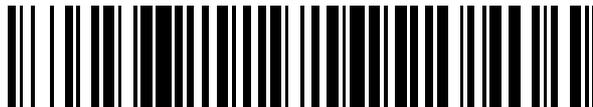


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 140**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/96** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2004 E 04819474 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1688410**

54 Título: **Crystal de derivado de fenilalanina y método para su producción**

30 Prioridad:

**27.11.2003 JP 2003397347**

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

**26.03.2014**

73 Titular/es:

**AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)  
15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku  
Tokyo 104-8315, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, SHINICHIRO;  
KATAOKA, NORIYASU;  
TATARA, AKINORI y  
MATSUZAWA, TOSHIHIRO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 451 140 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 derivado de fenilalanina y método para su producción

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a un cristal de tipo  $\alpha$  de un derivado de fenilalanina que tiene una fórmula estructural específica y a métodos de producción del mismo.

**Antecedentes de la invención**

10 Un compuesto de la siguiente fórmula (I) (en lo sucesivo denominado un compuesto (I)) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son los compuestos que tienen una actividad inhibidora de la integrina  $\alpha 4$  y son útiles como agentes para tratar enfermedades inflamatorias del intestino y similares. Aunque se pueden producir de acuerdo con la descripción de la bibliografía de patente 1, no hay descripción sobre "cristales" del compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la publicación.

15 En general, cuando se conservan fármacos o se procesan o conservan preparaciones, los fármacos sólidos amorfos o no cristalinos son inestables en las condiciones ambientales tales como la temperatura, humedad, aire y similares. Por lo tanto, puede ser problemático desarrollar composiciones farmacéuticas muy puras. Además, puesto que los fármacos sólidos amorfos o no cristalinos tienen posibilidad de degradación por absorción de humedad, los disolventes que se pueden usar en el procesamiento de preparaciones están limitados a anhídridos, y, por lo tanto, puede producir el aumento de los costes de preparación. Además, los fármacos tienen que ser los que se pueden producir a escala industrial.

Bibliografía de patente 1 WO02/16329

**20 Descripción de la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar cristales del compuesto (I) que son excelentes en estabilidad en la conservación o resistencia a la humedad.

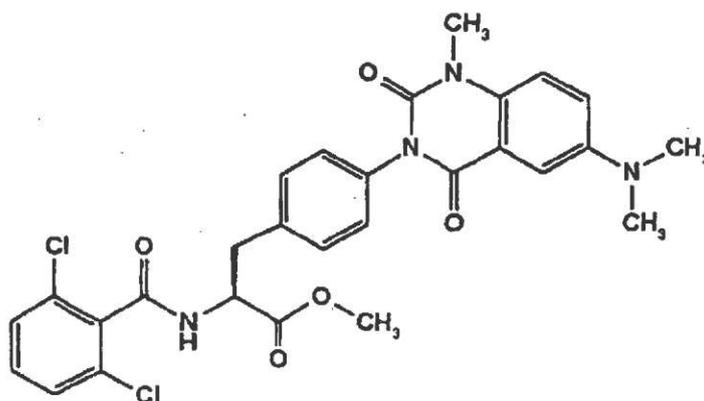
El objeto adicional de la presente invención es proporcionar cristales del compuesto (I) que se pueden producir a escala industrial.

25 Los autores de la invención han estudiado de una manera exhaustiva los problemas anteriores para resolverlos y han investigado formas cristalinas del compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Así, han encontrado de forma sorprendente que el propio compuesto (I) que no forma las sales es excelente en estabilidad o cristalización, y también han encontrado 5 formas cristalinas nuevas para resolver los problemas anteriores a partir de varias formas cristalinas del compuesto (I). La presente invención se ha completado basándose en estos descubrimientos.

30

En concreto, la presente invención se menciona como sigue.

(1) Un cristal de tipo  $\alpha$  del compuesto de fórmula (I), caracterizado en la reivindicación 1.



35 (2) Un método para producir un cristal de tipo  $\alpha$  que comprende las etapas de: disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente o disolventes buenos que contienen al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetona, dimetilsulfóxido y cloroformo, o en un disolvente mixto de acetonitrilo-agua, o en un disolvente mixto de acetonitrilo-dimetilformamida; y enfriar la mezcla de 0 a 30°C para cristalizar.

(3) Un método para producir el cristal de tipo  $\alpha$  que comprende las etapas de disolver el compuesto de fórmula (I) en

un disolvente o disolventes buenos y después añadir un disolvente o disolventes malos al mismo para cristalizar, en donde la combinación del o de los disolventes buenos y el o los disolventes malos es una de dimetilsulfóxido-tolueno, dimetilformamida-éter dietílico, dimetilformamida-tolueno, cloroformo-etanol, cloroformo-tolueno, cloroformo-éter dietílico, diclorometano-éter dietílico, tetrahidrofurano-agua, tetrahidrofurano-ciclohexano, acetona-agua, acetonitrilo-agua o dimetilformamida-acetonitrilo.

5

(4) Un método para producir el cristal de tipo  $\alpha$  que comprende las etapas de: suspender el compuesto de fórmula (I) en acetonitrilo, un disolvente mixto de acetonitrilo-agua o un disolvente mixto de acetonitrilo-dimetilformamida; y agitar la mezcla de 0 a 40°C para cristalizar.

#### Breve descripción de los dibujos

10 La figura 1 muestra el diagrama del patrón de difracción de rayos X de polvo del nuevo cristal de tipo  $\alpha$  de la presente invención (El eje horizontal indica el ángulo de difracción  $2\theta$  [°]; y el eje vertical indica la intensidad [CPS]).

La figura 2 muestra el diagrama del patrón de difracción de rayos X de polvo del nuevo cristal de tipo  $\gamma$  (El eje horizontal indica el ángulo de difracción  $2\theta$  [°]; y el eje vertical indica la intensidad [CPS]).

15 La figura 3 muestra el diagrama del patrón de difracción de rayos X de polvo del nuevo cristal de tipo  $\epsilon$  (El eje horizontal indica el ángulo de difracción  $2\theta$  [°]; y el eje vertical indica la intensidad [CPS]).

La figura 4 muestra el diagrama del patrón de difracción de rayos X de polvo del nuevo cristal de tipo  $\eta$  (El eje horizontal indica el ángulo de difracción  $2\theta$  [°]; y el eje vertical indica la intensidad [CPS]).

La figura 5 muestra el diagrama del patrón de difracción de rayos X de polvo del nuevo cristal de tipo  $\theta$  (El eje horizontal indica el ángulo de difracción  $2\theta$  [°]; y el eje vertical indica la intensidad [CPS]).

20 La figura 6 muestra el diagrama del patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto conocido públicamente (un hidrocloreto del compuesto de fórmula (I)) indicado en el ejemplo comparativo 1 (El eje horizontal indica el ángulo de difracción  $2\theta$  [°]; y el eje vertical indica la intensidad [CPS]).

La figura 7 muestra el espectro de absorción de infrarrojo del cristal de tipo  $\alpha$ .

La figura 8 muestra los patrones de DSC de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$ .

25 La figura 9 muestra los cambios de temperatura de los patrones de difracción de rayos X de polvo de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$ .

La figura 10 muestra las curvas de T-G (T: temperatura [°C], G: valor relativo de la energía libre de Gibbs) de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$ , tipo  $\eta$  y tipo  $\theta$ .

30 La figura 11 muestra las isotermas de adsorción de vapor de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$  y tipo  $\epsilon$ . (El eje horizontal indica la humedad relativa [%]/100; y el eje vertical indica la cantidad de adsorción de agua [%]).

La figura 12 muestra la isoterma de adsorción de vapor del cristal de tipo  $\eta$  (El eje horizontal indica la humedad relativa [%]/100; y el eje vertical indica la cantidad de adsorción de agua [%]).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Las definiciones o ejemplos en la presente memoria descriptiva se indican como sigue.

35 “El compuesto de fórmula (I)” se describe en el ejemplo 196 de la bibliografía de patente 1.

“Cristal” significa una sustancia sólida que da un diagrama de difracción característico en el análisis por rayos X de polvo y normalmente significa cristales o sólidos cristalinos. Además, las mezclas de cristales y sólidos amorfos son aceptables. En dicho caso, los cristales pueden estar contenidos en una relación sustancial.

40 “El cristal de tipo  $\alpha$ ” significa el cristal en donde en el patrón de difracción de rayos X de polvo existen picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 6,2, 10,2, 10,7, 10,8, 14,0, 14,4, 16,0, 16,2 y 21,7. En particular, significa el cristal en donde existen picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 10,7, 10,8, 14,0, 16,2 y 21,7.

“El cristal de tipo  $\gamma$ ” significa el cristal en donde en el patrón de difracción de rayos X de polvo existen picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 7,2, 8,1, 10,3, 10,9, 14,5, 15,1, 16,4, 17,3, 18,3, 19,4 y 23,3.

45 “El cristal de tipo  $\epsilon$ ” significa el cristal en donde en el patrón de difracción de rayos X de polvo existen picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 5,4, 6,9, 8,3, 10,8, 11,1, 12,8, 16,1, 17,7, 21,6, 23,4, 24,5 y 25,1.

“El cristal de tipo  $\eta$ ” significa el cristal en donde en el patrón de difracción de rayos X de polvo existen picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 9,7, 12,2, 12,8, 14,9, 15,6, 16,9, 18,5 y 20,4.

“El cristal de tipo  $\theta$ ” significa el cristal en donde en el patrón de difracción de rayos X de polvo existen picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 5,7, 10,3, 11,5, 13,9, 16,5, 18,5, 20,0 y 21,0. En particular, significa el cristal en donde existen picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 11,5, 13,9, 18,5, 20,0 y 21,0.

5 En los métodos de producción de la presente invención, además de usar sólidos amorfos o no cristalinos como el compuesto (I), la materia prima, los sólidos amorfos o no cristalinos, se pueden usar para preparar cristales una vez, y después se pueden producir otros cristales usando los cristales obtenidos de acuerdo con los otros métodos de producción de la presente invención.

10 El procedimiento de cristalización usado incluye, por ejemplo, la cristalización por enfriamiento, la cristalización con un disolvente o disolventes malos, la cristalización por suspensión, la cristalización por neutralización y la cristalización por concentración. Se puede llevar a cabo cualquier procedimiento si el compuesto objeto se disuelve o suspende en un disolvente o disolventes de cristalización para cristalizar. En la cristalización, preferiblemente se añade un cristal o cristales semilla a la mezcla. Además, se pueden combinar entre sí la cristalización por enfriamiento y la cristalización con un disolvente o disolventes malos.

15 Los disolventes de cristalización son los que se conocen normalmente que se pueden usar como disolventes de cristalización. Pueden ser de un tipo o un disolvente o disolventes mixtos de varios disolventes de cristalización.

20 Para los disolventes mixtos de varios disolventes de cristalización, se pueden usar el o los disolventes mixtos en donde el disolvente que disuelve bien el compuesto objeto (un disolvente bueno) y el disolvente que es soluble en el disolvente bueno pero que apenas disuelve el compuesto objeto (un disolvente malo) se mezclan en cantidades adecuadas. También se pueden usar varios disolventes como el disolvente bueno y como el disolvente malo. En ese caso, se prefiere que se entremezclen por igual entre ellos.

Los disolventes que disuelven bien el compuesto objeto (el compuesto de fórmula (I)) se pueden usar como “los disolventes buenos”. Incluyen acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, formamida y dimetilsulfóxido.

25 Los disolventes que son solubles en los disolventes buenos anteriores pero que apenas disuelven el compuesto objeto (el compuesto de fórmula (I)) se pueden usar como los “disolventes malos”. Incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol y octanol; éteres tales como éter dietílico; ésteres de ácido acético tal como acetato de etilo; e hidrocarburos tales como tolueno, ciclohexano y hexano.

30 En el caso de la cristalización por enfriamiento, la clave es disolver el compuesto en el o los disolventes buenos, el o los disolventes mixtos de los disolventes buenos, o el o los disolventes mixtos del o de los disolventes buenos y el o los disolventes malos, y después enfriar la mezcla para precipitar los cristales del compuesto objeto. Con el fin de disolverlo, se prefiere calentar y la temperatura de calentamiento está dentro del intervalo de 30°C a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

35 Por ejemplo, cuando se hace precipitar el cristal de tipo  $\alpha$ , se prefiere disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente o disolventes buenos que contienen al menos un tipo seleccionado de acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetona, dimetilsulfóxido y cloroformo, o en un disolvente mixto de acetonitrilo-agua, o en un disolvente mixto de acetonitrilo-dimetilformamida; y después enfriar la mezcla de 0 a 30°C y más preferiblemente de 4 a 25°C para cristalizar.

En lo anterior, la relación en volumen del acetonitrilo en el disolvente mixto de acetonitrilo-agua preferiblemente está en el intervalo de 50 a menos de 100% en v/v, y más preferiblemente de 80 a 99% en v/v.

40 Cuando se hace precipitar el cristal de tipo  $\gamma$ , se prefiere disolver el compuesto de fórmula (I) en dimetilformamida y después enfriar la mezcla de 0 a 30°C y más preferiblemente de 4 a 25°C para cristalizar.

45 En el caso de la cristalización con un disolvente o disolventes malos, la clave es la selección de los disolventes buenos y los disolventes malos o las cantidades usadas de los mismos. Los cristales del compuesto objeto se hacen precipitar por adición del o de los disolventes malos al o a los disolventes buenos. Para la selección de los disolventes usados o las cantidades usadas de los mismos, las condiciones más adecuadas se pueden seleccionar por experimentos de solubilidad.

50 Por ejemplo, cuando se hace precipitar el cristal de tipo  $\alpha$ , se prefiere disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente o disolventes buenos y después añadir un disolvente o disolventes malos a los mismos para cristalizar, en donde la combinación del o de los disolventes buenos y el o los disolventes malos es una de dimetilsulfóxido-tolueno, dimetilformamida-éter dietílico, dimetilformamida-tolueno, cloroformo-etanol, cloroformo-tolueno, cloroformo-éter dietílico, diclorometano-éter dietílico, tetrahidrofurano-agua, tetrahidrofurano-ciclohexano, acetona-agua, acetonitrilo-agua o dimetilformamida-acetonitrilo. En estas combinaciones, el o los disolventes buenos/el o los disolventes malos se usan preferiblemente en una relación de 1/20 a 5/1 (relación en volumen).

55 Además, dependiendo de las combinaciones de los disolventes buenos, los anterior incluye la adición del otro u otros disolventes buenos al o a los disolventes buenos anteriores para precipitar los cristales del compuesto objeto.

Por ejemplo, cuando se hace precipitar el cristal de tipo  $\alpha$ , incluye el método que comprende las etapas de: disolver el compuesto de fórmula (I) en dimetilformamida con calentamiento (p. ej., de 30 a 80°C); añadir gota a gota de 1 a 20 veces en volumen y más preferiblemente de 2 a 8 veces en volumen de acetonitrilo a la solución de la disolución de 0 a 80°C para cristalizar.

- 5 Cuando se hace precipitar el cristal de tipo  $\gamma$ , se prefiere disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente o disolventes buenos y después añadir un disolvente o disolventes malos a los mismos para cristalizar, en donde la combinación del o de los disolventes buenos y el o los disolventes malos es dimetilformamida-agua. En este caso, la dimetilformamida/agua se usa preferiblemente de 50/1 a 1000/1 (relación en volumen).

- 10 Además, cuando se hace precipitar el cristal de tipo  $\varepsilon$ , se prefiere disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente o disolventes buenos y después añadir un disolvente o disolventes malos a los mismos para cristalizar, en donde la combinación del o de los disolventes buenos y el o los disolventes malos es una de dimetilformamida-etanol o dimetilsulfóxido-éter dietílico. En estas combinaciones, el o los disolventes buenos/el o los disolventes malos se usan preferiblemente en una relación de 1/5 a 1/2 (relación en volumen).

- 15 La cristalización por suspensión incluye el método que comprende las etapas de: suspender el compuesto de fórmula (I) en uno de acetonitrilo, un disolvente mixto de acetonitrilo-agua, o un disolvente mixto de acetonitrilo-dimetilformamida; y agitar la mezcla para cristalizar. En el caso de usar el o los disolventes mixtos, preferiblemente se usa acetonitrilo-agua o acetonitrilo-dimetilformamida en la relación de 50/50 a 95/5 (relación en volumen).

- 20 Cuando se obtiene el cristal de tipo  $\alpha$ , en el caso de usar acetonitrilo-agua (relación en volumen: 90/10) como disolvente de suspensión, se prefiere suspender el sólido amorfo o los cristales (aquí, los cristales significa diferentes formas cristalinas) del compuesto de fórmula (I) en el disolvente, agitar la mezcla de 0 a 30°C y aislar los cristales de 0 a 30°C (p. ej., a temperatura ambiente) por filtración. En este momento, el cristal de tipo  $\alpha$  objeto se puede sembrar de 0 a 30°C.

- 25 Además, cuando se obtiene el cristal de tipo  $\alpha$ , se prefiere suspender el sólido amorfo o los cristales (aquí, los cristales significa diferentes formas cristalinas) del compuesto de fórmula (I) de 0 a 40°C (p. ej., a temperatura ambiente) en acetonitrilo-dimetilformamida (relación en volumen: 80/20), agitar la mezcla de 0 a 40°C y aislar los cristales de 0 a 40°C (p. ej., temperatura ambiente) por filtración. En este momento, el cristal de tipo  $\alpha$  objeto se puede sembrar de 0 a 40°C.

- 30 Por otra parte, cuando se obtiene el cristal de tipo  $\theta$ , en el caso de usar acetonitrilo agua (relación en volumen: 90/10) como disolvente de suspensión, se prefiere suspender el sólido amorfo o los cristales (aquí, los cristales significa diferentes formas cristalinas) del compuesto de fórmula (I) en el disolvente, agitar la mezcla a 40°C o superior (p. ej., 60°C) y aislar los cristales precipitados a 40°C o superior (p. ej., 60°C) por filtración. En dicho caso, la temperatura máxima preferiblemente es el punto de ebullición del disolvente o el del disolvente mixto o inferior a este. En este momento, el cristal de tipo  $\theta$  objeto se puede sembrar de 40 a 60°C.

- 35 Además, cuando se obtiene el cristal de tipo  $\theta$ , se prefiere suspender el sólido amorfo o los cristales (aquí, los cristales significa diferentes formas cristalinas) del compuesto de fórmula (I) en acetonitrilo-dimetilformamida (relación en volumen: 80/20), agitar la mezcla a 50°C o superior (p. ej., 60°C) y aislar los cristales precipitados a 50°C (p. ej., 60°C) por filtración. En dicho caso, la temperatura máxima preferiblemente es el punto de ebullición del disolvente o el del disolvente mixto o inferior a este. En este momento, el cristal de tipo  $\theta$  objeto se puede sembrar de 50 a 60°C.

- 40 La intersección de las curvas de solubilidad de saturación del cristal de tipo  $\alpha$  y el cristal de tipo  $\theta$  con cada sistema de disolventes está en aproximadamente de 30 a 40°C en acetonitrilo-agua (relación en volumen: 90/10) y aproximadamente de 40 a 50°C en acetonitrilo-dimetilformamida (relación en volumen: 80/20). Alrededor de estas temperaturas, se obtiene la mezcla del cristal de tipo  $\alpha$  y el cristal de tipo  $\theta$ .

- 45 La cristalización por neutralización incluye el método que comprende las etapas de disolver el compuesto de fórmula (I) o un hidrocloreto del compuesto de fórmula (I) en una disolución de alcohol inferior que contiene cloruro de hidrógeno; y después neutralizar la mezcla con una base o bases para cristalizar.

Las bases incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico y bases orgánicas tales como trietilamina.

- 50 Las disoluciones de alcohol que tienen de 1 a 6 átomos de carbono incluyen metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y hexanol. Son preferidos entre estos el metanol y etanol.

Los cristales descritos en la presente memoria son útiles en cuanto que son cristales excelentes en "estabilidad en la conservación" o "resistencia a la humedad" de los fármacos o preparaciones; y en cuanto que se pueden producir a escala industrial.

- 55 En especial, puesto que el cristal de tipo  $\alpha$  es el termodinámicamente más estable a temperatura ambiente, se puede aislar fácilmente a temperatura ambiente y tiene higroscopicidad baja. Puesto que el cristal  $\theta$  es el

termodinámicamente más estable a alta temperatura (50°C o superior), se puede aislar fácilmente a temperatura alta (50°C o superior). El cristal de tipo  $\eta$  también es termodinámicamente estable y los cristales de tipo  $\gamma$  y de tipo  $\epsilon$  son útiles por su baja higroscopicidad.

- 5 Todos los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$ , tipo  $\eta$  y tipo  $\theta$  se pueden producir a escala industrial. En particular, los cristales de tipo  $\alpha$  y de tipo  $\theta$  son preferibles en términos de producción a escala industrial.

La presente invención ahora se ilustrará más como sigue. Los siguientes ejemplos ilustrarán los ejemplos de producción de los cristales de la presente invención. Solo explican la presente invención y no limitan en particular la invención.

### Ejemplos

- 10 La producción del cristal de tipo  $\alpha$ : Ejemplos 1 a 23

La producción del cristal de tipo  $\gamma$ : Ejemplos 24 y 25 (ej. de referencia)

La producción del cristal de tipo  $\epsilon$ : Ejemplos 26 y 27 (ej. de referencia)

La producción del cristal de tipo  $\eta$ : Ejemplo 28 (ej. de referencia)

La producción del cristal de tipo  $\theta$ : Ejemplos 29 a 31 (ej. de referencia)

- 15 Ejemplo 1. Cristalización por enfriamiento (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se añadieron 400 mg del compuesto de fórmula (I) (amorfo, en lo sucesivo igual que el anterior salvo que se mencione específicamente lo contrario) producido por el método de producción descrito en la bibliografía de patente 1, a 12 ml de acetonitrilo y se disolvieron calentando a 70°C. La solución de la disolución se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente de 20 a 30°C, en lo sucesivo igual que antes). Los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener 240 mg de los cristales del título.

20

Ejemplo 2. Cristalización por enfriamiento (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se añadieron 455 mg del compuesto de fórmula (I) a 3 ml de diclorometano y se disolvieron calentando a 40°C. La solución de la disolución se enfrió a 4°C. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener 339 mg de los cristales del título.

- 25 Ejemplo 3. Cristalización por enfriamiento (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se añadieron 395 mg del compuesto de fórmula (I) a 20 ml de tetrahidrofurano y se disolvieron calentando a 70°C. La solución de la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener cantidades muy pequeñas de los cristales del título.

Ejemplo 4. Cristalización por enfriamiento (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 30 Se añadieron 366 mg del compuesto de fórmula (I) a 46 ml de acetona y se disolvieron calentando a 50°C. La solución de la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener cantidades muy pequeñas de los cristales del título.

Ejemplo 5. Cristalización por enfriamiento (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 35 Se añadieron 2539 g del compuesto de fórmula (I) que comprendía principalmente los cristales de tipo  $\alpha$ , a 69,5 litros de acetonitrilo-agua (relación en volumen 9:1) y se disolvieron calentando a 68°C. La solución de la disolución se enfrió a 50°C (siembra en curso a 55°C) y se dejó madurar a 50°C durante 2 h. Después, la solución de cristalización se enfrió a 4°C y se agitó durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a 60°C a presión reducida para obtener 2218 g de los cristales del título (rendimiento: 88,5%).

- 40 Ejemplo 6. Combinación de cristalización por enfriamiento y cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se añadieron 10,6 g del compuesto de fórmula (I) que comprendía principalmente los cristales de tipo  $\alpha$ , a 200 ml de acetonitrilo-agua (relación en volumen 9:1) y se disolvieron calentando a 75°C. La solución de la disolución se enfrió a 60°C y se añadieron a la misma cristales semilla del cristal de tipo  $\alpha$ . La solución se enfrió a 10°C en 5 h y la suspensión que contenía los cristales se agitó a 10°C o inferior durante la noche. Después, se añadieron 121,4 ml de agua gota a gota a la suspensión en 1 h y se dejó madurar a 10°C o inferior. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con acetonitrilo, se enfriaron a 10°C previamente, y se secaron a 50°C a presión reducida, para obtener 9,38 g de los cristales del título (rendimiento: 93,8%).

45

Ejemplo 7. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 5 Se disolvieron 500 mg del compuesto de fórmula (I) en 1 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron 16 ml de tolueno a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título. (Temperatura de la solución antes de la precipitación: temperatura ambiente, en lo sucesivo en los ejemplos 8 a 17 igual que lo anterior).

Ejemplo 8. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se disolvieron 400 mg del compuesto de fórmula (I) en 1 ml de dimetilformamida. Se añadieron 4 ml de éter dietílico a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

- 10 Ejemplo 9. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se disolvieron 400 mg del compuesto de fórmula (I) en 1 ml de dimetilformamida. Se añadieron 8 ml de tolueno a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 10. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 15 Se disolvieron 300 mg del compuesto de fórmula (I) en 1,7 ml de cloroformo. Se añadieron 3,4 ml de etanol a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 11. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 20 Se disolvieron 300 mg del compuesto de fórmula (I) en 1,7 ml de cloroformo. Se añadieron 2 ml de éter dietílico a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 12. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 25 Se disolvieron 300 mg del compuesto de fórmula (I) en 1,7 ml de cloroformo. Se añadieron 3,4 ml de tolueno a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 13. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se disolvieron 450 mg del compuesto de fórmula (I) en 3 ml de diclorometano. Se añadieron 4,5 ml de éter dietílico a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

- 30 Ejemplo 14. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se disolvieron 300 mg del compuesto de fórmula (I) en 18 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 15 ml de agua a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 15. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 35 Se disolvieron 300 mg del compuesto de fórmula (I) en 18 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 25 ml de ciclohexano a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 16. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 40 Se disolvieron 170 mg del compuesto de fórmula (I) en 22 ml de acetona. Se añadieron 30 ml de agua a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 17. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

Se disolvieron 300 mg del compuesto de fórmula (I) en 15 ml de acetonitrilo. Se añadieron 5 ml de agua a la solución de la disolución y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo 18. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 45 Se añadieron 4,85 litros de dimetilformamida a 2000 g del compuesto de fórmula (I) que comprendía principalmente los cristales de tipo  $\alpha$  y se disolvieron calentando a 71°C. Se añadieron gota a gota 19,4 litros de acetonitrilo a la solución de la disolución de 66 a 75°C. Después, la solución mezclada se enfrió a 40°C, se sembró con cristales de

tipo  $\alpha$  en mitad del proceso a 54°C y se dejó madurar a 40°C durante 2 h. Después la solución de cristalización se enfrió a 5°C en 4 h y se agitó durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a 60°C a presión reducida para obtener 1731 g de los cristales del título (rendimiento: 83,0%).

Ejemplo 19. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 5 El cristal húmedo que contenía 54,8 g del compuesto de fórmula (I) que es amorfo y contiene principalmente 310,5 g de agua, se añadió a 633 ml de acetonitrilo, se disolvió y se agitó a 25°C durante 5,5 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración y se secaron a 60°C a presión reducida para obtener 47,4 g de los cristales del título (rendimiento: 86%).

Ejemplo 20. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 10 Se añadieron 32,17 g del compuesto de fórmula (I) a 330 ml de acetonitrilo, se disolvieron y agitaron a temperatura ambiente durante 6 h. Los cristales precipitados se aislaron por filtración y se secaron a 60°C a presión reducida para obtener 26,67 g de los cristales del título (rendimiento: 83%).

Ejemplo 21. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 15 Se añadieron 45,0 g del compuesto de fórmula (I) a 112 ml de dimetilformamida y se disolvieron a 70°C. Manteniendo la temperatura de la solución a 65°C o superior, se añadieron a la misma gota a gota 445 ml de acetonitrilo. Después de añadirlo gota a gota, la solución de la disolución se enfrió a 10°C. El cristal obtenido por cristalización natural se filtró y se secó a 50°C a presión reducida para obtener 36,8 g de la mezcla de los cristales de tipo  $\alpha$  y los cristales de tipo  $\theta$  (tipo  $\alpha$ /tipo  $\theta$  = aproximadamente 1, determinado por la relación de intensidades de rayos X de polvo) (rendimiento: 82%). (Cuando se enfría drásticamente la solución para llevar a cabo la cristalización natural y después se filtra en un tiempo corto, se obtiene la mezcla de los cristales de tipo  $\alpha$  y cristales de tipo  $\theta$ ).

- 20 Se añadieron 13,42 g de la mezcla así obtenida de los cristales de tipo  $\alpha$  y cristales de tipo  $\theta$  a una solución que contenía 30 ml de dimetilformamida y 120 ml de acetonitrilo, se suspendieron y se agitaron a 40°C durante 5 h. La mezcla se enfrió de forma continua de 40°C a 10°C en 3 h y se dejó madurar a 10°C o inferior durante 9 h. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con 40 ml de acetonitrilo y se secaron a presión reducida para obtener 11,63 g de los cristales del título (rendimiento: 87%).

Ejemplo 22. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 30 Se añadió el compuesto de fórmula (I) que comprendía 1,81 g de cristales de tipo  $\alpha$  y 0,99 g de cristales de tipo  $\theta$ , a 60 ml de acetonitrilo-agua (relación en volumen 9:1) y se agitó a 30°C durante 4 días. En este momento, se llevó a cabo la retirada parcial de la suspensión una vez con el fin de comprobar la forma cristalina (se retiraron 0,79 g de cristales). Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a presión reducida para obtener 1,17 g de los cristales del título.

Ejemplo 23. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\alpha$ )

- 35 Se añadieron 6,09 g del compuesto de fórmula (I) que comprendía cristales de tipo  $\theta$ , a 120 ml de acetonitrilo-agua (relación en volumen 9:1) y se agitaron a 10°C durante 24 h. En este momento, se llevó a cabo la retirada parcial de la suspensión 5 veces con el fin de comprobar la forma cristalina (se retiraron en total 3,31 g de cristales). Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a presión reducida para obtener 1,36 g de los cristales del título.

Ejemplo de referencia 24. Cristalización por enfriamiento (el cristal de tipo  $\gamma$ )

- 40 Se añadieron 530 mg del compuesto de fórmula (I) a 1 ml de dimetilformamida y se disolvieron calentando a 70°C. Después, la solución de la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener 100 mg de los cristales del título.

Ejemplo de referencia 25. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\gamma$ )

Se añadió una cantidad de agua muy pequeña al filtrado de dimetilformamida obtenido en el ejemplo 20, y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título (Temperatura de la solución antes de la precipitación: temperatura ambiente, en lo sucesivo en los ejemplos 26 a 27 igual que lo anterior).

- 45 Ejemplo de referencia 26. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\epsilon$ )

Se disolvieron 450 mg del compuesto de fórmula (I) en 3 ml de diclorometano. Se añadieron 9 ml de etanol a la solución de la disolución, y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo de referencia 27. Cristalización con un disolvente o disolventes malos (el cristal de tipo  $\epsilon$ )

- 50 Se disolvieron 500 mg del compuesto de fórmula (I) en 1 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron 4 ml de éter dietílico a

la solución de la disolución, y los cristales precipitados se filtraron y se secaron al aire para obtener los cristales del título.

Ejemplo de referencia 28. Cristalización por neutralización (el cristal de tipo  $\eta$ )

- 5 Se disolvieron 1,02 g del compuesto de fórmula (I) en 5,0 ml de solución de cloruro de hidrógeno-metanol a temperatura ambiente. Se añadió a la misma gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener los cristales del título.

Ejemplo de referencia 29. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\theta$ )

- 10 Se añadieron 45,0 g del compuesto de fórmula (I) a 112 ml de dimetilformamida y se disolvieron a 70°C. Manteniendo la temperatura de la solución a 65°C o superior, se añadieron a la misma gota a gota 445 ml de acetonitrilo. Después de añadirlo gota a gota, la solución de la disolución se enfrió a 10°C. El cristal obtenido por cristalización natural se filtró y se secó a 50°C a presión reducida para obtener 36,8 g de la mezcla de los cristales de tipo  $\alpha$  y los cristales de tipo  $\theta$  (tipo  $\alpha$ /tipo  $\theta$  = aproximadamente 1, determinado por la relación de intensidades de rayos X de polvo) (rendimiento: 82%). (Cuando se enfría drásticamente la solución para llevar a cabo la cristalización natural y después se filtra en un tiempo corto, se obtiene la mezcla de los cristales de tipo  $\alpha$  y cristales de tipo  $\theta$ ).

- 15 Se añadieron 2,01 g de la mezcla así obtenida de los cristales de tipo  $\alpha$  y cristales de tipo  $\theta$  del compuesto de fórmula (I) a 11 ml de acetonitrilo-dimetilformamida (relación en volumen 4:1), y se agitaron a 60°C durante 3 h. Los cristales precipitados de la suspensión se filtraron a 60°C y se secaron a 60°C a presión reducida para obtener 1,42 g de los cristales del título (rendimiento: 71%).

Ejemplo de referencia 30. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\theta$ )

- 20 Se añadieron 20,04 g del compuesto de fórmula (I), que es un sólido que comprende principalmente cristales de tipo  $\alpha$ , a 220 ml de acetonitrilo-agua (relación en volumen 9:1) y se agitaron calentando a 61°C. Se añadió 1 g de los cristales de tipo  $\theta$  y se calentó continuamente a 60°C durante 24 h. En este momento, se llevó a cabo la retirada parcial de la suspensión 3 veces con el fin de comprobar la forma cristalina (se retiraron en total 8,71 g de los cristales). Los cristales precipitados se filtraron a 60°C y se secaron a presión reducida para obtener 5,06 g de los cristales del título.

Ejemplo de referencia 31. Cristalización por suspensión (el cristal de tipo  $\theta$ )

- 30 Se añadió el compuesto de fórmula (I) que comprendía 2,01 g de cristales de tipo  $\alpha$  y 1,72 g de cristales de tipo  $\theta$ , a 100 g de acetonitrilo-agua (relación en volumen 1:1) y se agitó a 40°C durante 95 h. En este momento, se llevó a cabo la retirada parcial de la suspensión 2 veces con el fin de comprobar la forma cristalina (se retiraron en total 1,84 g de los cristales). Los cristales precipitados se filtraron a 40°C y se secaron a presión reducida para obtener 1,46 g de los cristales del título.

Ejemplo analítico 1

Medición de los patrones de difracción de rayos X de polvo

(1) Método de medición y condiciones

- 35 Objetivo: monocromador automático total de Cu  
 Voltaje: 40 kV  
 Corriente: 40 mA  
 Rendija: divergencia 1/2°  
 dispersión 1/2°  
 40 recepción de luz 0,15 mm

Velocidad de barrido: 2°/min

Intervalo  $2\theta$ : de 3 a 30°

(2) Resultados de la medición

- 45 Las figuras 1 a 5 muestran los patrones de difracción de rayos X de polvo de cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$ , tipo  $\eta$ , y tipo  $\theta$ , respectivamente.

Además, las tablas 1 a 5 muestran los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de los picos principales y las intensidades de cada cristal.

Tabla 1  
tipo  $\alpha$

$\theta$	intensidad
6,2	fuerte
10,2	fuerte
10,7	fuerte
10,8	fuerte
14,0	fuerte
14,4	fuerte
16,0	fuerte
16,2	fuerte
17,1	media
17,2	media
18,4	media
18,8	media
20,6	media
21,7	fuerte
23,1	media
27,8	media
28,1	media

5 Tabla 2  
tipo  $\gamma$

$\theta$	intensidad
7,2	media
8,1	fuerte
10,3	media
10,9	media
14,5	media
15,1	media
16,4	media
17,3	media
18,3	media
19,4	media
20,1	media
20,7	media
21,4	media
23,3	fuerte
23,9	media

Tabla 3  
tipo  $\epsilon$

$\theta$	intensidad
5,4	media
6,9	media
8,3	media
10,8	fuerte
11,1	fuerte
12,8	fuerte
16,1	media
16,4	media
17,7	media
21,6	fuerte
23,4	fuerte
24,5	fuerte
25,1	fuerte

Tabla 4  
tipo  $\eta$

2 $\theta$	intensidad
9,7	fuerte
12,2	fuerte
12,8	media
14,9	media
15,6	media
16,9	media
18,5	fuerte
20,4	fuerte

5 Tabla 5  
tipo  $\theta$

2 $\theta$	intensidad
5,7	media
10,3	media
11,5	fuerte
13,9	fuerte
16,5	media
18,5	fuerte
20,0	fuerte
21,0	fuerte
21,9	media
23,0	media
26,0	media

El compuesto descrito en el ejemplo 196 del documento WO02/16329 (Bibliografía de patente 1) se explica como sigue como un ejemplo comparativo.

#### Ejemplo comparativo 1

- 10 El compuesto descrito en el ejemplo 196 de la bibliografía de patente 1 es el compuesto sintetizado de acuerdo con el ejemplo 196 de la bibliografía de patente 1 y se usó el obtenido en forma de hidrocloreuro.

A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo de la figura 6 está claro que el compuesto es amorfo.

#### Ejemplo analítico 2

Medición del espectro de absorción de infrarrojo

- 15 (1) Método y condiciones de medición

El espectro de absorción de infrarrojo se midió por FTIR de acuerdo con el método del disco de bromuro potásico de los ensayos generales de la Farmacopea Japonesa.

#### (2) Resultados de la medición

La figura 7 muestra el espectro de absorción de infrarrojo del cristal de tipo  $\alpha$ .

- 20 Ejemplos de ensayo

Los ejemplos de ensayo ilustrarán más los efectos de la presente invención.

Las formas cristalinas termodinámicamente estables fueron confirmadas por los ejemplos de ensayo 1 y 2. Igualmente, las formas cristalinas que tienen higroscopicidad se confirmaron mediante el ejemplo de ensayo 3.

#### Ejemplo de ensayo 1

- 25 Calorimetría diferencial de barrido: DSC

#### (1) Método y condiciones de medición

Se pesaron de 1 a 7 mg de las muestras de cada una de las formas cristalinas obtenidas antes (tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$

y tipo  $\eta$ ) y se sellaron en cápsulas de aluminio. Después, se llevó a cabo la DSC en las siguientes condiciones:

Referencia: Una cápsula de aluminio vacía

Velocidad de barrido: 10°C/min

Tiempo de muestreo: 0,2 s

5 Intervalo: de 50 a 350°C

(2) Resultados de la medición

La figura 8 muestra los patrones de DSC de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$ .

10 Se observó por DSC que todos los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$  tenían un pico endotérmico alrededor de 265°C. La medición de los puntos de fusión por observación visual determinó que todos los puntos de fusión de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$  estaban alrededor de 257 a 264°C.

Ejemplo de ensayo 2

Medición de los cambios de temperatura de los patrones de difracción de rayos X de polvo de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$ .

(1) Método y condiciones de medición

15 La medición se llevó a cabo en las mismas condiciones que las de la medición anterior de los patrones de difracción de rayos X de polvo.

Además, con el fin de cambiar la temperatura, la temperatura deseada se fijó mediante la unidad de control de la temperatura.

(2) Resultados de la medición

20 La figura 9 muestra los cambios de temperatura de los patrones de difracción de rayos X de polvo de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$ .

25 Todas las formas cristalinas de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$  y tipo  $\eta$  cambiaron a nuevos patrones de formas cristalinas (que correspondían al cristal de tipo  $\theta$  en la presente memoria descriptiva) en el lado de temperatura alta por el cambio de temperatura. Se pensó que la razón por la que todas las formas cristalinas tenían el punto de fusión alrededor de 265°C en el ejemplo de ensayo 1, era el punto de fusión del cristal de tipo  $\theta$ .

La temperatura de transición del cristal de tipo  $\alpha$  al cristal de tipo  $\theta$  se observó a 230°C o superior y 250°C o inferior; la del cristal de tipo  $\gamma$  al cristal de tipo  $\theta$  se observó a 160°C o superior y 200°C o inferior; la del cristal de tipo  $\epsilon$  al cristal de tipo  $\theta$  se observó a 150°C o superior y 200°C o inferior; y la del cristal de tipo  $\eta$  al cristal de tipo  $\theta$  se observó a 210° o superior y 230° o inferior.

30 Las curvas de TG (T: temperatura [°C], G: valor relativo de energía libre de Gibbs) de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$ , tipo  $\epsilon$ , tipo  $\eta$  y tipo  $\theta$ , se indicaron en los resultados anteriores (referido a la figura 10).

A partir de la figura 10, se cree que la forma cristalina termodinámicamente estable a temperatura ambiente es el cristal de tipo  $\alpha$  y tipo  $\alpha >$  tipo  $\eta >$  tipo  $\gamma >$  tipo  $\epsilon >$  tipo  $\theta$ , en este orden. Además, cuando la transición cristalina se produce en un intervalo de temperatura alto, se cree que se genera el cristal de tipo  $\theta$  y existe de forma estable.

35 Ejemplo de ensayo 3

Método de medición de la adsorción de agua de los cristales (creación de la isoterma de adsorción de vapor)

(1) Método de medición de la cantidad de adsorción de agua y condiciones

40 Se pesaron 100 mg de cada uno de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$  y tipo  $\epsilon$  obtenidos antes y se secaron a vacío a 50°C durante la noche. Después, a la temperatura constante de 25°C, se determinó la cantidad de adsorción de agua de los cristales con un aparato de medición de la adsorción de vapor automático total (BELSORP-18, BEL Japan, Inc.) (Mitsuiki et al., *J. Agric. Food Chem.*, vol. 46, no. 9, pp. 3528-3534 (1998)).

(2) Resultados de la medición

La figura 11 muestra la isoterma de adsorción de vapor de los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$  y tipo  $\epsilon$  (El eje horizontal indica la humedad relativa [%]/100; y el eje vertical indica la cantidad de adsorción de agua [%]).

45 Todos los cristales de tipo  $\alpha$ , tipo  $\gamma$  y tipo  $\epsilon$  tienen una cantidad de adsorción de agua de 2% o inferior incluso en la

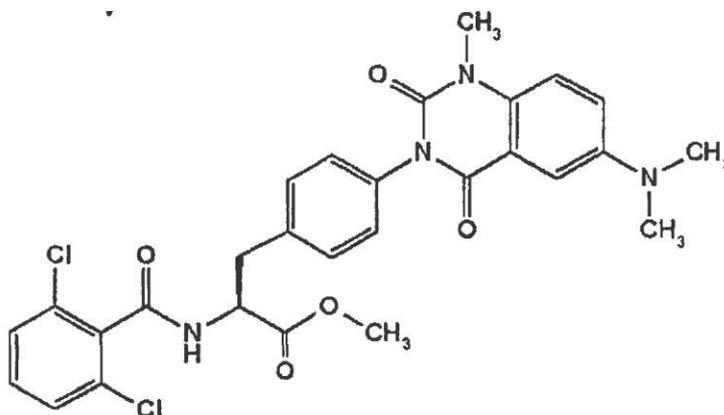
humedad relativa de 100%. Por lo tanto, se observa que tienen adsorción de agua baja y los cristales de tipo  $\epsilon$  y de tipo  $\gamma$  tienen adsorción de agua particularmente baja.

Por referencia, la figura 12 muestra la isoterma de adsorción de vapor del cristal de tipo  $\eta$  (El eje horizontal indica la humedad relativa [%]/100; y el eje vertical indica la cantidad de adsorción de agua [%]).

- 5 La presente invención proporciona cristales excelentes en estabilidad en la conservación o resistencia a la humedad de los fármacos o preparaciones; o los que se pueden producir a escala industrial. Los compuestos que tienen las formas cristalinas de la presente invención tienen una actividad inhibidora de la integrina  $\alpha 4$ , y son útiles como agentes terapéuticos o agentes conservantes para enfermedades en las que participa el proceso de adhesión dependiente de integrina  $\alpha 4$  en la patología, tal como enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjorgen, asma, psoriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, reestenosis, proliferación tumoral, metástasis tumoral y rechazo de trasplante.
- 10

## REIVINDICACIONES

1.- Un cristal de tipo  $\alpha$  del compuesto de fórmula (I)



5 que en el patrón de difracción de rayos X de polvo tiene picos en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 6,2, 10,2, 10,7, 10,8, 14,0, 14,4, 16,0, 16,2 y 21,7.

10 2.- Un método para producir el cristal de tipo  $\alpha$  según la reivindicación 1, que comprende las etapas de: disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente o disolventes buenos que contienen al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetona, dimetilsulfóxido y cloroformo, o en un disolvente mixto de acetonitrilo-agua, o en un disolvente mixto de acetonitrilo-dimetilformamida; y enfriar la mezcla de 0 a 30°C para cristalizar.

15 3.- Un método para producir el cristal de tipo  $\alpha$  según la reivindicación 1, que comprende las etapas de disolver el compuesto de fórmula (I) en un disolvente o disolventes buenos y después añadir un disolvente o disolventes malos al mismo para cristalizar, en donde la combinación del o de los disolventes buenos y el o los disolventes malos es una de dimetilsulfóxido-tolueno, dimetilformamida-éter dietílico, dimetilformamida-tolueno, cloroformo-etanol, cloroformo-tolueno, cloroformo-éter dietílico, diclorometano-éter dietílico, tetrahidrofurano-agua, tetrahidrofurano-ciclohexano, acetona-agua, acetonitrilo-agua o dimetilformamida-acetonitrilo.

20 4.- Un método para producir un cristal de tipo  $\alpha$  según la reivindicación 1, que comprende las etapas de: suspender el compuesto de fórmula (I) en acetonitrilo, un disolvente mixto de acetonitrilo-agua o un disolvente mixto de acetonitrilo-dimetilformamida; y agitar la mezcla de 0 a 40°C para cristalizar.

FIG. 1

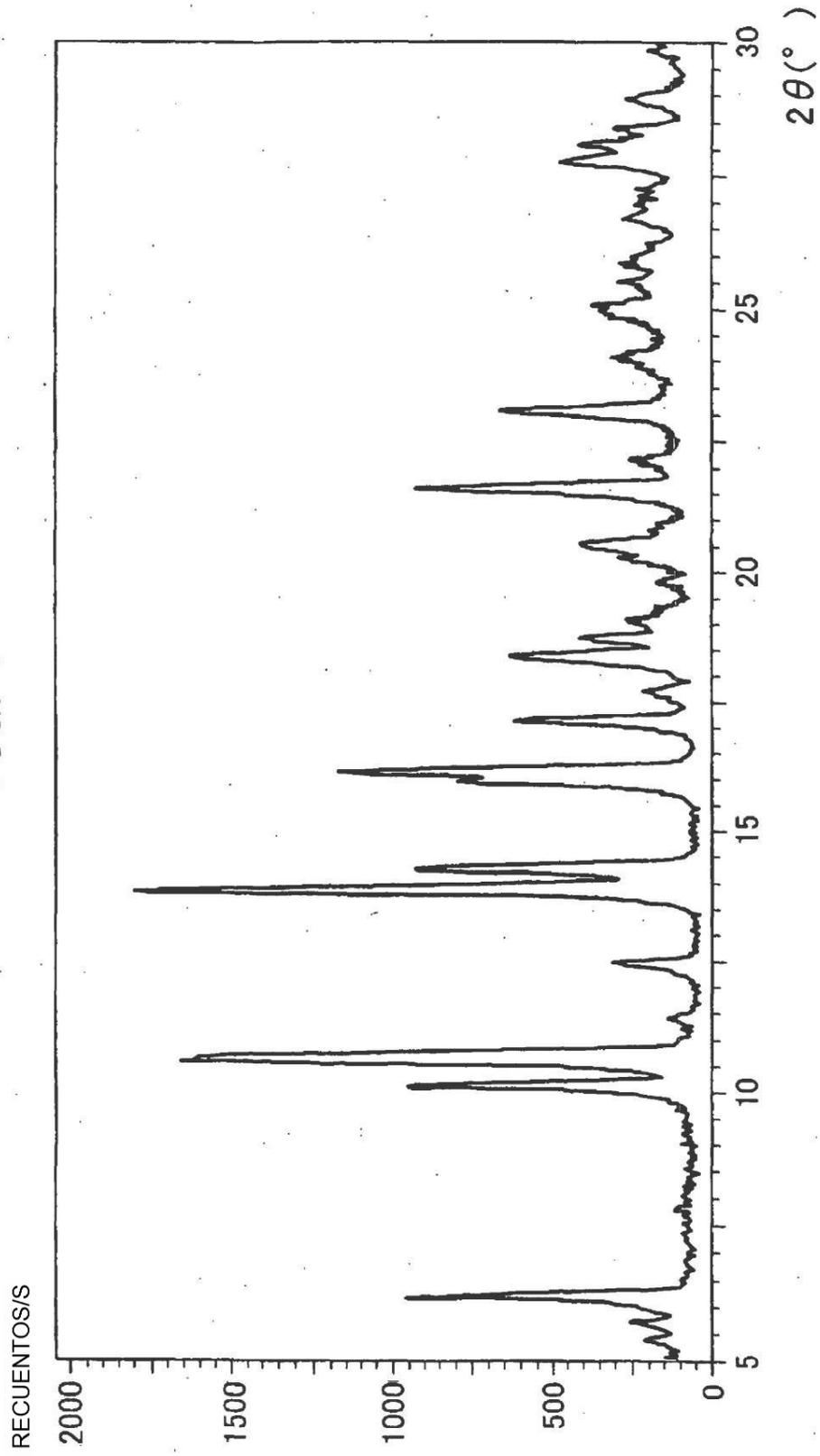


FIG. 2

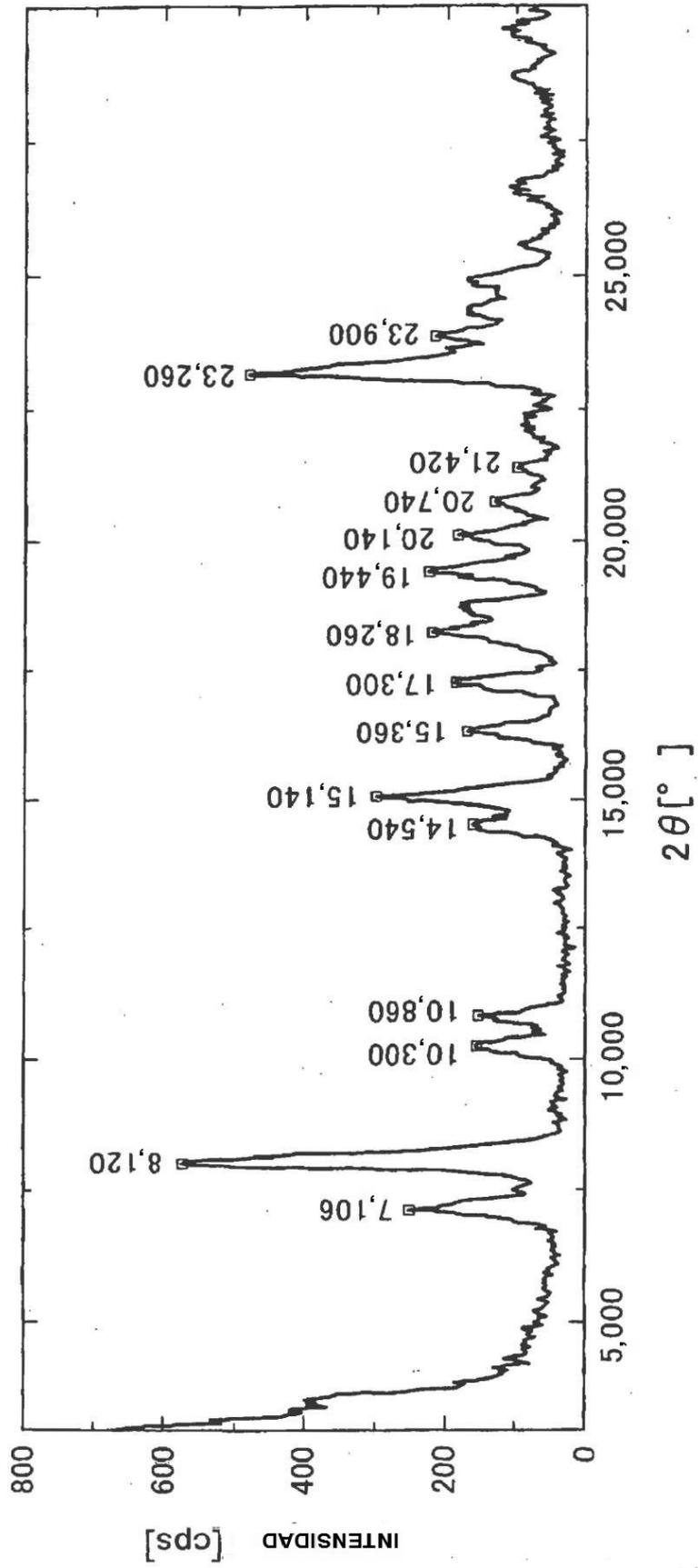


FIG. 3

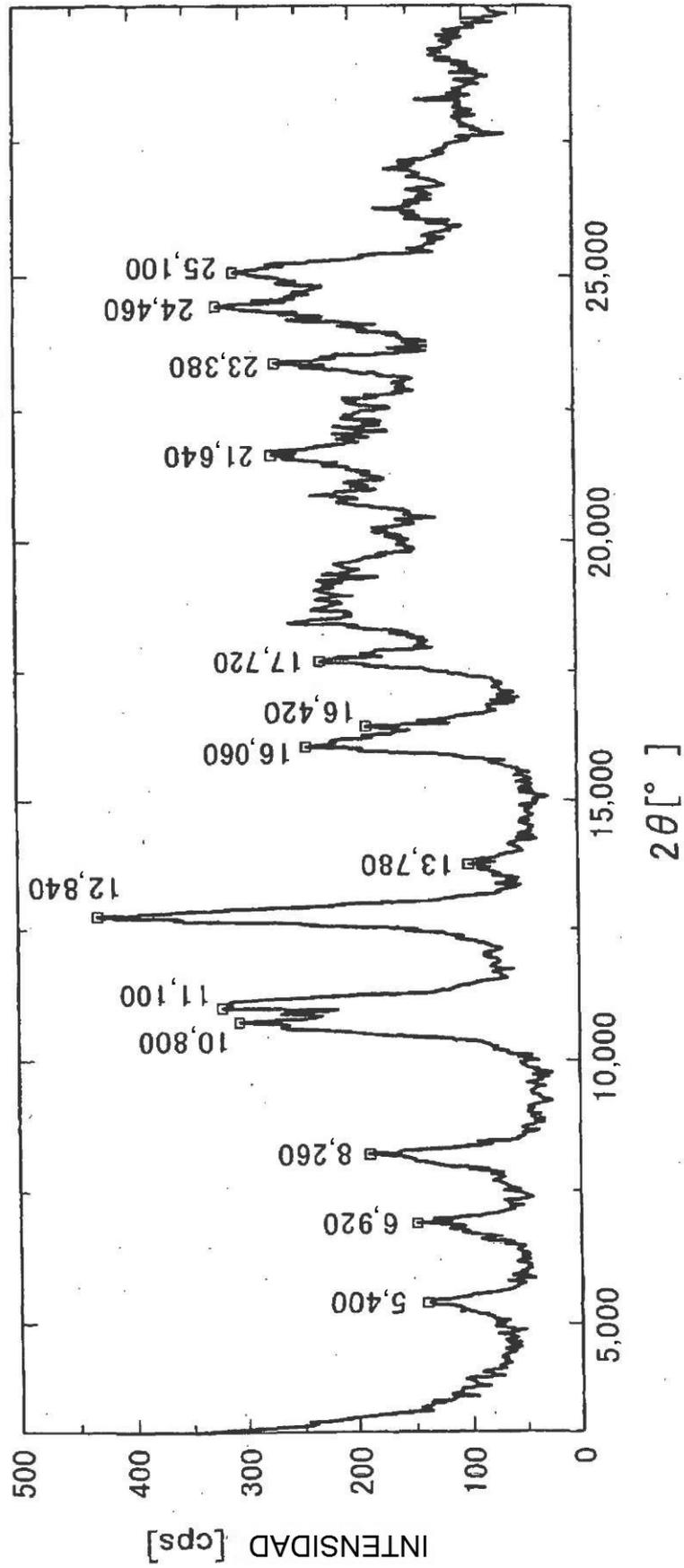


FIG. 4

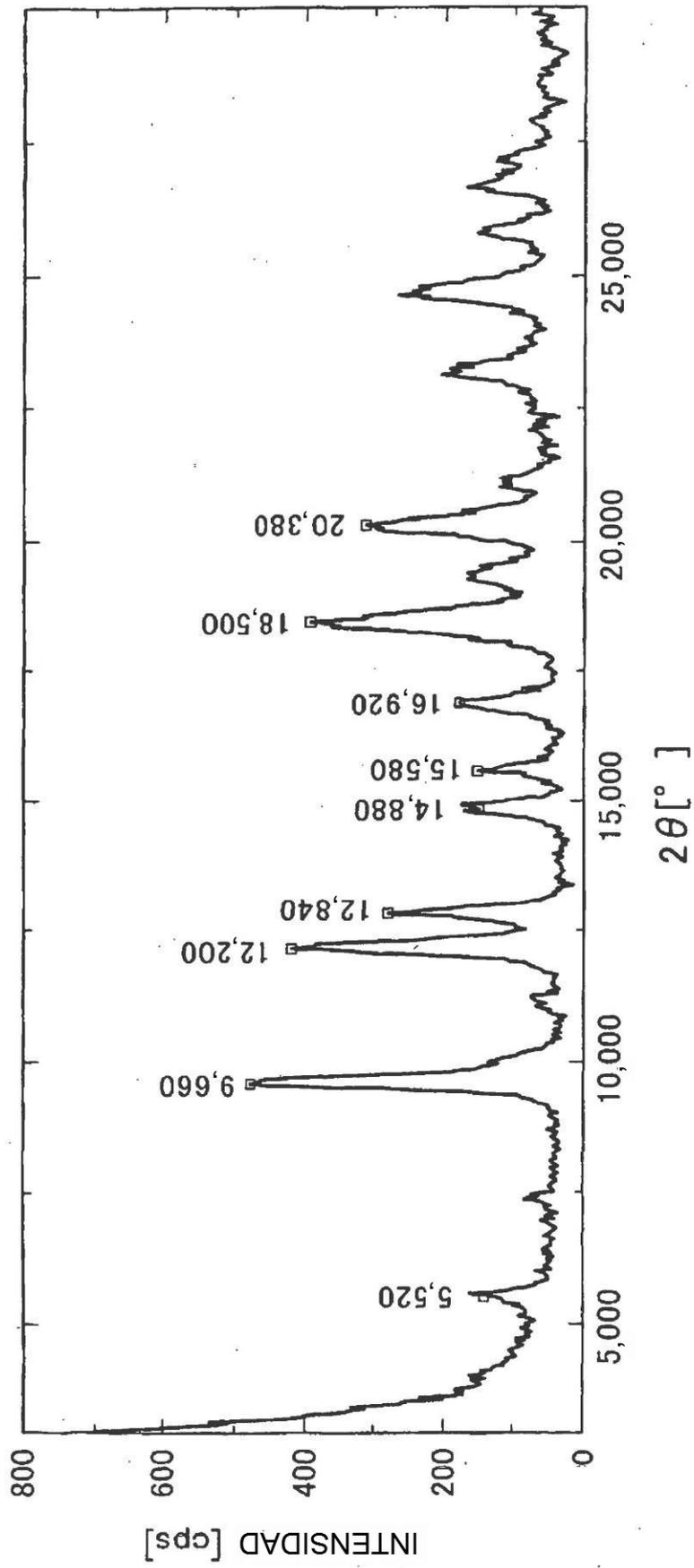


FIG. 5

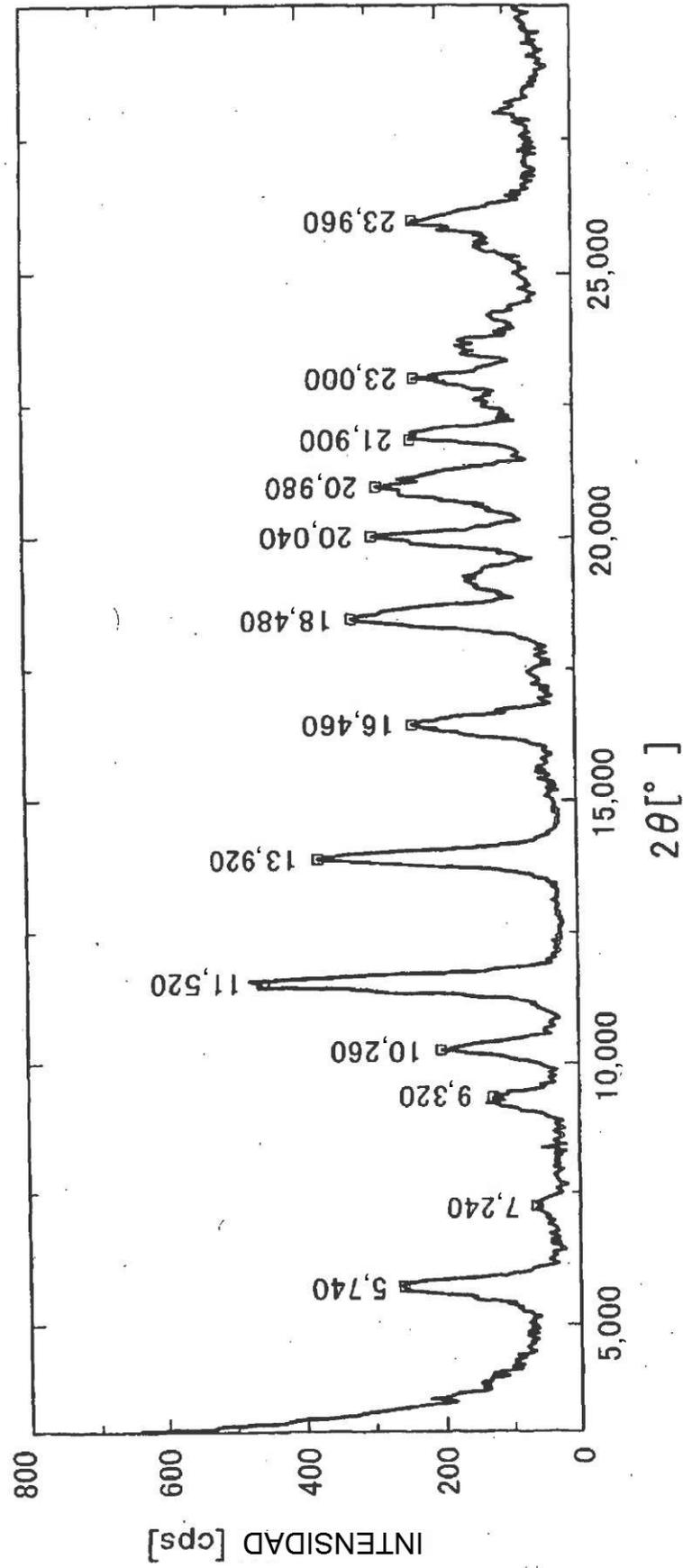


FIG. 6

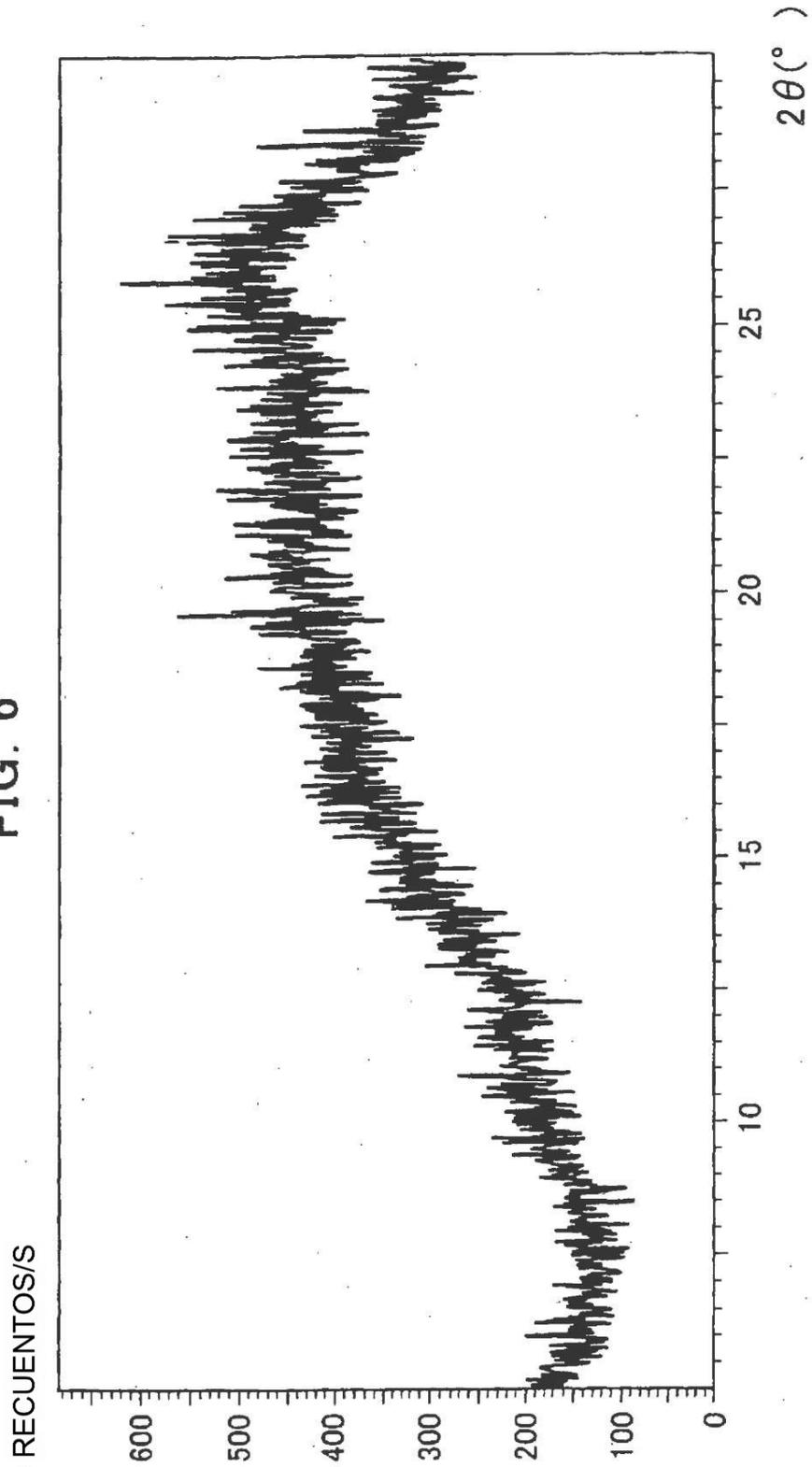


FIG. 7

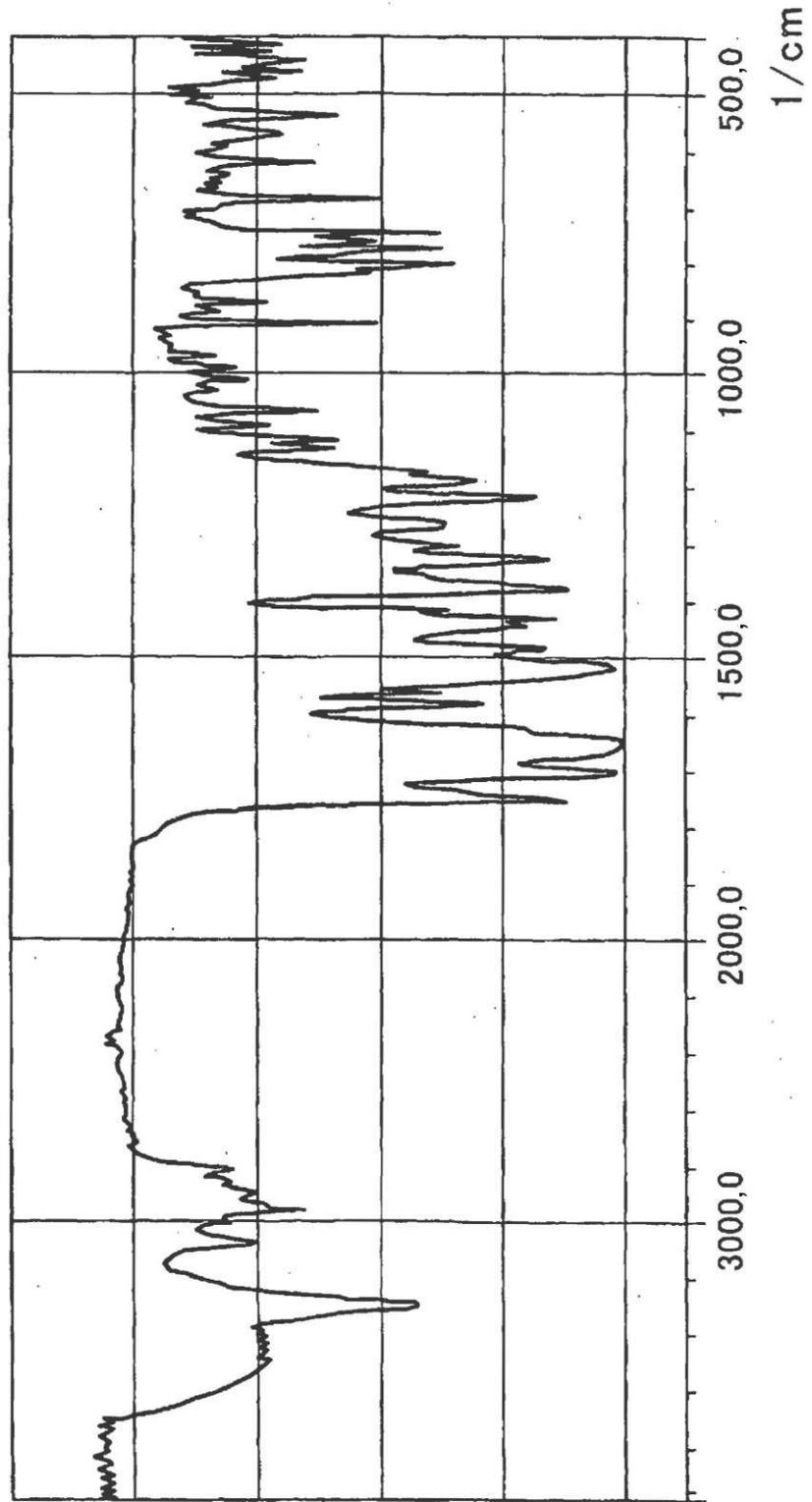


FIG. 8

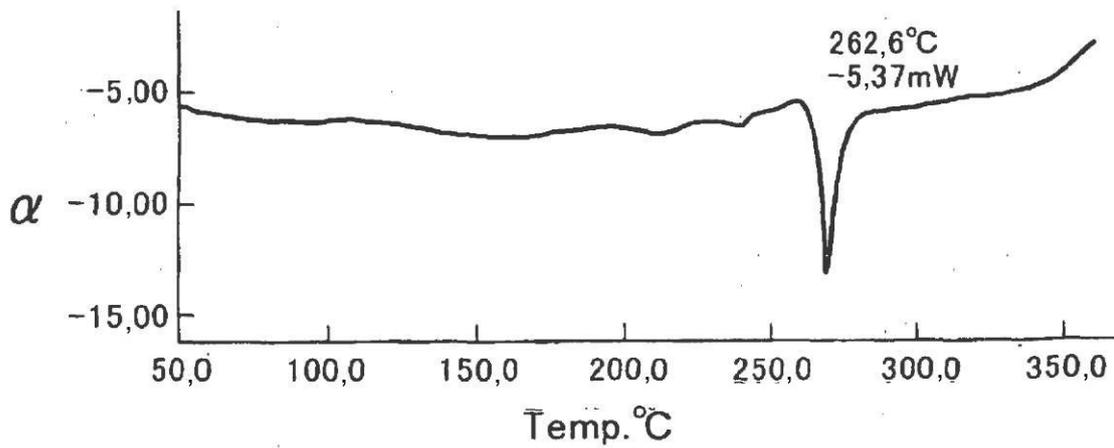
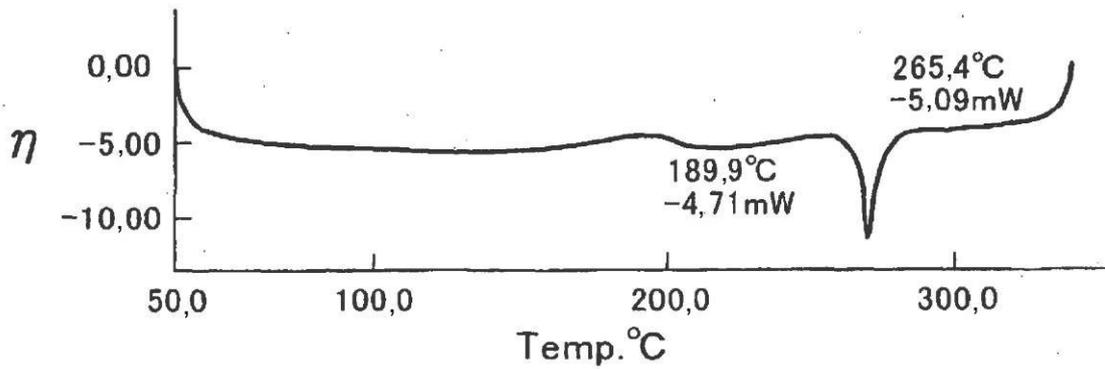
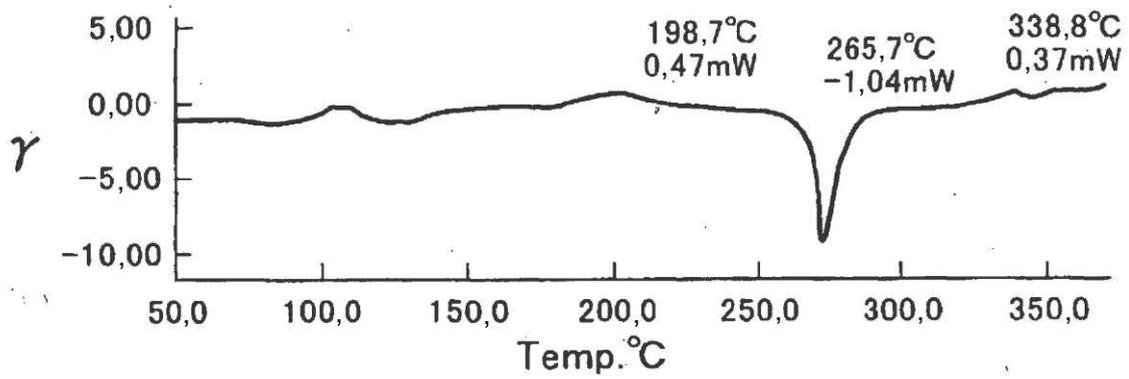
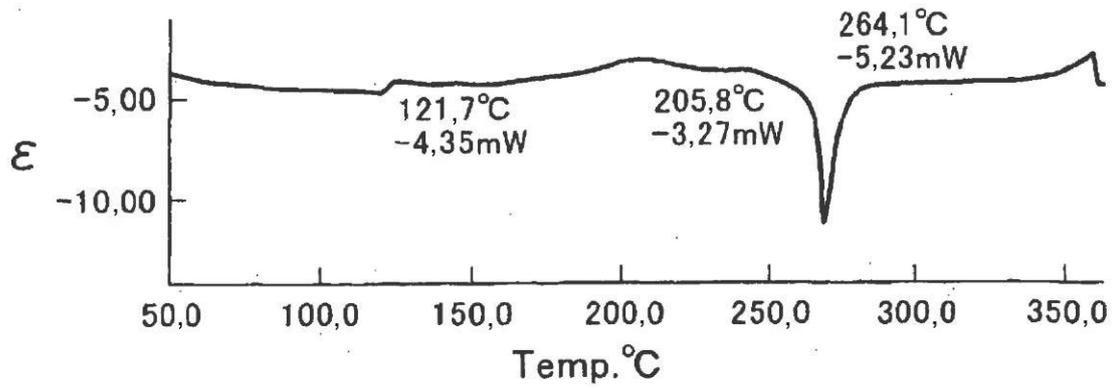


FIG. 9

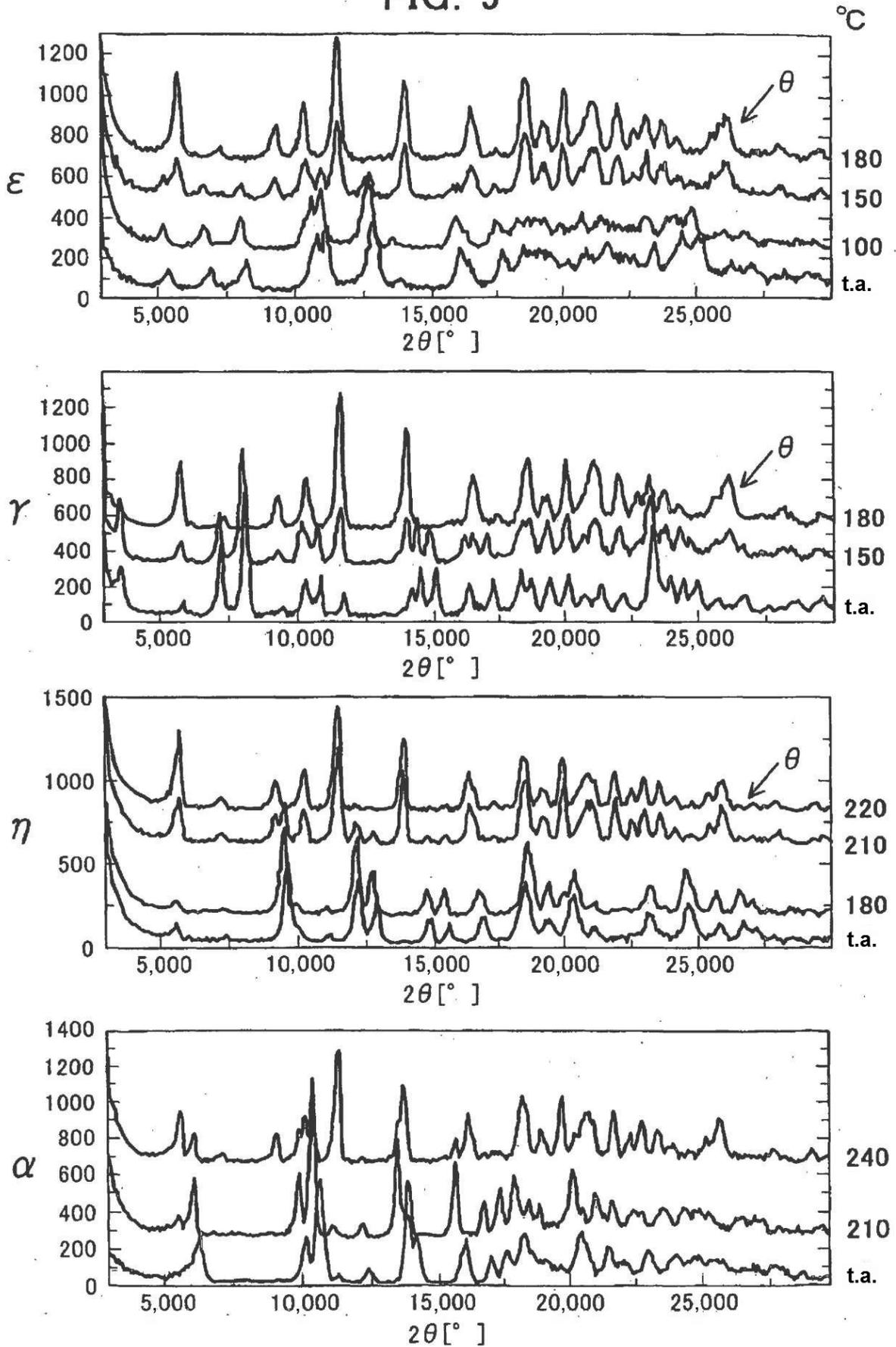


FIG. 10

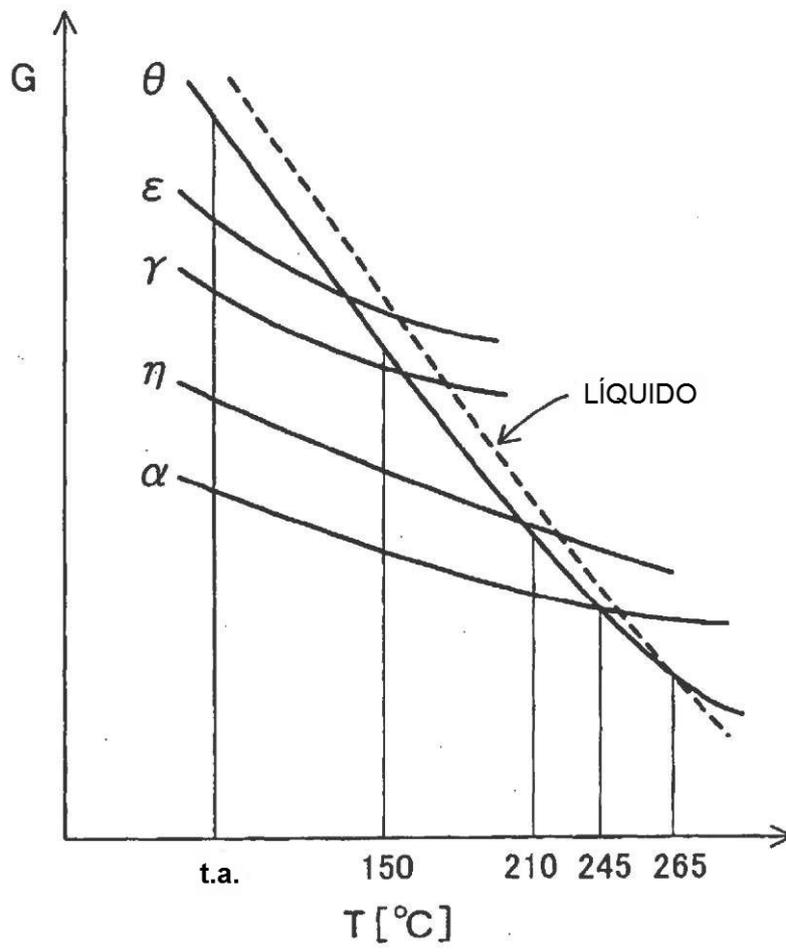


FIG. 11

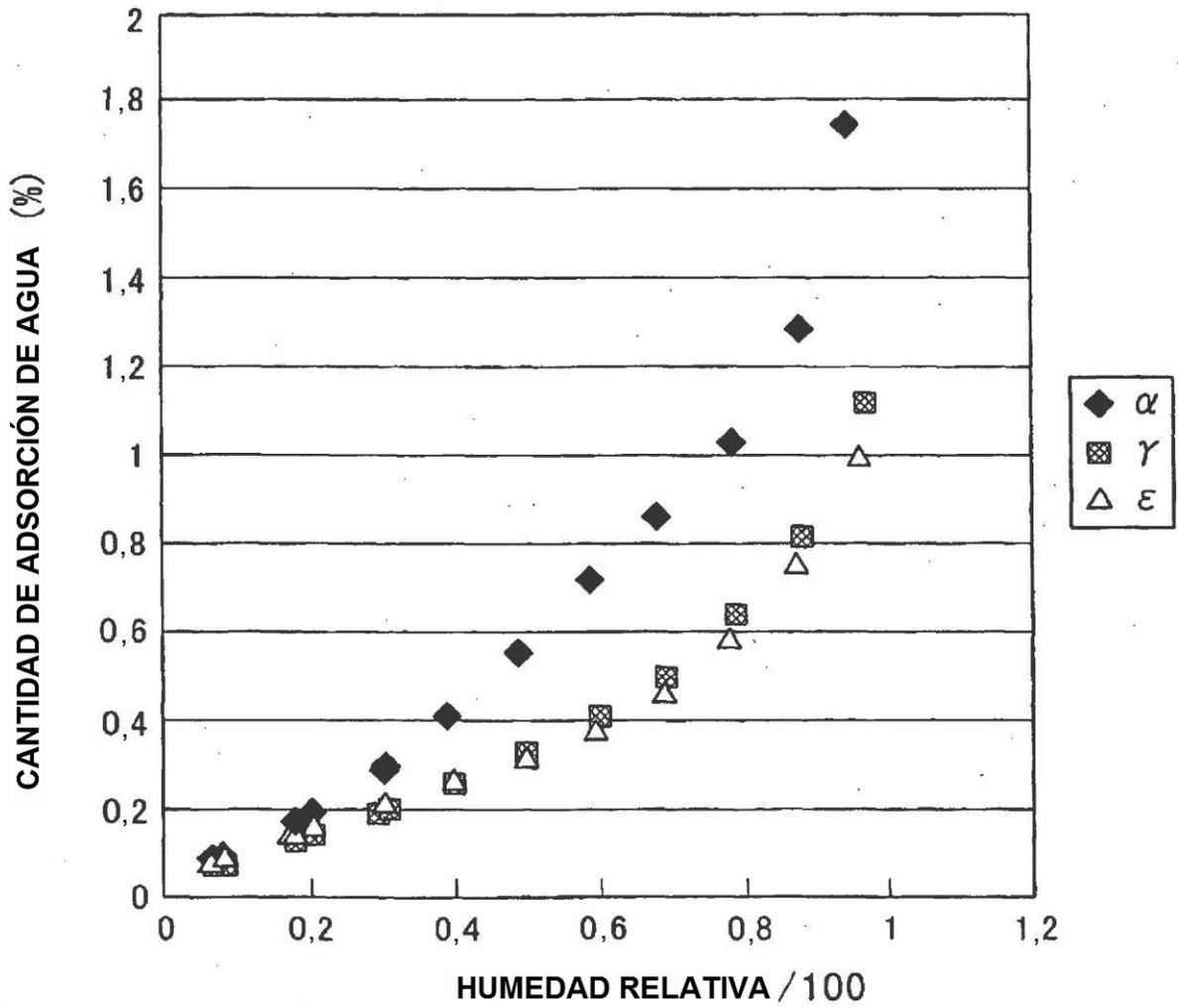


FIG. 12

