara o agar. Cuando el presente cristal hidratado de tetomilast se moldea en forma de supositorio, se pueden utilizar ampliamente portadores, que eran conocidos previamente en el presente campo. Los ejemplos de tal portador pueden incluir polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, y glicéridos semisintéticos. En cuanto a las cápsulas, generalmente se mezcla un compuesto ingrediente activo con varios tipos de portadores como se ha descrito antes de acuerdo con un método común, y la mezcla obtenida se carga después en una cápsula de gelatina dura, una cápsula blanda, etc. Cuando el presente cristal hidratado de tetomilast se forma en un inyectable, se encuentra preferible esterilizar y hacer isotónicos con la sangre un agente líquido, una emulsión, y una suspensión. Cuando el presente cristal hidratado de tetomilast se moldea en tal forma, se pueden utilizar todos los tipos de diluyentes, que han sido utilizados comúnmente en el presente campo. Los ejemplos de tales diluyentes que se pueden utilizar en la presente memoria pueden incluir agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isostearílico etoxilado, alcohol isostearílico polioxilado, y ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán. En este caso, es posible mezclar sal común, glucosa, o glicerina, en una preparación farmacéutica en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. También es posible añadir un solubilizador común, tampón, agente analgésico, o similares, a la preparación farmacéutica. Adicionalmente, también es posible mezclar un agente colorante, un conservante, un aromatizante, un saborizante, un edulcorante, u otros agentes farmacéuticos en la preparación farmacéutica, según sea necesario.

La cantidad de compuesto ingrediente activo contenido en la preparación farmacéutica anterior no está particularmente limitada, y se selecciona apropiadamente entre un amplio intervalo. En general, en la preparación puede estar contenido de aproximadamente 1% a 70% en peso de tal compuesto ingrediente activo.

El método de administración de la preparación farmacéutica anterior no está particularmente limitado, y la preparación farmacéutica se administra mediante un método que depende de varios tipos de formas farmacéuticas, la edad, el sexo, y otras condiciones del paciente, el grado de enfermedad, etc. Por ejemplo, en el caso de un comprimido, una píldora, una solución, una suspensión, una emulsión, un gránulo, y una cápsula, estas preparaciones se administran oralmente. En el caso de los inyectables, se administran intravenosamente solas o en forma de una mezcla con un fluido de reemplazo corriente tal como glucosa o aminoácidos. Adicionalmente, según sea necesario, tal inyectable se administra de una sola vez, intramuscularmente, intradérmicamente, subcutáneamente, o intraperitonealmente. Los supositorios se administran intrarrectalmente.

La dosificación de la preparación farmacéutica anterior se selecciona apropiadamente dependiendo del uso, la edad, el sexo, y otras condiciones del paciente, el grado de enfermedad, etc. En general, la cantidad de compuesto ingrediente activo se puede determinar para que sea de aproximadamente 0,2 a 200 mg por kg de peso corporal por

día.

Con respecto al cristal hidratado de tetomilast de la presente invención, su forma cristalina se controla fácilmente mediante recristalización, y el cristal es excelente en términos de filtrabilidad. Así, el cristal es adecuado para producción en masa industrial.

Además, el cristal hidratado de tetomilast de acuerdo con la presente invención tiene un resultado que es equivalente a o mayor que el de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro, en términos de estabilidad frente al calor y la humedad, y la propiedad de disgregación y la propiedad de disolución de los comprimidos. Por lo tanto, este cristal de tetomilast se puede utilizar preferiblemente en forma de composiciones farmacéuticas.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos, y ejemplo de formulación.

Método analítico

(1) Análisis termogravimétrico/térmico diferencial

El análisis termogravimétrico/térmico diferencial se llevó a cabo utilizando un controlador TA60WS y un instrumento de medición simultánea del análisis termogravimétrico/térmico diferencial DTG-60A fabricado por Shimadzu Corporación. Específicamente, utilizando los aparatos anteriormente mencionados, se calentaron de 5 a 10 mg de una muestra de 20°C (temperatura ambiente) a 250°C a una tasa de aumento de la temperatura de 5°C/min en una atmósfera de nitrógeno seco. Como sustancia de referencia se utilizó α-alúmina.

(2) Difracción de rayos X de polvo

El espectro de difracción de rayos X de polvo se midió a un ángulo de difracción que oscilaba de 3° a 40°, de acuerdo con el método de ensayo general de la Pharmacopoeia of Japan, utilizando un difractómetro RAD-2B (fuente de radiación: CuKα) fabricado por Rigaku Denki. Durante la medición, el voltaje/corriente se ajustó a 35 kV/20 mA, y la velocidad de barrido se ajustó a 5°/min.

La razón de mezcla de una mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro se obtuvo comparando el espectro de difracción de rayos X de polvo de la mezcla anterior, con el espectro de difracción de rayos X de polvo de una mezcla formada mezclando un cristal de tipo A de tetomilast anhidro puro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro puro en diferentes proporciones.

(3) Análisis espectroscópico infrarrojo

El espectro IR se midió mediante el método KBr.

(4) Medición del RMN H^1

El espectro de RMN H^1 se midió en DMSO-d_6, utilizando TMS como referencia.

(5) Medición de la pureza

La pureza se midió utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Las condiciones de medición fueron las siguientes.

Muestra: Se disolvieron 0,03 g de una muestra en 80 ml de acetonitrilo, y después se añadieron 20 ml de agua a la solución, para preparar una solución muestra. La medición se llevó a cabo utilizando 10 µl de la solución muestra.

Detector: Detector fotométrico ultravioleta (UV 254 nm)
Columna: Wakosil 5C18 HG
Fase móvil: Acetonitrilo/solución acuosa 10 mM de Na_2SO_4/ácido fosfórico (500:500:1)

(6) Medición del tamaño de partícula

Para la medición del tamaño de partícula, se suspendieron 0,1 g de partículas que se iban a medir en 20 ml de una solución en n-hexano que contenía 0,2 g de éter octilfenílico de polioxietileno (10) al 0,1% p/v, y después se realizó la ultrasonicación en la suspensión. Después de eso, la medición se llevó a cabo utilizando un equipo para la medición de la distribución del tamaño de partícula (Microtrac HRA; fabricado por Microtrac).

(7) Medición del valor de humedad

La humedad contenida en la muestra se midió mediante el método Karl Fischer.

(8) Medición del punto de fusión (corregido)

Para la medición del punto de fusión, la muestra se calentó utilizando un calentador (nombre de producto: LK6000PM; fabricado por Japan High Tech Co., Ltd.) bajo la condición de una tasa de aumento de la temperatura de 5°C/min, y después se observó el estado de reblandecimiento utilizando un microscopio VH-7000C fabricado por Keyence Corporación.

Ejemplo de referencia 1

Producción de cristal de tipo B de tetomilast anhidro

Se produjo un cristal de tipo B de tetomilast anhidro mediante los métodos descritos en los apartados (1) a (3) de más abajo.

(1) Se obtuvo un cristal de tipo B de tetomilast anhidro mediante el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, págs. 353-358. Es decir, se obtuvo un cristal de tipo B de tetomilast anhidro mediante el método siguiente.

Primero, se añadieron 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxilato de metilo (49 g; 127 mmol) e hidróxido de sodio al 10% (100 ml) a etanol (1,4 L), y la mezcla obtenida se agitó después durante 4 horas calentando a reflujo. La mayoría del disolvente se eliminó de la solución obtenida, y después se añadieron agua y acetato de etilo al residuo para la separación. La capa acuosa obtenida como resultado de la separación se cambió a ácida mediante la adición de ácido clorhídrico al 10%, seguido de extracción con acetato de etilo. Después de eso, el extracto se lavó rápidamente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre una cantidad en exceso de sulfato de magnesio. La mezcla obtenida se recristalizó en acetato de etilo, para obtener un cristal de tipo B de tetomilast anhidro.

Una parte del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido fundió en torno a 175°C, y se cambió a un cristal en forma de aguja. Después de eso, el cristal anterior fundió completamente (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 190°C.

El cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaron los mismos picos endotérmicos que los mostrados en la Fig. 5.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 6.

Se midió el espectro IR (KBr) del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762, y 706 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(2) Se disolvieron 5 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido mediante el método del Ejemplo 1 como se describe más adelante en 400 ml de isopropanol mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 4,6 g de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro en forma de un cristal en forma de agujas de color blanco (rendimiento: 92%).

Una parte del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido fundió en torno a 175°C, y se cambió a un cristal en forma de aguja. Después de eso, el cristal anterior fundió completamente (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 190°C.

El cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 5, se observaron picos endotérmicos en torno a 177°C y 188°C.

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 6, el cristal anterior tenía picos característicos a 2θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1°, y 24,2°.

Se midió el espectro IR (KBr) del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762, y 706 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(3) Se disolvieron 10 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido mediante el método del Ejemplo 1 como se describe más adelante en 400 ml de acetato de etilo mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 9,3 g de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro en forma de un cristal en forma de agujas de color blanco (rendimiento: 93%).

Una parte del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido fundió en torno a 175°C, y se cambió a un cristal en forma de aguja. Después de eso, el cristal anterior fundió completamente (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 190°C.

El cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaron los mismos picos endotérmicos que los mostrados en la Fig. 5.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 6.

Se midió el espectro IR (KBr) del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762, y 706 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la presente invención)

Producción de cristal de tipo A de tetomilast anhidro

Un cristal de tipo A de tetomilast anhidro se produjo mediante los métodos descritos en los apartados (1) a (7) de más abajo.

(1) Se disolvieron 5 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (3) en una solución que consistía en 140 ml de acetona y 35 ml de agua, mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a 40°C a lo largo de aproximadamente 100 minutos (en este momento, precipitó un cristal de tipo A de tetomilast anhidro), y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 60°C durante 18 horas, para obtener 4,0 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro en forma de un cristal columnar de color blanco (rendimiento: 80%).

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido fundió (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 189°C.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 3, se observaba un pico endotérmico en torno a 188°C.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 4, el cristal anterior tenía picos característicos a 2θ = 10,5°, 13,1°, 18,4°, 21,9°, y 25,8°.

El espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(2) Se disolvieron 5 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) como se describe más adelante en 400 ml de etanol mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 4,3 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro en forma de un cristal columnar de color blanco (rendimiento: 86%).

El punto de fusión del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido estuvo entre 188°C y 190°C (descomp.).

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 3.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 4.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(3) Se disolvieron 10 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) como se describe más adelante en 400 ml de acetona mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 8,3 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro en forma de un cristal columnar de color blanco (rendimiento: 83%).

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido fundió (descomp.) a una temperatura entre 188°C y 190°C.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 3.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 4.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(4) Se disolvieron 10 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) como se describe más adelante en una solución que consistía en 320 ml de acetona y 80 ml de agua, mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió, por etapas, a 30°C a lo largo de aproximadamente 3 horas, después se enfrió a 20°C a lo largo de 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C a lo largo de 0,5 horas, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 8,3 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro en forma de un cristal columnar de color blanco (rendimiento: 83%).

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido fundió (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 189°C.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 3.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 4.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(5) Se disolvieron 5 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) como se describe más adelante en una solución que consistía en 450 ml de acetona y 300 ml de agua, mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 4,2 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro en forma de un cristal columnar de color blanco (rendimiento: 84%).

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido fundió (descomp.) a una temperatura entre 188°C y 190°C.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 3.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 4.
Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(6) Se disolvieron 41,4 g de 3-oxo-3-(6-metoxicarbonil-2-piridil)propionato de etilo en una solución que consistía en

42 ml de agua y 414 ml de acetato de etilo, y la solución obtenida se enfrió después a una temperatura entre 5°C y 10°C. Después de eso, se añadió gota a gota una solución obtenida disolviendo 35,6 g de cloruro de sulfurilo en 83 ml de acetato de etilo a la solución enfriada anterior a lo largo de aproximadamente 30 minutos, mientras que se agitaba. Después de eso, la mezcla obtenida se agitó a una temperatura entre 10°C y 20°C durante 1 hora. Con posterioridad, la solución de reacción se calentó hasta aproximadamente 90°C, mientras que el disolvente se separó mediante destilación de la solución de reacción. La solución de reacción se calentó continuamente a una temperatura entre aproximadamente 90°C y 100°C durante 2 horas mientras que se agitaba. Después de eso, la suspensión mixta obtenida (que contenía cristales) se enfrió a aproximadamente 10°C, y después se agitó durante 1 hora, seguido de filtración, para obtener 27,99 g de ácido 2-(2-cloroacetil)-6-piridincarboxílico en forma de cristales de color amarillo-pardo (punto de fusión: 184°C a 189°C; pureza: 98% a 99%).

Se disolvieron 20 g de 2-(2-cloroacetil)-6-piridina ácido carboxílico y 22,6 g de 3,4-dietoxitiobenzamida en una solución que consistía en 100 ml de agua y 200 ml de dimetoxietano. La solución obtenida se calentó a reflujo durante 2 horas mientras que se agitaba, y la solución de reacción se enfrió después a 5°C o menos, para obtener un precipitado de color amarillo-pardo mediante filtración.

Con posterioridad, el cristal precipitado anterior se disolvió en una solución formada disolviendo 6,18 g de hidróxido de potasio en 372 ml de agua. La solución obtenida se extrajo con acetato de etilo dos veces (186 ml × 2). Después de eso, se añadió 1 g de carbón activado a la capa acuosa separada, y la solución obtenida se agitó después a aproximadamente 30°C durante 30 minutos. Después de eso, el carbón activado se eliminó mediante filtración, y después se añadieron 372 ml de acetona y 11,2 g de ácido clorhídrico concentrado al producto filtrado obtenido, para obtener una suspensión (una mezcla que consistía en un cristal hidratado de tetomilast y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro). Con el fin de transferir la mezcla que consistía en un cristal hidratado de tetomilast y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro a un cristal de tipo A de tetomilast anhidro, la suspensión anterior se calentó a 60°C durante 30 minutos, y después se enfrió a temperatura ambiente, para obtener un cristal mediante filtración, obteniendo de ese modo un cristal de tipo A de tetomilast anhidro bruto (34,82 g; estado humedecido).

Se disolvieron 8,67 g del cristal bruto en una solución que consistía en 213 ml de acetona y 53 ml de agua calentando a 60°C sin secarlo, seguido de filtración durante el estado humedecido. Con posterioridad, el producto filtrado obtenido se calentó de nuevo, y después se confirmó la disolución del cristal. Después de eso, el producto filtrado se enfrió a 50°C. Se añadieron 79 mg de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro en forma de un cristal de siembra al producto filtrado enfriado, y la mezcla obtenida se agitó después a una temperatura entre 42°C y 50°C (temperatura interna) durante 2 horas. Después de eso, la solución obtenida se enfrió a 20°C a lo largo de aproximadamente 20 minutos, y después se agitó a una temperatura entre 19°C y 25°C durante 2 horas. Después de eso, la solución se enfrió a 5°C a lo largo de 35 minutos, y después se agitó a una temperatura entre 4°C y 5°C durante 2 horas, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 80°C durante la noche, para obtener 7,25 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro (cuyo rendimiento fue de 78,4% cuando se utilizó ácido 6-cloroacetil-2-piridinocarboxílico como referencia). La pureza mediante HPLC del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido fue de 99,9%.

Una parte del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido fundió (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 190°C.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 3.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 4.

El espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se trituró con un atomizador, para obtener polvos que tenían un tamaño medio de partícula de 30,4 µm y un tamaño de partícula cumulativo a 90% de 57 µm.

(7) Se disolvieron 32,36 g del cristal de tetomilast bruto hidratado obtenido en el Ejemplo 5(2) como se describe más adelante en una solución que consistía en 197 ml de agua purificada y 793 ml de acetona calentando a aproximadamente 60°C, seguido de filtración durante el estado caliente. Con posterioridad, el producto filtrado obtenido se calentó de nuevo, y después se confirmó la disolución del cristal. Después de eso, el producto filtrado se enfrió a 45°C. Se añadieron 290 mg de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro al producto filtrado enfriado, y la mezcla obtenida se agitó después a 45°C durante 2 horas. Después de eso, la solución obtenida se enfrió a 20°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se agitó a una temperatura entre 20°C y 24°C durante 2 horas. Después de eso, la solución se enfrió a 5°C a lo largo de aproximadamente 2 horas, y después se agitó a una

temperatura entre -1°C y 5°C durante 2 horas, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 80°C durante 4 horas, para obtener 24,11 g de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro.

El cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 3.

El espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido se midió. Como resultado, se encontró que se observaba el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 4.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

Ejemplo de Referencia 2 (no de acuerdo con la presente invención)

Producción de un cristal de tipo C de tetomilast anhidro

Se disolvieron 5 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1(6) en 500 ml de metanol, mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 3,8 g de un cristal de tipo C de tetomilast anhidro en forma de un cristal en placas de color blanco (rendimiento: 76%).

Se generó un cristal en forma de aguja a partir de la superficie del cristal de tipo C de tetomilast anhidro obtenido a 184°C, y el cristal anterior fundió (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 190°C.

El cristal de tipo C de tetomilast anhidro obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 7, se observaban picos endotérmicos en torno a 184°C y en torno a 189°C.

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo C de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 8, el cristal anterior tenía picos característicos a 2θ = 4,2°, 8,2°, 12,0°, 16,4°, 24,7°, y 25,9°.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3300, 3088, 1744, 1593, 1476, 1346, 1267, 1132, 1045, 754, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

Ejemplo de Referencia 3 (no de acuerdo con la presente invención)

Producción de cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast

Se disolvieron 5 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) en 400 ml de acetonitrilo, mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 5,1 g de un cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast en forma de cristales en placas de color blanco (rendimiento: cuantitativo).

El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido se enturbió a 90°C, y el cristal anterior fundió (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 190°C.

El cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 9, se observaron picos endotérmicos en torno a 91°C, en torno a 176°C, y en torno a 189°C.

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 10, el cristal anterior tenía picos característicos a 2θ = 3,6°, 7,1°, 10,6°, 14,2°, y 24,8°.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3300, 3090, 2249 (grupo nitrilo), 1744, 1593, 1476, 1346, 1269, 1132, 1045, 752, y 704 cm^{-1} en su

espectro IR (KBr).

Se midió el espectro de RMN (DMSO-d_6) del cristal solvatado en acetonitrilo de tetomilast obtenido. Como resultado, se encontró que se observaba un pico del grupo metilo del acetonitrilo a δ2,1 ppm.

Ejemplo 4

Producción de una mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro

Se produjo una mezcla que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro mediante el método descrito en (1) o (2) de más abajo:

(1) Se disolvieron 10 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) en una solución que consistía en 320 ml de acetona y 80 ml de agua, mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se enfrió a aproximadamente 30°C a lo largo de aproximadamente 1 hora, y después se enfrió a 10°C a lo largo de aproximadamente 10 minutos. Después de eso, la solución se enfrió adicionalmente a 10°C o menos durante 1 hora, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 8,5 g de una mezcla que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 40:60) en forma de un cristal columnar de color blanco (rendimiento: 85%).

Sólo una pequeña parte de la mezcla obtenida que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro fundió a 178°C, y se cristalizó en forma de un cristal en forma de aguja. Después de eso, la mezcla fundió (descomp.) a una temperatura entre 188°C y 190°C.

La mezcla obtenida que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 40:60) se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 11, se observaron picos endotérmicos en torno a 175°C y en torno a 189°C.

Además, se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo de la mezcla obtenida que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 40:60). Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 12, la mezcla tenía picos característicos a 2θ = 4,2°, 11,9°, 13,2°, 16,2°, 17,3°, 24,3°, 25,3°, 25,9°, y 27,5°.

Por otra parte, se midió el espectro IR (KBr) de la mezcla obtenida que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 40:60). Como resultado, se encontró que la mezcla obtenida tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3088, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 760, y 704 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(2) Se disolvieron 10 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) en una solución que consistía en 320 ml de acetona y 80 ml de agua, mientras que se agitaba calentando a reflujo. La solución obtenida se sofocó a 10°C a lo largo de 30 minutos, para obtener el cristal precipitado mediante filtración. El cristal precipitado anterior se secó a 50°C durante 3 horas, para obtener 7,8 g de una mezcla que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 10:90) en forma de polvo de color blanco (rendimiento: 78%). Una parte de la mezcla obtenida fundió a 176°C, y se cristalizó en forma de un cristal en forma de aguja. Después de eso, la mezcla fundió (descomp.) a una temperatura entre 187°C y 190°C.

La mezcla obtenida que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 10:90) se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 13, se observaron picos endotérmicos en torno a 176°C y en torno a 189°C.

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo de la mezcla obtenida que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 10:90). Como resultado, se encontró que como se ha mostrado en la Fig. 14, la mezcla anterior tenía picos característicos a 2θ = 4,1°, 11,9°, 16,1°, 17,2°, 19,3°, 24,2°, 25,1°, 25,9°, y 27,3°.

Se midió el espectro de IR (KBr) de la mezcla obtenida que consistía en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro (A:B = 10:90). Como resultado, se encontró que la mezcla obtenida tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 756, y 706 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

Ejemplo 5

Producción de un cristal monohidratado de tetomilast

Se produjo un cristal monohidratado de tetomilast mediante los métodos descritos en los apartados (1) a (3) de más abajo:

(1) Se disolvieron 18,7 g de ácido 2-(2-cloroacetil)-6-piridinocarboxílico y 21,1 g de 3,4-dietoxitiobenzamida en una solución que consistía en 94 ml de agua y 187 ml de dimetoxietano, y la mezcla obtenida se agitó después a aproximadamente 80°C (reflujo) durante 2 horas. La solución obtenida se enfrió a 5°C, y después se agitó durante 1 hora, para obtener un precipitado de color amarillo-pardo mediante filtración. El precipitado anterior se disolvió en una solución formada disolviendo 5,78 g de hidróxido de potasio en 348 ml de agua. La mezcla disolvente obtenida se lavó con 174 ml de acetato de etilo dos veces. Después de eso, se añadió una solución formada suspendiendo 0,9 g de carbón activado en 1,9 ml de agua a la capa acuosa separada, y la mezcla obtenida se agitó después a una temperatura entre 30°C y 31°C durante 30 minutos. Después de eso, el carbón activado se eliminó mediante filtración, y luego se añadieron 348 ml de acetona al producto filtrado obtenido. Con posterioridad, se añadieron a esto 10,4 g de ácido clorhídrico concentrado mientras que se agitaba, y la mezcla obtenida se agitó después durante 1 hora. Después de eso, el cristal precipitado se recogió mediante filtración. Este cristal se suspendió en 348 ml de agua, y la mezcla obtenida se agitó después a una temperatura entre 27°C y 30°C durante 30 minutos. Después de eso, el cristal obtenido se recogió mediante filtración. El cristal obtenido se lavó con una solución que consistía en 35 ml de acetona y 35 ml de agua, para obtener 29,53 g de un cristal de tetomilast monohidratado.

El cristal de tetomilast monohidratado obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, como se ha mostrado en la Fig. 1, se observaba un pico endotérmico en torno a 189°C, y adicionalmente, se observó un pico amplio en torno a 102°C.

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal tetomilast monohidratado obtenido. Como resultado, como se ha mostrado en la Fig. 2, se encontró que el cristal anterior tenía picos característicos a 2θ = 10,6°, 12,9°, 21,1°, 22,3°, y 25,0°.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tetomilast monohidratado obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758, y 716 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(2) Se disolvieron 50 g del cristal de tipo A de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo 1 (6) en una solución formada disolviendo 8,33 g de hidróxido de potasio en 500 ml de agua. Esta solución se filtró, y después se añadieron 500 ml de acetona al producto filtrado obtenido. Después de eso, se añadieron a esto 13 ml (1,1 eq) de ácido clorhídrico concentrado mientras que se agitaba (El producto precipitado en este momento era un cristal de tipo B de tetomilast anhidro). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Una vez completada la agitación, se añadieron 2,5 g del cristal de tetomilast monohidratado obtenido en el Ejemplo 5(1) anteriormente mencionado en forma de cristal de siembra al resultante, y la mezcla obtenida se agitó continuamente durante 2 horas (Durante dicha agitación, la transformación progresó a través del disolvente. Si el tiempo de agitación fue corto, se obtuvo una mezcla que consistía en un cristal hidratado de tetomilast y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro). El cristal precipitado se recogió mediante filtración, y el cristal obtenido se suspendió después en 400 ml de agua. La mezcla obtenida se agitó a una temperatura entre 20°C y 30°C durante 30 minutos. Después de eso, el cristal se recogió mediante filtración, y después se lavó con 80 ml de acetona-agua (un contenido de acetona de 50% en volumen). El resultante se secó a presión reducida toda la noche, para obtener 51,5 g de un cristal de tetomilast monohidratado.

El cristal de tetomilast monohidratado obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se obtuvo el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 1.

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tetomilast monohidratado obtenido. Como resultado, se observó el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 2.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tetomilast monohidratado obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758, y 716 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

(3) Se suspendieron 2,37 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo de Referencia 1(3) en una solución que consistía en 50 ml de acetona y 50 ml de agua, y la mezcla obtenida se agitó después durante aproximadamente 5 minutos. Después de eso, se añadió un cristal hidratado de tetomilast en forma de cristal de siembra a la mezcla anterior, y la mezcla obtenida de este modo se agitó adicionalmente a 30°C durante 1 hora. El cristal se recogió mediante filtración, y después se secó a 60°C toda la noche, para obtener 2,34 g de un cristal hidratado de tetomilast.

El valor de humedad del cristal hidratado de tetomilast obtenido fue 4,68%. Este valor fue casi el mismo que el valor de humedad teórico (4,64%) de un cristal monohidratado de tetomilast.

El monohidrato anterior se enturbió en torno a 100°C, y fundió (descomp.) a una temperatura entre 188°C y 189°C.

El cristal de tetomilast monohidratado obtenido se sometió a análisis termogravimétrico/térmico diferencial. Como resultado, se obtuvo el mismo pico endotérmico que el mostrado en la Fig. 1.

Se midió el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tetomilast monohidratado obtenido. Como resultado, se observó el mismo espectro que el mostrado en la Fig. 2.

Se midió el espectro de IR (KBr) del cristal de tetomilast monohidratado obtenido. Como resultado, se encontró que el cristal obtenido tenía bandas de absorción de infrarrojos significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758, y 716 cm^{-1} en su espectro IR (KBr).

Ejemplo 6 (no de acuerdo con la invención)

Transformación térmica del cristal de tipo B de tetomilast anhidro en el cristal de tipo A de tetomilast anhidro

La transformación térmica de un cristal de tipo B de tetomilast anhidro en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro se confirmó mediante los métodos descritos en los apartados (1) a (3) de más abajo:

(1) el cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (3) se dejó a una temperatura entre 20°C y 30°C durante aproximadamente 1 año, y después de eso, su forma cristalina se examinó mediante difracción de rayos X de polvo. Como resultado, se confirmó que el cristal anterior mantenía la forma como un cristal de tipo B de tetomilast anhidro.

(2) se suspendieron 5 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (3) en una solución que consistía en 40 ml de acetona y 10 ml de agua, y la mezcla obtenida se agitó después a 20°C. En este momento, se llevó a cabo la toma de muestras a intervalos de 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, y 120 minutos, y cada una de las muestras obtenidas se sometió a difracción de rayos X de polvo para examinar la forma cristalina. Como resultado, se pudo confirmar que cada una de las muestras recogidas después de agitar durante 15 minutos, 30 minutos, y 60 minutos, mantenía la forma como un cristal de tipo B de tetomilast anhidro.

Por otra parte, se pudo confirmar que la muestra recogida después de agitar durante 120 minutos era una mezcla que consistía en un cristal de tipo B de tetomilast anhidro y un cristal de tipo A de tetomilast anhidro (A:B = 70:30).

(3) Se suspendieron 5 g del cristal de tipo B de tetomilast anhidro obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (3) en una solución que consistía en 40 ml de acetona y 10 ml de agua, y la mezcla obtenida se agitó después a 40°C. En ese momento, se llevó a cabo la toma de muestras a intervalos de 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, y 120 minutos, y cada una de las muestras obtenidas se sometió a difracción de rayos X de polvo para examinar la forma cristalina. Como resultado, se pudo confirmar que la muestra recogida después de agitar durante 15 minutos era una mezcla que consistía en un cristal de tipo B de tetomilast anhidro y un cristal de tipo A de tetomilast anhidro (A:B = 50:50).

Por otra parte, se pudo confirmar que cada una de las muestras que se habían agitado 30 minutos, 60 minutos, y 120 minutos, cambiaron a un cristal de tipo A de tetomilast anhidro.

Cuando se obtienen cristales de tetomilast con diferentes formas cristalinas dependiendo del tipo de disolvente utilizado, las formas cristalinas obtenidas no dependen de las formas cristalinas de los cristales de tetomilast utilizados como materias primas. De este modo, en la presente memoria se proporcionó un ejemplo de utilización de un cristal de tipo A de tetomilast anhidro (pureza de 99,9%). Cuando se utilizó también un cristal de tetomilast novedoso distinto del cristal de tipo A de tetomilast anhidro, se obtuvieron los mismos resultados.

Ejemplo de Formulación (no de acuerdo con la invención)

Se produjo un comprimido que comprendía 5 mg de un cristal de tipo C de tetomilast anhidro, 132 mg de almidón, 18 mg de estearato de magnesio y 45 mg de lactosa, en un solo comprimido, mediante un método común.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de tipo A de tetomilast anhidro que tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a 2θ = 10,6°, 12,9°, 21,1°, 22,3° y 25,0°.

2. Una composición farmacéutica que comprende un cristal hidratado tetomilast como se define en la reivindicación 1.

3. El cristal hidratado de tetomilast para su uso en un método para prevenir y/o tratar la úlcera gastrointestinal, para prevenir y/o tratar la úlcera gastrointestinal, las enfermedades cardíacas isquémicas, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad de Behcet, la vasculitis cutánea, la colitis ulcerosa, el reumatismo maligno, la artritis, la arteriosclerosis o la diabetes
o
para mejorar la función del hígado o el riñón en trastornos causados por trasplante o insuficiencia microcirculatoria.

4. El cristal hidratado de tetomilast como se ha definido en la reivindicación 1, para su uso en un método para prevenir y/o tratar la artritis reumatoide crónica, el choque endotóxico, el SDRA, las quemaduras térmicas, el asma, la insuficiencia cardíaca crónica, el infarto de miocardio, la miocarditis viral, la anomalía por isquemia-reperfusion, la transición de SRIG (síndrome de respuesta inflamatoria generalizada) a fallo orgánico, fallo orgánico múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunitarias, metástasis, rechazo inmunológico que ocurre durante el transplante, anomalías de las células B monoclonales, anomalías de las células B policlonales, mixoma atrial, síndrome de Castleman, glomerulonefritis primaria, nefritis proliferativa mesangial, caquexia cancerosa, linfoma de Lennert, psoriasis, dermatitis atópica, sarcoma de Kaposi desarrollado debido a SIDA, osteoporosis postmenopáusica, septicemia, enfermedades inflamatorias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5. El cristal hidratado de tetomilast de acuerdo con la reivindicación 4, donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

6. El cristal hidratado de tetomilast de acuerdo con la reivindicación 4, donde la enfermedad que se va a prevenir y/o tratar es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

7. Un procedimiento para la preparación de un cristal hidratado de tetomilast como se define en la reivindicación 1, que **está caracterizado porque** comprende la agitar un cristal de tipo B de tetomilast anhidro en un disolvente acuoso,
donde dicho cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a 2θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1° y 24,2°.

8. El uso de un cristal hidratado de tetomilast como se define en la reivindicación 1 para la preparación de una mezcla que consiste en un cristal de tipo A de tetomilast anhidro y un cristal de tipo B de tetomilast anhidro, **caracterizado porque** comprende la recristalización en una solucion formada disolviendo dicho cristal hidratado de tetomilast en un disolvente,
donde dicho cristal de tipo A de tetomilast anhidro tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a 2θ = 10,5°, 13,1°; 18,4°, 21,9°, y 25,8°,
donde dicho cristal de tipo B de tetomilast anhidro tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a 2θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1° y 24,2°.

FIG.1

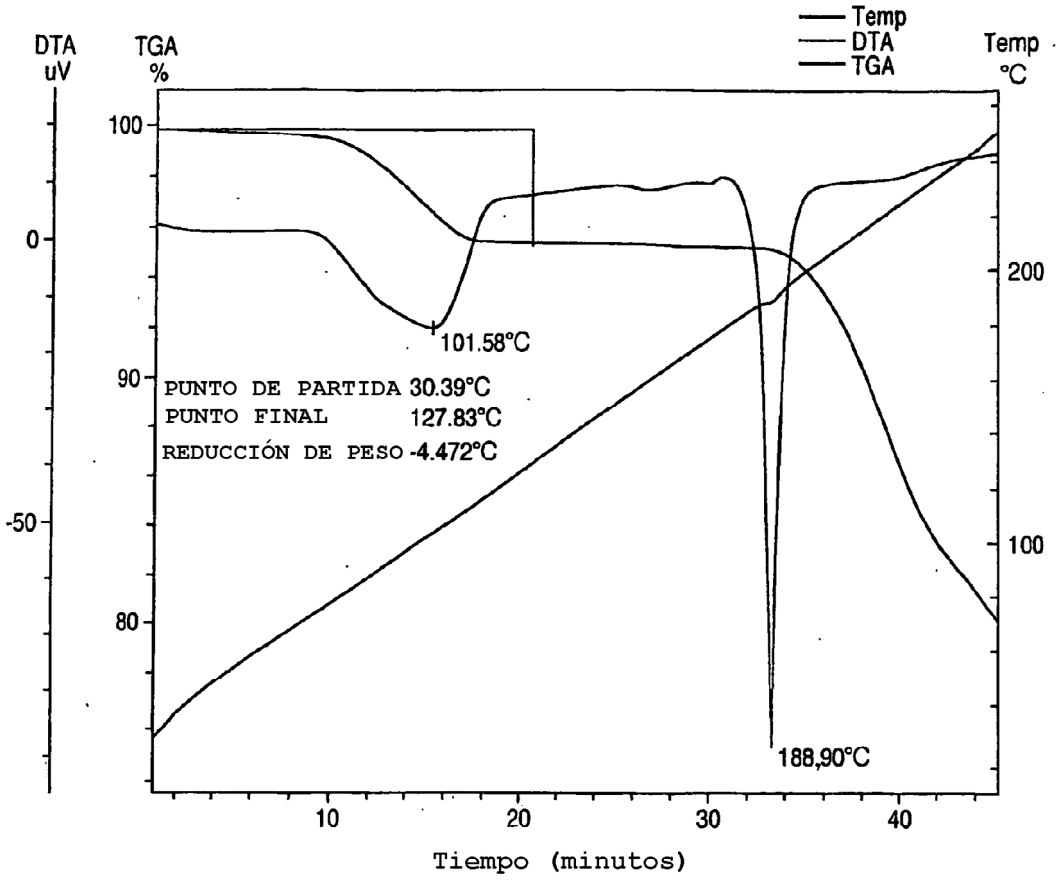

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
90
80
200
100
101.58°C
PUNTO DE PARTIDA 30.39°C
PUNTO FINAL 127.83°C
REDUCCIÓN DE PESO -4.472°C
188,90°C
10
20
30
40
Tiempo (minutos)

FIG.2

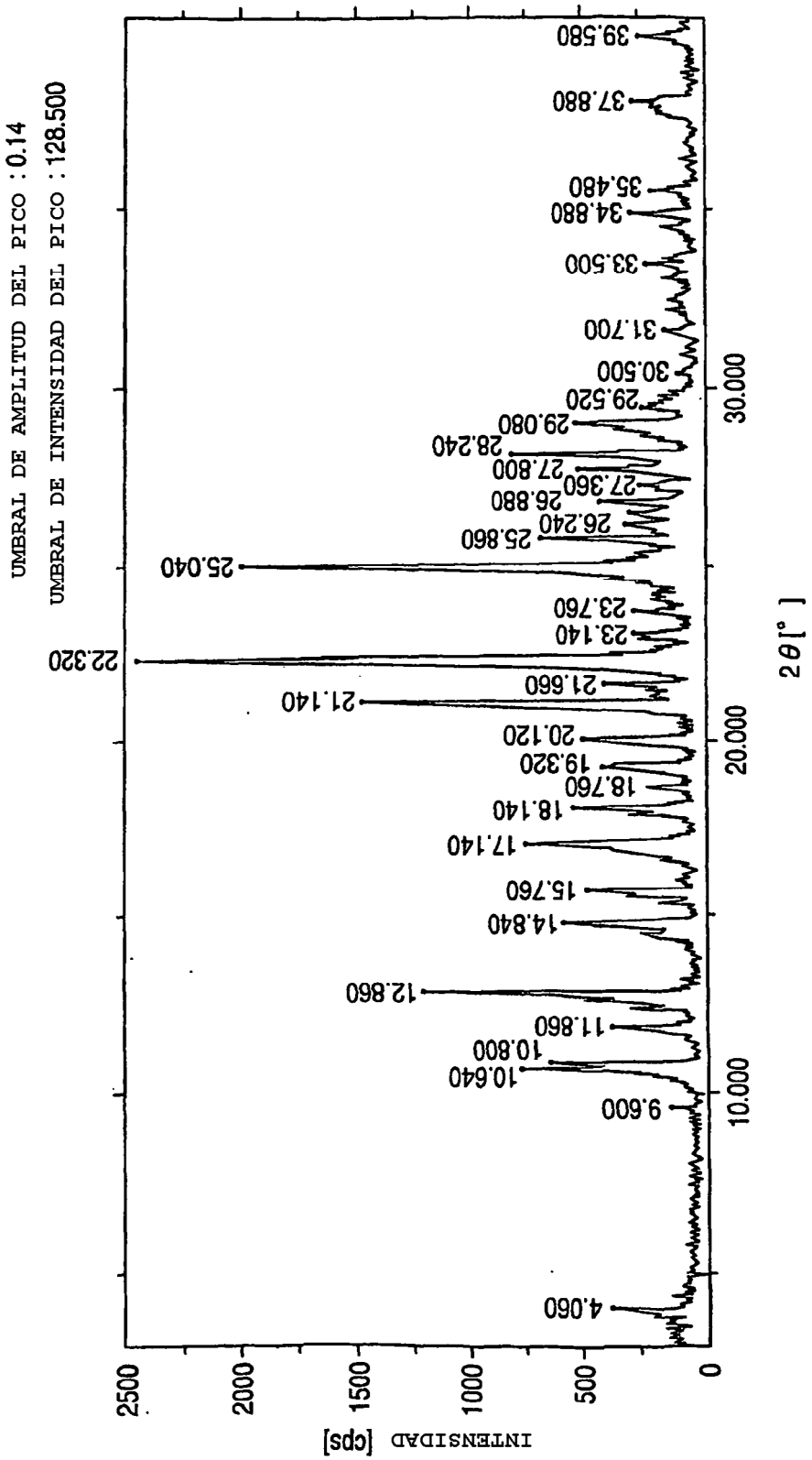

UMBRAL DE AMPLITUD DEL PICO : 0.14
UMBRAL DE INTENSIDAD DEL PICO : 128.500
INTENSIDAD [cps]
2500
2000
1500
1000
500
0
10.000
20.000
30.000
2θ [°]
4.060
9.600
10.640
10.800
11.860
12.860
14.840
15.760
17.140
18.140
18.760
19.320
20.120
21.140
21.660
22.320
23.140
23.760
25.040
25.860
26.240
26.880
27.360
27.800
28.240
29.080
29.520
30.500
31.700
33.500
34.880
35.480
37.880
39.580

FIG.3

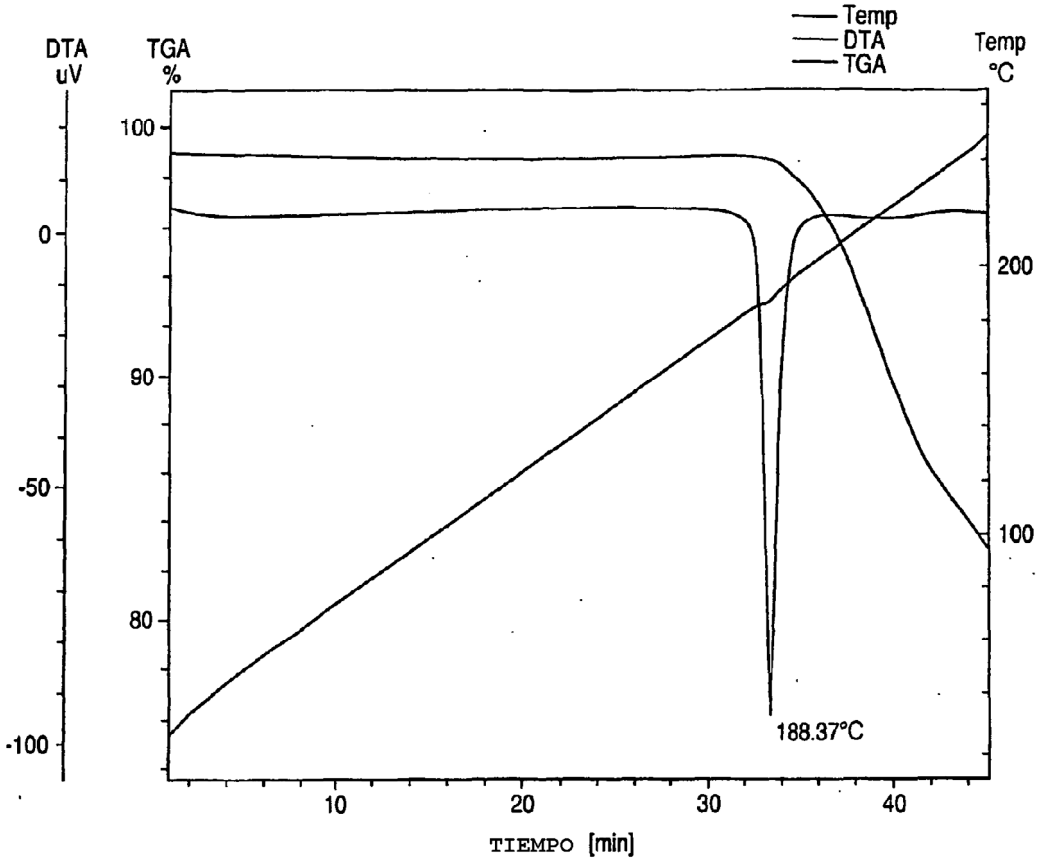

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
-100
90
80
200
100
188.37°C
10
20
30
40
TIEMPO [min]

FIG.4

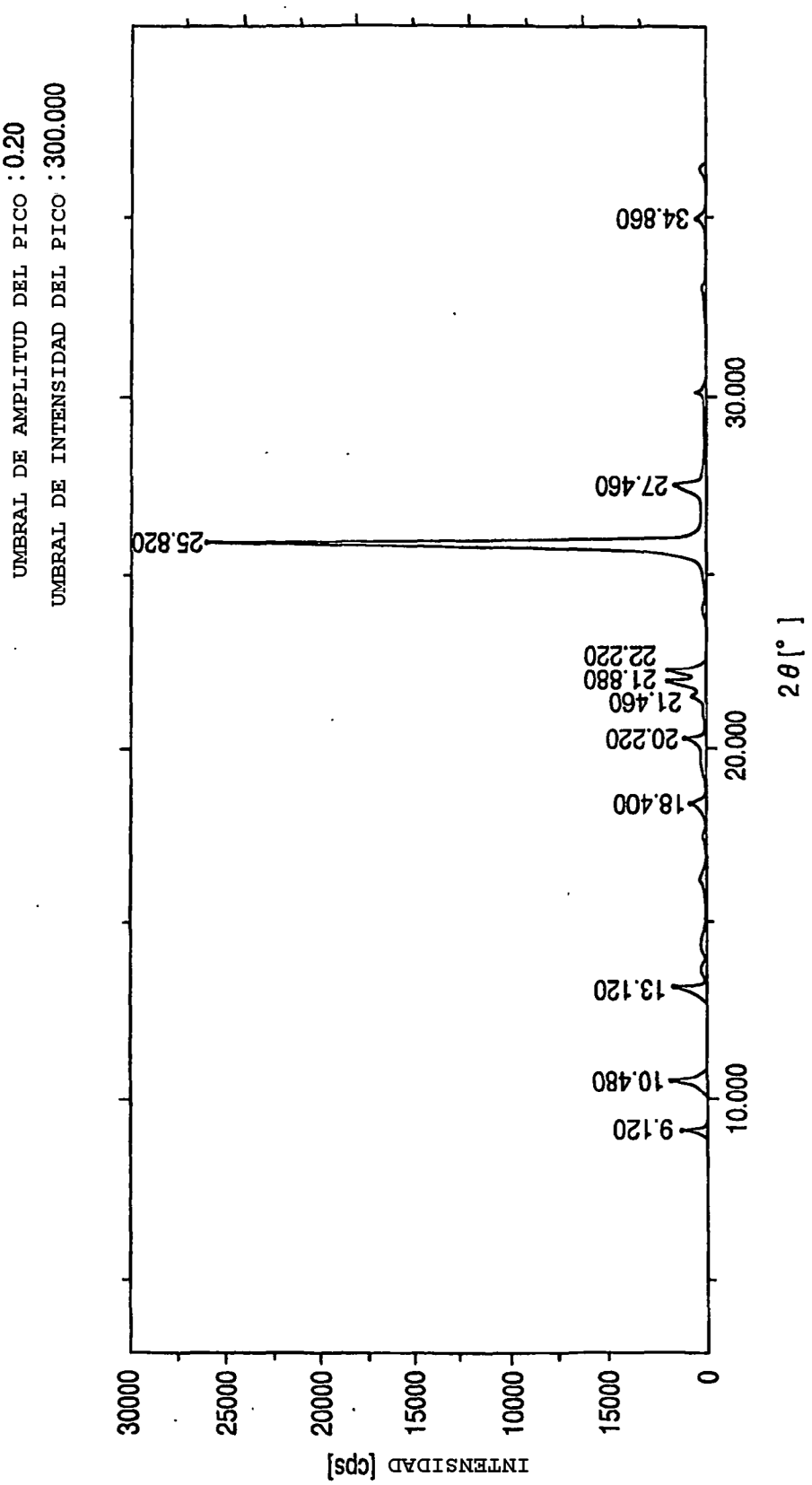

UMBRAL DE AMPLITUD DEL PICO : 0.20
UMBRAL DE INTENSIDAD DEL PICO : 300.000
INTENSIDAD [cps]
30000
25000
20000
15000
10000
15000
0
10.000
20.000
30.000
2θ [°]
9.120
10.480
13.120
18.400
20.220
21.460
21.880
22.220
25.820
27.460
34.860

FIG.5

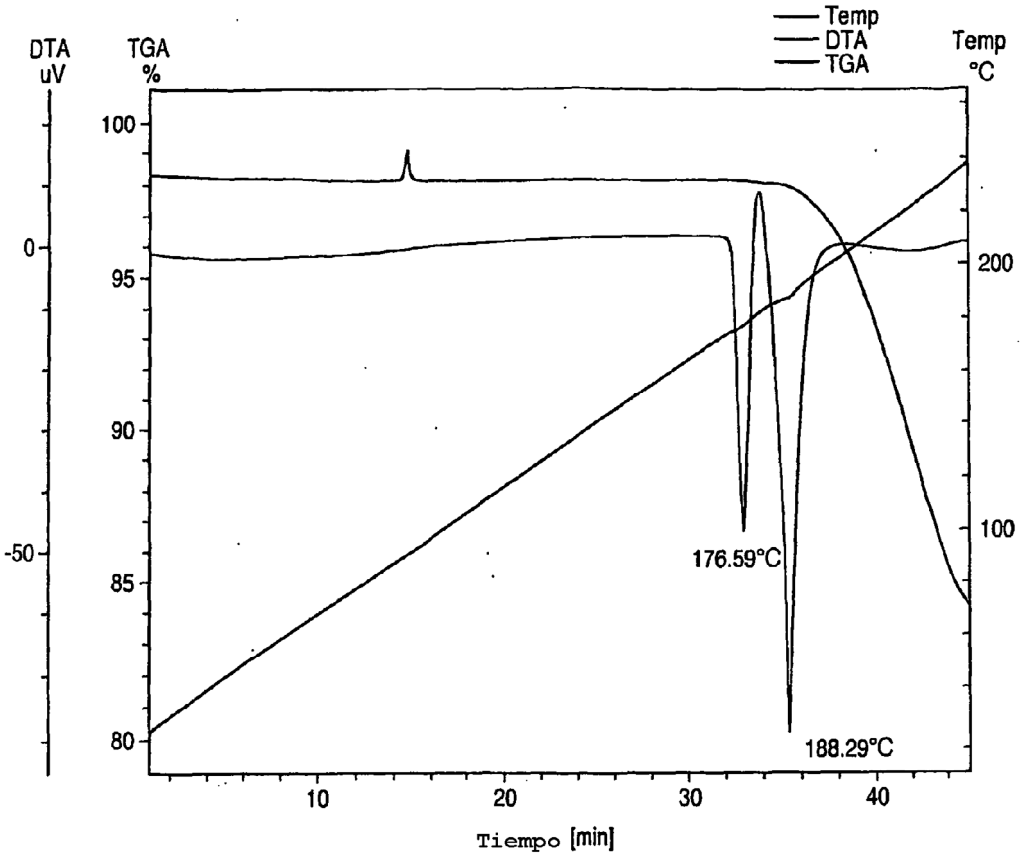

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
95
90
85
80
0
-50
200
100
176.59°C
188.29°C
10
20
30
40
Tiempo [min]

FIG.6

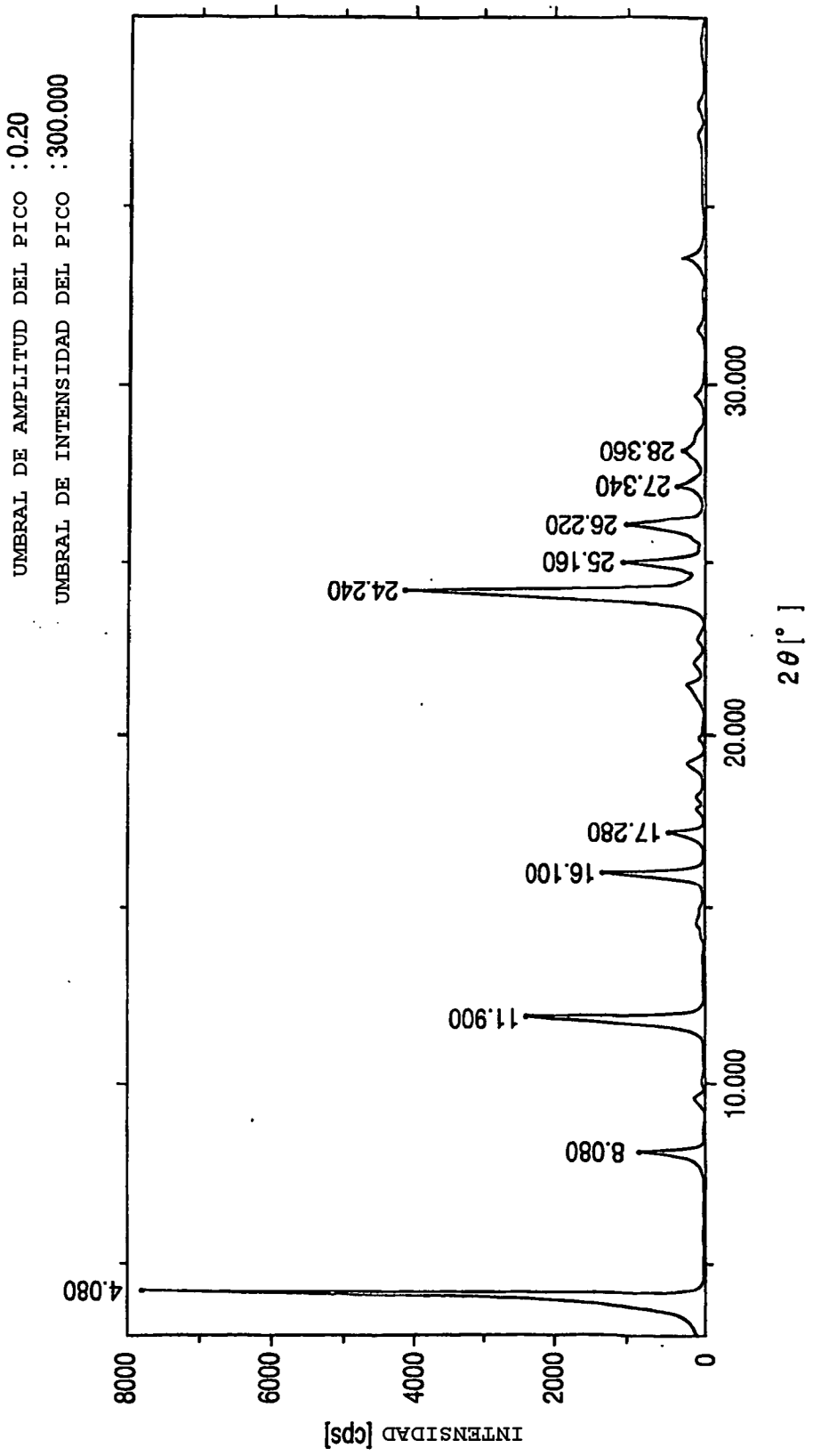

UMBRAL DE AMPLITUD DEL PICO : 0.20
UMBRAL DE INTENSIDAD DEL PICO : 300.000
INTENSIDAD [cps]
8000
6000
4000
2000
0
4.080
8.080
11.900
16.100
17.280
24.240
25.160
26.220
27.340
28.360
10.000
20.000
30.000
2θ [°]

FIG.7

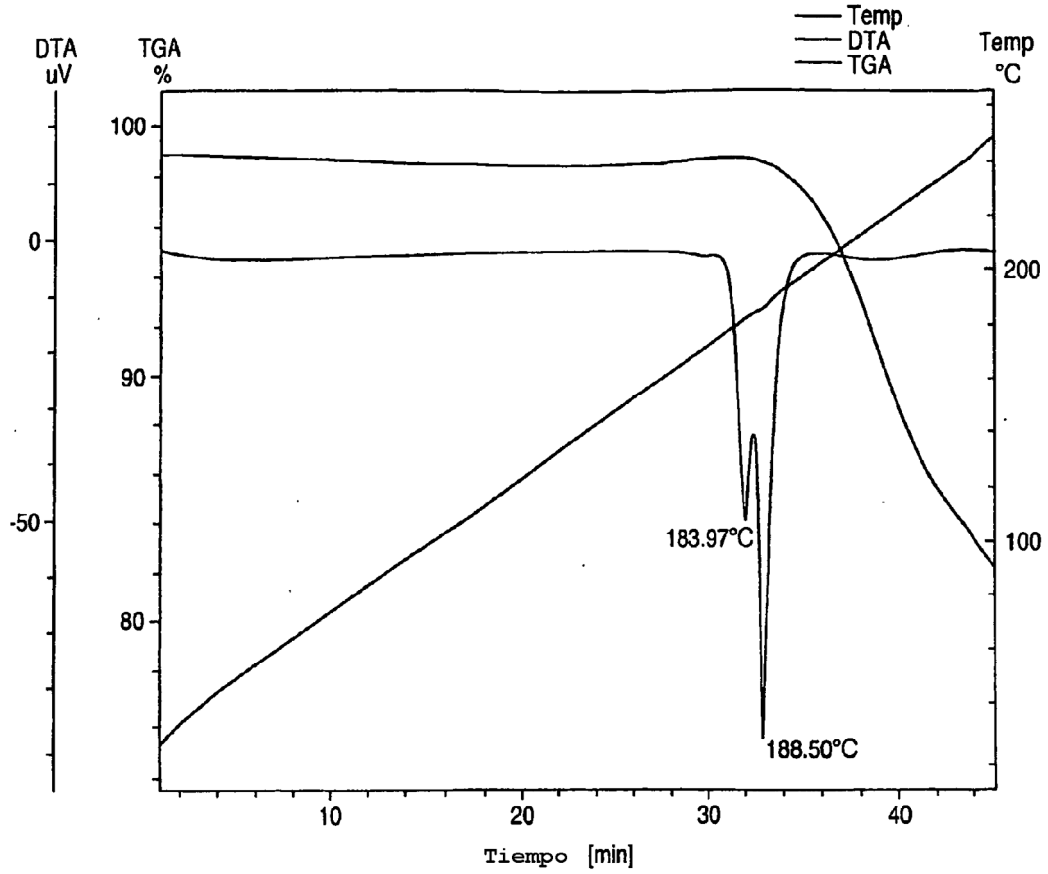

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
90
80
200
100
183.97°C
188.50°C
10
20
30
40
Tiempo [min]

FIG.8

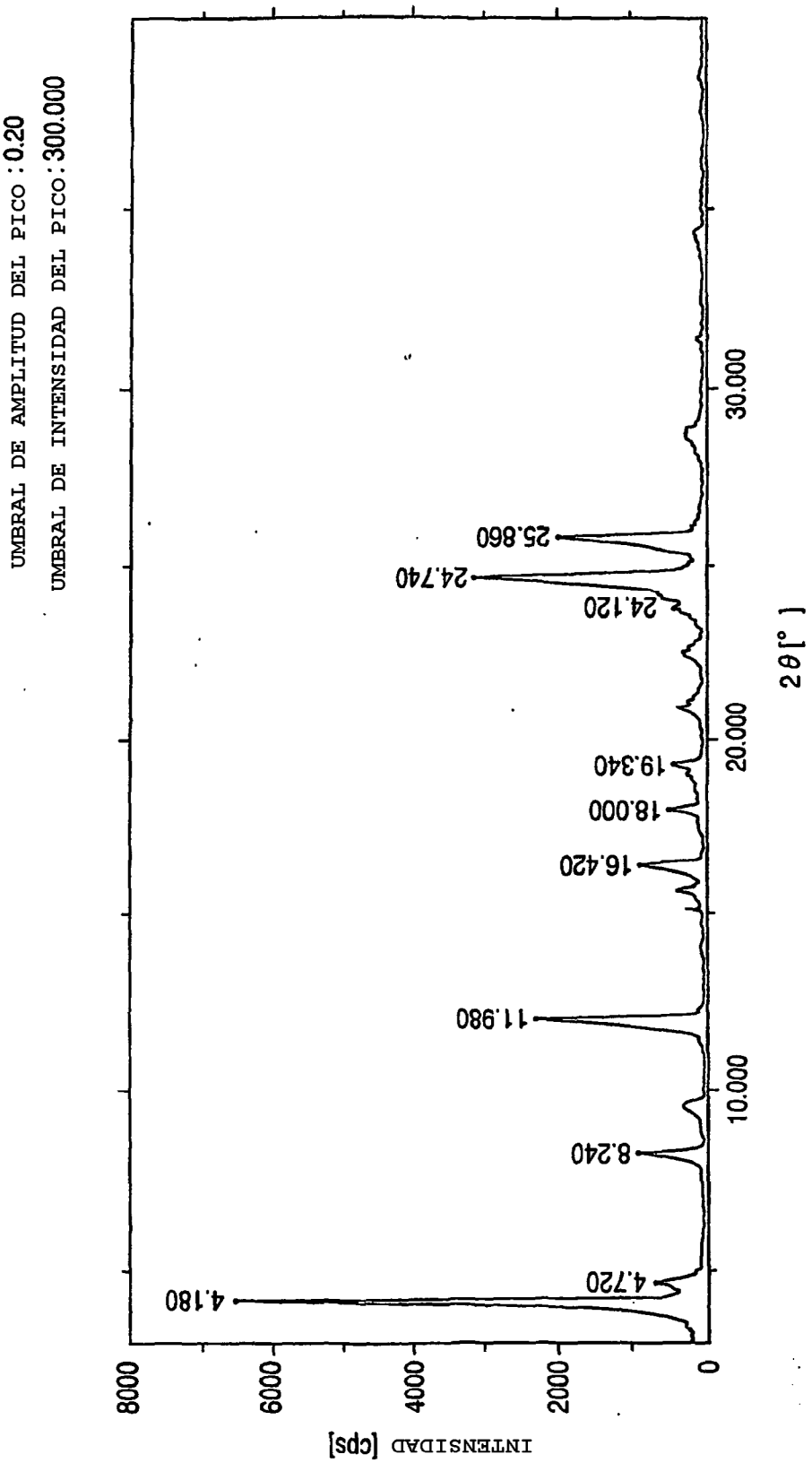

UMBRAL DE AMPLITUD DEL PICO : 0.20
UMBRAL DE INTENSIDAD DEL PICO : 300.000
INTENSIDAD [cps]
8000
6000
4000
2000
0
4.180
4.720
8.240
11.980
16.420
18.000
19.340
24.120
24.740
25.860
10.000
20.000
30.000
2θ [°]

FIG.9

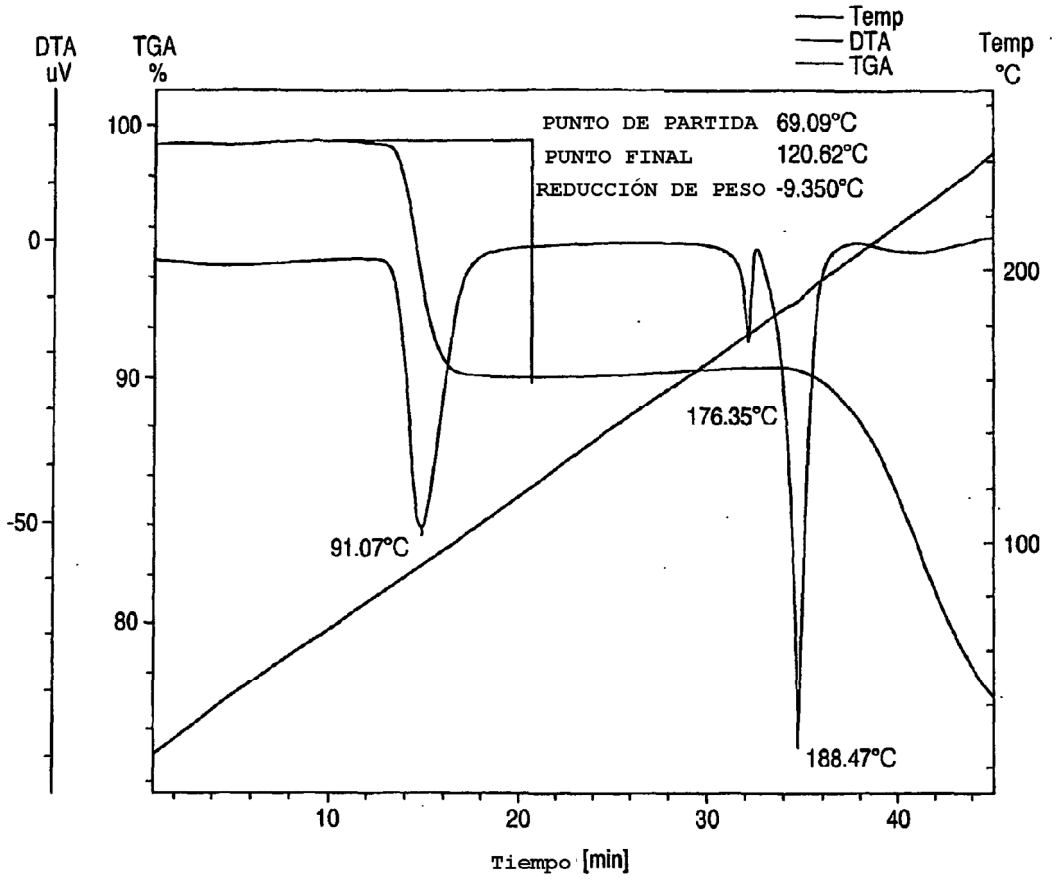

Temp
DTA
TGA
DTA uV
TGA %
Temp °C
PUNTO DE PARTIDA 69.09°C
PUNTO FINAL 120.62°C
REDUCCIÓN DE PESO -9.350°C
100
90
80
0
-50
200
100
91.07°C
176.35°C
188.47°C
10
20
30
40
Tiempo [min]

FIG.10

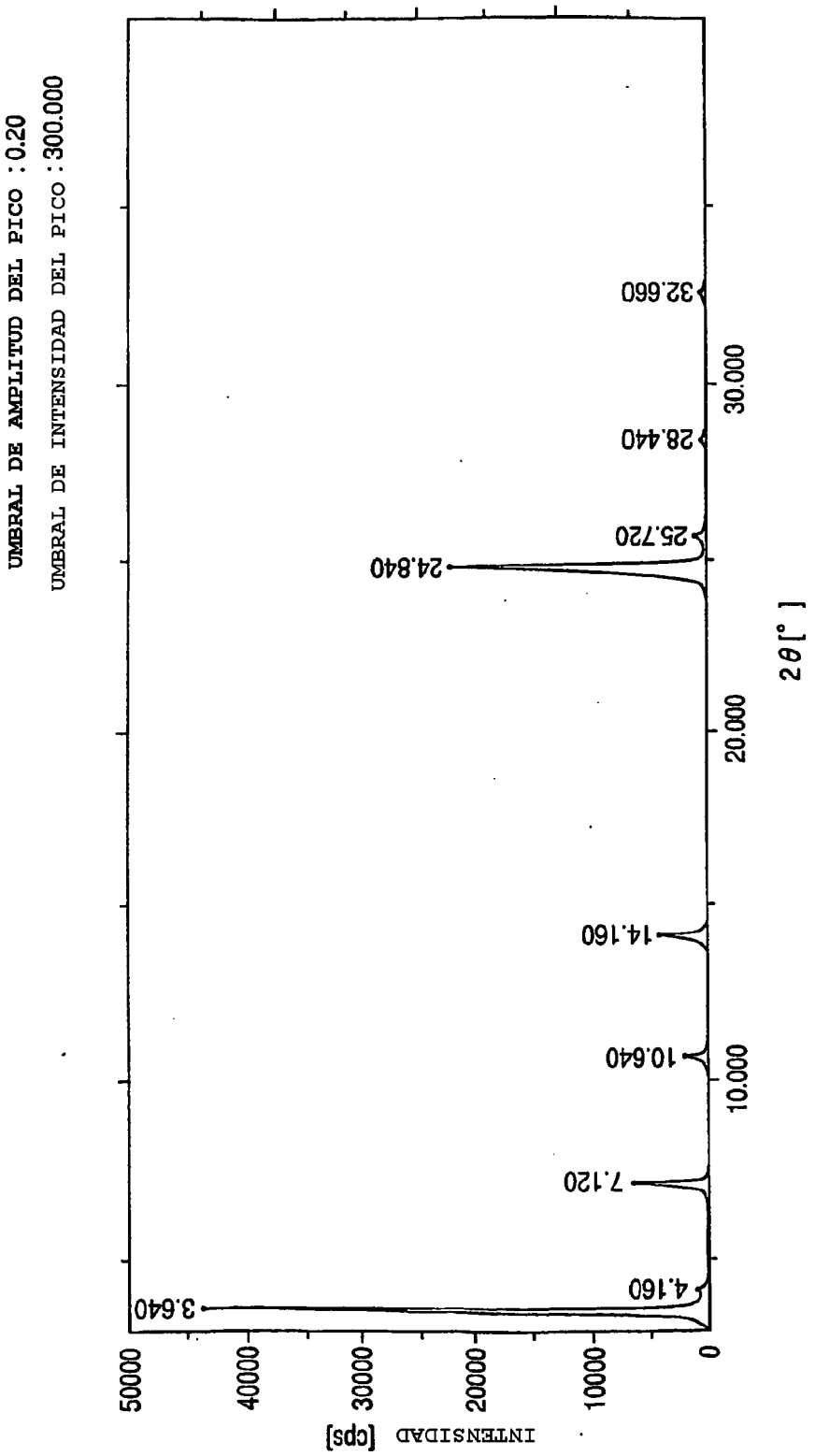

UMBRAL DE AMPLITUD DEL PICO : 0.20
UMBRAL DE INTENSIDAD DEL PICO : 300.000
INTENSIDAD [cps]
50000
40000
30000
20000
10000
0
3.640
4.160
7.120
10.640
14.160
24.840
25.720
28.440
32.660
10.000
20.000
30.000
2θ [°]

FIG.11

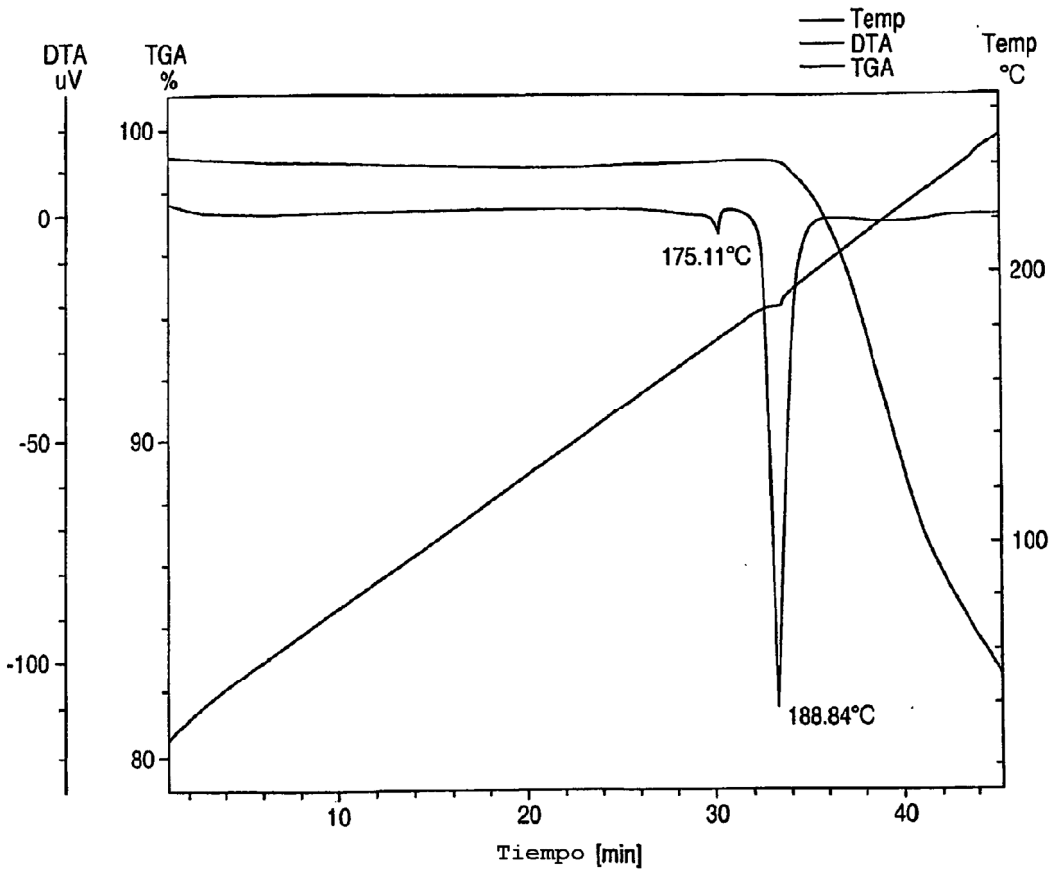

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
-100
90
80
200
100
175.11°C
188.84°C
10
20
30
40
Tiempo [min]

FIG.12

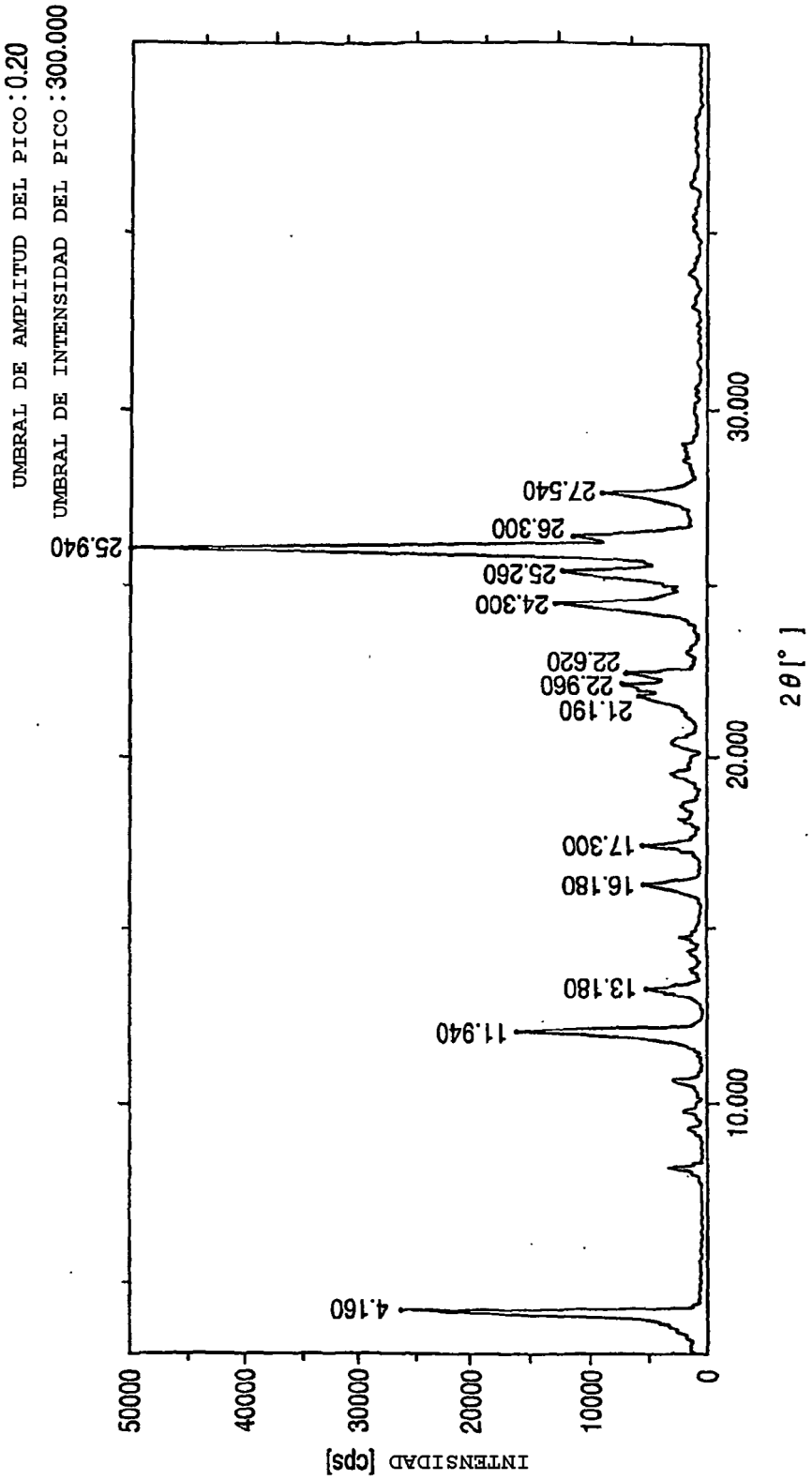

UMBRAL DE AMPLITUD DEL PICO : 0.20
UMBRAL DE INTENSIDAD DEL PICO : 300.000
INTENSIDAD [cps]
50000
40000
30000
20000
10000
0
4.160
11.940
13.180
16.180
17.300
21.190
22.960
22.620
24.300
25.260
25.940
26.300
27.540
10.000
20.000
30.000
2θ [°]

FIG.13

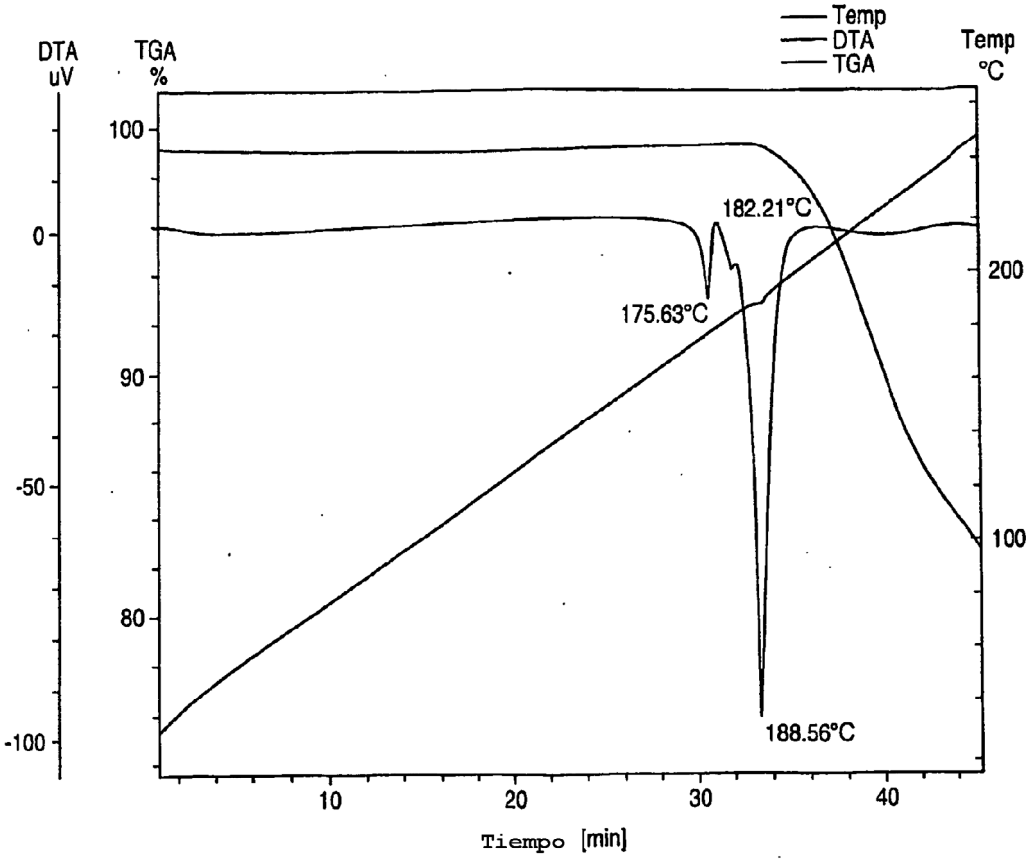
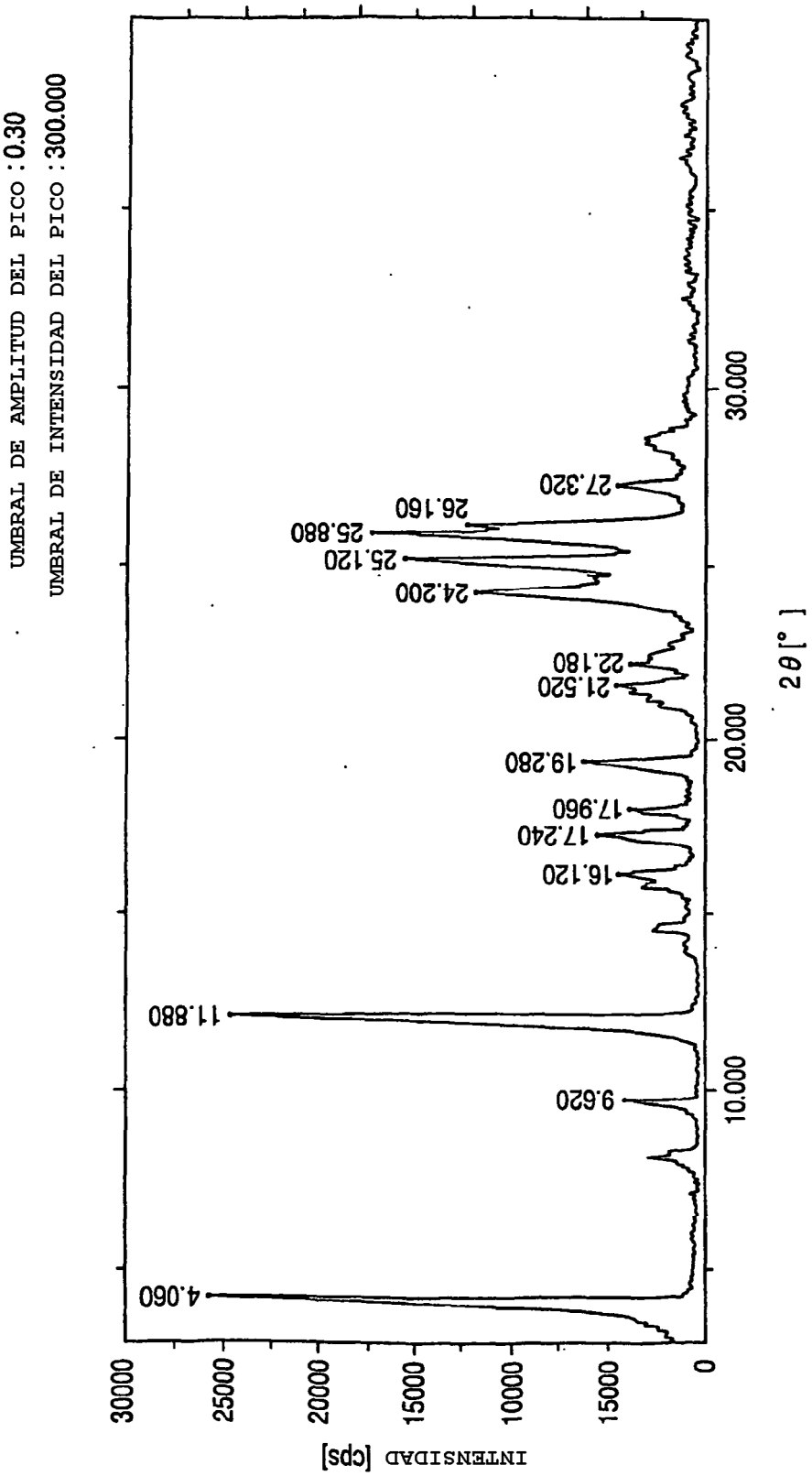

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
-100
90
80
200
100
182.21°C
175.63°C
188.56°C
10
20
30
40
Tiempo [min]

FIG.14


UMBRAL DE AMPLITUD DEL PICO : 0.30
UMBRAL DE INTENSIDAD DEL PICO : 300.000
INTENSIDAD [cps]
30000
25000
20000
15000
10000
15000
0
4.060
9.620
11.880
16.120
17.240
17.960
19.280
21.520
22.180
24.200
25.120
25.880
26.160
27.320
10.000
20.000
30.000
2θ [°]